

**Obesity
and
Metabolism**



РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



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

ожирение и метаболизм

99

Научные
исследования

174

Научные
обзоры

215

Клинические
рекомендации



Научно-практический
журнал

том 21

2 2024

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 2023	1.3
Двухлетний импакт-фактор РИНЦ без самоцитирования 2022	1,849

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: Сумина С.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 29.03.2024 г.
Подписано в печать 10.08.2024 г.
Формат 60х90/8
Печать офсетная
Усл. печ. л. 5,5
Тираж 4000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

При перепечатке ссылка на журнал
«Ожирение и Метаболизм» обязательна

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

ПОДПИСКА:

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

Возрастная категория 16+

На первой странице обложки:
Герберт Арнольд Оливье, «Лето пришло», 1902

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

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

Ожирение и метаболизм

Том 21, №2

Апрель-Июнь

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)
Милич 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

SCOPUS metrics	CiteScore 2023	1.3
	SJR 2023	0,158 (Q4)
	SNIP 2023	0.342

Scopus coverage years: from 2016 to 2024

CONTACTS:

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

Online version editorial manager: Sofia V. Sumina
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>
318351 - subscription index

DISTRIBUTION

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

APC

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

On the front cover page:

Herbert Arnold Olivier, "Summer has come", 1902

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

Obesity and metabolism

Vol. 21, Issue 2

April-June

2024

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

MANAGING EDITOR

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

SCIENTIFIC EDITOR

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

EDITORIAL BOARD:

Andreeva E.N., MD, PhD (Moscow, Russia)
Bobrov A.E., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Butrova S.A., MD, PhD (Moscow, Russia)
Chasova I.E., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Golimbet V.E., PhD in biology (Moscow, Russia)
Grigoryan O.N., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ivashkin V.T., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Mkrumyan 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)
Vorobobina N.V. (Saint-Petersburg, Russia)
Vorontsov A.V. (Moscow, Russia)
Zalevskaya A.G. (Saint-Petersburg, Russia)
Zubeev P.S. (Nizhniy Novgorod, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
ОСОБЕННОСТИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ НА КРАТКОВРЕМЕННОЕ ОБЩЕЕ ОХЛАЖДЕНИЕ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЖИТЕЛЕЙ Г. АРХАНГЕЛЬСКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЕЙ СОДЕРЖАНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА В КРОВИ	99	FEATURES OF IMMUNE REACTIONS TO SHORT-TERM GENERAL COOLING IN PRACTICALLY HEALTHY RESIDENTS OF ARKHANGELSK, DEPENDING ON THE LEVELS OF CHOLESTEROL IN THE BLOOD
В.А. Штаборов, В.П. Патракеева, Р.С. Алесич		Shtaborov V.A., Patrakeeva V.P., Alesich R.S.
СООТНОШЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИЙ ЛЕПТИНА В СОСТАВЕ ЦИТОКИНОВОЙ РЕАКЦИИ НА ГИПЕРЛИПОПРОТЕИДЕМИЮ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ СЕВЕРЯН	107	RELATIONSHIP OF LEPTIN CONCENTRATIONS AS PART OF CYTOKINE RESPONSE TO HYPERLIPOPROTEIDEMIA IN PRACTICALLY HEALTHY NORTHERNERS
А.В. Самодова, Л.К. Добродеева, К.О. Пашинская, Н.П. Гешавец		Samodova A.V., Dobrodeeva L.K., Pashinskaya K.O., Geshavets N.P.
ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЕЙ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ С КОГНИТИВНЫМ СТАТУСОМ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ПРИ ОЖИРЕНИИ У ПОДРОСТКОВ	116	THE RELATIONSHIP OF FREE FATTY ACID LEVELS WITH COGNITIVE STATUS AND NEUROIMAGING CHARACTERISTICS IN ADOLESCENTS WITH OBESITY
Ю.Г. Самойлова, М.В. Матвеева, Д.В. Подчиненова, О.А. Олейник, Л.М. Шулико, М.А. Коваренко, Д.А. Кудлай		Samoilova Y.G., Matveeva M.V., Podchinenova D.V., Oleynik O.A., Shuliko L.M., Kovarenko M.A., Kudlai D.A.
ИЗУЧЕНИЕ ПОСТПИЩЕВОЙ ДИНАМИКИ КОНЦЕНТРАЦИИ ГОРМОНОВ У ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВЫМ И НЕЗДОРОВЫМ ОЖИРЕНИЕМ	125	STUDY OF POST-NUTRITION DYNAMICS HORMONE CONCENTRATIONS IN METABOLICALLY HEALTHY AND UNHEALTHY OBESE PATIENTS
Г.А. Матвеев, Е.Ю. Васильева, А.Ю. Бабенко, Е.В. Шляхто		Matveev G.A., Vasilieva E.Y., Babenko A.Y., Shlyakhto E.V.
ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ У ВЗРОСЛЫХ С НЕДИАБЕТИЧЕСКОЙ ГИПОГЛИКЕМИЕЙ	136	CONGENITAL DISORDERS OF GLUCOSE METABOLISM IN ADULTS WITH NONDIABETIC HYPOGLYCEMIA
М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина, Н.Ф. Нуралиева, С.В. Попов, Н.Г. Мокрышева		Yukina M.Y., Troshina E.A., Nuralieva N.F., Popov S.V., Mokrysheva N.G.
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА D В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ	151	FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH VITAMIN D DEFICIENCY IN REAL CLINICAL PRACTICE
Е.А. Пигарова, В.С. Глазьева, А.А. Поваляева, Л.К. Дзеранова, И.М. Беловалова, И.И. Дедов		Pigarova E.A., Glazieva V.S., Povaliaeva A.A., Dzeranova L.K., Belovalova I.M., Dedov I.I.
OBETIC HOLIC ACID AND INSULIN SENSITIVITY IN OVERWEIGHT PATIENTS WITH PREDIABETES	161	OBETIC HOLIC ACID AND INSULIN SENSITIVITY IN OVERWEIGHT PATIENTS WITH PREDIABETES
Hanan Mohamed Amer, Mina Mikhail Nesim, Hany Khairy Mansour, Eman Nasr Omran Nasr, Nesma Hussien Ahmed		Hanan Mohamed Amer, Mina Mikhail Nesim, Hany Khairy Mansour, Eman Nasr Omran Nasr, Nesma Hussien Ahmed
ИСПРАВЛЕНИЯ		CORRIGENDUM
ИСПРАВЛЕНИЯ: 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)	170	CORRIGENDUM: 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)
А.С. Бондаренко, Е.О. Мамедова, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко		Bondarenko A.S., Mamedova E.O., Belaya Z.E., Melnichenko G.A.
ИСПРАВЛЕНИЯ: СИНДРОМ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ФЕМИНИЗАЦИИ: ПРЕВЕНТИВНАЯ ГОНАДЕКТОМИЯ, «ЗА» И «ПРОТИВ». (Ожирение и метаболизм. — 2024. — Т. 21. — №1. — С. 85-91. doi: https://doi.org/10.14341/omet13024)	172	CORRIGENDUM: ANDROGEN INSENSITIVITY SYNDROME: PREVENTIVE GONADECTOMY, "PROS" AND "CONS" (Obesity and metabolism. 2024;21(1):85-91. doi: https://doi.org/10.14341/omet13024)
Е.А. Старостина, Н.В. Фролкова, С.М. Сеидова, Е.Г. Пржиялковская, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина		Starostina E.A., Frolkova N.V., Seidova S.M., Przhiyalkovskaya E.G., Platonova N.M., Troshina E.A.
ОБОЗРЫ		REVIEWS
ОЖИРЕНИЕ. ПРИЧИНЫ, ТИПЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ	174	OBESITY. REASONS, FEATURES AND PROSPECTS
Э.А. Бондарева, Е.А. Трошина		Bondareva E.A., Troshina E.A.
ЭВОЛЮЦИЯ ПЛАНИРОВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ	188	EVOLUTION OF PREGNANCY PLANNING IN HYPERPROLACTINEMIA
Л.К. Дзеранова, С.Ю. Воротникова, Е.А. Пигарова		Dzeranova L.K., Vorotnikova S.Y., Pigarova E.A.
ПОРАЖЕНИЕ СУСТАВОВ У ПАЦИЕНТОВ С АКРОМЕГАЛИЕЙ: ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ	195	JOINT INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH ACROMEGALY: POTENTIAL MARKERS FOR EARLY DIAGNOSIS
М.А. Перепелова, А.С. Луценко, М.В. Уткина, Н.В. Тарбаева, Е.Г. Пржиялковская		Perepelova M.A., Lutsenko A.S., Utkina M.V., Tarbaeva N.V., Przhiyalkovskaya E.G.
ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА ФОРМИРОВАНИЕ И РАЗВИТИЕ РАКА	205	INFLUENCE OF OBESITY ON THE FORMATION AND DEVELOPMENT OF CANCER
С.В. Мустафина, Д.А. Винтер, В.И. Алфёрова		Mustafina S.V., Vinter D.A., Alferova V.I.
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		CLINICAL PRACTICE GUIDELINES
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «АКРОМЕГАЛИЯ» (ПРОЕКТ)	215	GUIDELINES ON DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ACROMEGALY (DRAFT)
Е.Г. Пржиялковская, Н.Г. Мокрышева, Е.А. Трошина, Г.А. Мельниченко, И.И. Дедов, М.Б. Анциферов, Л.И. Астафьева, Т.П. Бардымова, Ж.Е. Белая, Г.Р. Вагапова, С.Ю. Воротникова, А.Ю. Григорьев, Е.Н. Гринева, Л.К. Дзеранова, И.А. Иловайская, П.Л. Калинин, А.М. Лапшина, А.С. Луценко, Е.О. Мамедова, Е.И. Марова, М.А. Перепелова, Е.А. Пигарова, В.С. Пронин, Л.Я. Рожинская, Ю.Ю. Трунин, А.С. Шутова		Przhiyalkovskaya E.G., Mokrysheva N.G., Troshina E.A., Melnichenko G.A., Dedov I.I., Antsiferov M.B., Astafieva L.I., Bardymova T.P., Belaya Z.E., Vagapova G.R., Vorotnikova S.Y., Grigoriev A.Y., Grineva E.N., Dzeranova L.K., Ilovaiskaya I.A., Kalinin P.L., Lapshina A.M., Lutsenko A.S., Mamedova E.O., Marova E.I., Perepelova M.A., Pigarova E.A., Pronin V.S., Rozhinskaya L.Y., Trunin Y.Y., Shutova A.S.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ НА КРАТКОВРЕМЕННОЕ ОБЩЕЕ ОХЛАЖДЕНИЕ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЖИТЕЛЕЙ Г. АРХАНГЕЛЬСКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЕЙ СОДЕРЖАНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА В КРОВИ



© В.А. Штаборов*, В.П. Патракеева, Р.С. Алесич

Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. Н.П. Лавёрова Уральского отделения Российской академии наук, Архангельск, Россия

Обоснование. В процессе адаптации к неблагоприятным условиям Арктики, в том числе к воздействию низких температур, происходят метаболические изменения. В арктических и северных районах у некоренного населения может сформироваться «северная дислипидемия», проявляющаяся в нарастании атерогенных фракций липидов в крови.

Цель. Выявить особенности иммунных реакций у практически здоровых лиц в ответ на кратковременное холодовое воздействие в зависимости от уровня общего холестерина в крови.

Материалы и методы. На базе лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФИЦКИА УрО РАН проведено обследование 108 практически здоровых женщин, проживающих в г. Архангельске, в возрасте от 21 года до 50 лет. Забор крови производился из локтевой вены натощак утром до и сразу после общего охлаждения в течение 5 минут при температуре -25°C в холодильной камере УШЗ-25Н (Ксирон холод, Россия). Комплекс иммунологического исследования включал изучение гемограммы венозной крови: количество тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов, общее содержание гемоглобина в крови, лейкограммы, фенотипирование лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов крови, определение концентрации цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α . Исследование липидного профиля включало определение общего холестерина, глюкозы, триглицеридов, фосфолипидов. Физиологическим пределом содержания холестерина считали 5,2 ммоль/л. По результатам обследования были сформированы группы лиц по квартилям в зависимости от уровня общего холестерина периферической крови. Первую группу лиц (Q1=27 человек) составляли 25% обследуемых с минимальными уровнями общего холестерина, вторую группу (Q4=27 человек) — 25% с высокими уровнями в пределах физиологической нормы.

Результаты. Установлено, что в группе Q1 не было зарегистрировано ни одного случая дефицита гемоглобина, в то время как в группе Q4 регистрировали дефицит гемоглобина у 14,29% обследованных, а после кратковременного общего охлаждения — у 21,43%. Общее число тромбоцитов, а также показатель тромбокрит в группе Q4 был значительно выше ($259,07 \times 10^3$ кл/мкл и 0,27% соответственно). Группа Q4 отличалась более высокими средними уровнями моноцитов в составе лейкоцитограммы ($0,40 \pm 0,10 \times 10^9$ кл/л и $6,26 \pm 1,43\%$ в сравнении с $0,24 \pm 0,06 \times 10^9$ кл/л и $4,46 \pm 1,40\%$, $p < 0,05$). Выявлено, что чувствительными к кратковременному общему охлаждению относятся лица из группы Q1 с более высокими фоновыми уровнями лимфоцитов CD4+, CD71+ и у которых после посещения холодовой камеры происходит снижение содержания клеток CD4+, CD8+, CD25+, CD71+, CD56+ в 1,3–1,6 раза. Цитокиновый профиль в группе Q4 отличался более высокими уровнями IL-1 β (7,13 пг/мл) и TNF- α (14,3 пг/мл). После кратковременного холодового стресса в группе Q1 отмечали двукратное увеличение TNF- α с 6,77 до 13,33 пг/мл, а в группе Q4 — резкое снижение IL-1 β с 7,13 до 3,44 пг/мл.

Заключение. Иммунологический фон у обследуемых группы Q4 с уровнями холестерина, близкими к верхней границе нормы, находится в более напряженном состоянии за счет реакций со стороны моноцитов и лимфоцитов периферической крови, более высоких уровней провоспалительных цитокинов. Ответная реакция на кратковременное общее холодовое воздействие более выражена у лиц группы Q1 с минимальными уровнями холестерина. У 14,29% людей с уровнями холестерина, близкими к верхней границе нормы, регистрировали дефицит гемоглобина периферической крови, а после кратковременного холодового воздействия — у 21,34%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: холестерин; холод; иммунитет.

FEATURES OF IMMUNE REACTIONS TO SHORT-TERM GENERAL COOLING IN PRACTICALLY HEALTHY RESIDENTS OF ARKHANGELSK, DEPENDING ON THE LEVELS OF CHOLESTEROL IN THE BLOOD

© Vyacheslav A. Shtaborov*, Veronika P. Patrakeeva, Ruslan S. Alesich

Federal Research Center for the Integrated Study of the Arctic named after N.P. Laverov of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russia

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

AIM: to identify the features of immune reactions in practically healthy individuals in response to short-term cold exposure, depending on the level of total cholesterol in the blood.

MATERIALS AND METHODS: On the basis of the Laboratory of Ecological Immunology of the Institute of Physiology of Natural Adaptations of the Federal Research Center for Integrated Arctic Studies named after Academician N.P. Laverov of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 108 practically healthy women living in Arkhangelsk aged 21 to 50 years were examined. Blood was taken from the ulnar vein on an empty stomach in the morning before and immediately after general cooling for 5 minutes at a temperature of -25°C . The complex of immunological studies included the study of venous blood hemograms: the number of platelets, erythrocytes, leukocytes, total hemoglobin in the blood, leukograms, phagocytic activity of neutrophils and blood monocytes, determination of cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α . The study of the lipid profile included the determination of total cholesterol, glucose, triglycerides, phospholipids.

RESULTS: In the Q1 group, no cases of hemoglobin deficiency were recorded, while in the Q4 group, hemoglobin deficiency was recorded in 14.29% of the surveyed, and after a short-term general cooling — in 21.43%. The total number of platelets, as well as the thrombocrit index in the Q4 group was significantly higher (259.07×10^3 cells/ μl and 0.27%, respectively). The Q4 group had higher average monocyte levels in the leukocytogram ($0.40 \pm 0.10 \times 10^9$ cl/l and $6.26 \pm 1.43\%$ compared with $0.24 \pm 0.06 \times 10^9$ cl/l and $4.46 \pm 1.40\%$, $p < 0.05$). It was revealed that persons from the Q1 group with higher background levels of CD4+, CD71+ lymphocytes are sensitive to short-term general cooling and whose CD4+, CD8+, CD25+, CD71+, CD56+ cells decrease by 1.3–1.6 times after visiting the cold chamber. The cytokine profile in the Q4 group was characterized by higher levels of IL-1 β (7.13 pg/ml) and TNF- α (14.3 pg/ml). After short-term cold stress, a twofold increase in TNF- α was observed in the Q1 group from 6.77 to 13.33 pg/ml, and in the Q4 group a sharp decrease in IL-1 β from 7.13 to 3.44 pg/ml.

CONCLUSION: The immunological background in the Q4 group of subjects with cholesterol levels close to the upper limit of the norm is in a more tense state, due to reactions from monocytes and lymphocytes of peripheral blood, higher levels of proinflammatory cytokines. The response to short-term general cold exposure is more pronounced in individuals of the Q1 group with minimal cholesterol levels. In 14.29% of people with cholesterol levels close to the upper limit of the norm, peripheral blood hemoglobin deficiency was recorded, and after short-term cold exposure — in 21.34%.

KEYWORDS: cholesterol; cold temperature; immunity.

ОБОСНОВАНИЕ

Холестерин биосинтезируется всеми клетками организма и преимущественно локализуется на клеточных мембранах, где взаимодействует с соседними липидами, регулируя жесткость, текучесть и проницаемость бислоя. Изменение текучести липидного матрикса плазматической мембраны за счет изменения содержания холестерина и фосфолипидов, изменения температуры тела существенно влияют на мембранные функции клеток. Кроме того, холестерин может связывать многочисленные трансмембранные белки, помогая поддерживать или изменять их конформацию. Холестерин также взаимодействует с многочисленными стероидными транспортными белками, которые облегчают транспортировку холестерина и регулируют его субклеточное распределение. Помимо биосинтеза, диета и последующее поглощение холестерина из крови играют ключевую роль в поддержании гомеостаза холестерина [1]. Гомеостаз холестерина жизненно важен для надлежащих клеточных и системных функций. Нарушенный баланс холестерина лежит в основе не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и растущего числа других заболеваний, таких как нейродегенеративные заболевания и рак. Уровень холестерина в клетках отражает динамический баланс между биосинтезом, поглощением, экспортом и этерификацией — процессом, при котором холестерин превращается в нейтральные эфиры холестерина либо для хранения в липидных каплях, либо для секреции в качестве компонентов липопротеинов [2].

Высокий уровень холестерина в крови запускает доиммунные процессы макрофагального и моноцитарного фагоцитоза в тканях. Накопление липопротеинов в субэндотелиальном слое запускает сначала врожден-

ный иммунный ответ, в котором участвуют преимущественно моноциты и макрофаги, а затем адаптивный иммунный ответ. Эти воспалительные реакции часто становятся хроническими и могут привести к повреждению артерий и образованию тромбов. Механизмы иммунной реакции, связанные с клеточным холестерином, фенотипической пластичностью, метаболизмом и старением, играют ключевую роль в воздействии на эти реакции [3]. На начальных стадиях накопление липопротеинов усугубляет эндотелиальную дисфункцию, которая характеризуется экспрессией молекул адгезии и проницаемостью эндотелиального слоя. Эти изменения приводят к усилению адгезии, удержанию и миграции иммунных клеток в субэндотелиальное пространство [4].

Высокий уровень холестерина стимулирует синтез цитокинов макрофагами, снижение макрофагального фагоцитоза, экспрессию нуклеотидов для мобилизации нейтрофилов. Активация и пролиферация Т-клеток требуют холестерина для построения мембран и стимулирует дифференцировку клеток, их рост, экспрессию генов путем связывания с различными факторами транскрипции [4]. Высокие уровни холестерина ассоциированы с активизацией клеток CD8+, CD4+, CD17+, секрецией цитокинов Ил-2, Ил-6, Ил-8, Ил-10 и снижением активности естественных киллеров [5]. Во время развития поражения баланс различных подмножеств Т-клеток определяет образование обструктивных бляшек. Клетки Th1 и Th17 являются провоспалительными и проатерогенными, в то время как клетки Th2 секретируют противовоспалительные цитокины, а Treg-клетки подавляют активность CD4+ Th и цитотоксических CD8+ Т-клеток и способствуют противовоспалительному фенотипу макрофагов и разрешению воспаления [6].

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания чаще обостряются зимой, чем летом. Зимы также связаны с более высокой частотой метаболического синдрома [7]. Зимой люди, независимо от пола, имеют более высокий уровень общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, глюкозы. Температура воздуха, атмосферное давление и относительная влажность оказывают более сильное влияние на изменение липидного профиля, чем фотопериодика [8].

Адаптация к неблагоприятным условиям Арктики, в том числе к воздействию низких температур, требует метаболических изменений. В арктических и северных районах у некоренного населения может сформироваться «северная дислипидемия», проявляющаяся в нарастании атерогенных фракций липидов в крови [9].

Большое значение в повышении устойчивости организма человека к действию экстремальных климатогеографических факторов Севера придается адаптивным метаболическим перестройкам мембран клеток. Гомеовязкостная адаптация мембран к холоду и гипоксии сопровождается накоплением в них липидов и перестройкой фосфолипидов, делающих мембрану более стабильной [10]. С накоплением липидов в мембранах клеток связывают высокий уровень окислительно-восстановительных процессов липопротеинов у жителей Севера [11].

Одним из факторов, обеспечивающих особенности реагирования на холод, является исходный фоновый уровень иммунной системы [12].

Тем не менее научные данные об ответных реакциях на холодовой стресс со стороны иммунной системы остаются неоднозначными.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить особенности иммунных реакций у практически здоровых лиц в ответ на кратковременное холодовое воздействие в зависимости от исходного содержания общего холестерина в крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Лаборатория экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФИЦКИА УрО РАН.

Время исследования. Февраль 2023 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Популяция: женщины в возрасте от 21 года до 50 лет.

Критерии включения: практически здоровые, не имеющие в период обследования острых и обострения хронических заболеваний.

Критерии исключения: уровень общего холестерина выше 5,2 ммоль/л, а также индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 .

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

По результатам обследования были сформированы группы лиц по квартилям в зависимости от уровня общего холестерина периферической крови. Первую группу лиц (Q1=27 человек) составляли 25% обследуемых

с минимальными уровнями общего холестерина, вторую группу (Q4=27 человек) — 25% с самыми высокими.

Дизайн исследования: интервенционное сравнительное ретроспективное исследование.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Забор крови производился из локтевой вены натощак утром до и сразу после общего охлаждения в повседневной бытовой одежде в течение 5 минут при температуре -25°C в воздушной среде в холодильной камере УШЗ-25Н (Ксирон холод, Россия).

Методы

Измеряли артериальное давление, вес, рост, индекс массы тела.

Исследование липидного профиля включало определение общего холестерина, глюкозы, триглицеридов, фосфолипидов, инсулина на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 (Япония) реактивами фирмы «Вектор-Бест» (Россия).

Комплекс иммунологического исследования включал изучение гемограммы венозной крови, взятой утром натощак (количество тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов, общее содержание гемоглобина в крови, лейкограммы) на автоматическом гематологическом анализаторе XS-500i (Sysmex, Япония); фагоцитарную активность нейтрофилов и моноцитов крови определяли по поглощению латексных частиц диаметром 0,9 мкм в мазках, окрашенных по методу Романовского-Гимзе. Цитокины IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10 периферической крови определяли иммуноферментным методом на иммуноферментном анализаторе Multiskan FC (Thermo Scientific, США) реактивами фирмы «Вектор-Бест» (Россия).

Комплекс иммунологического обследования включал фенотипирование лимфоцитов с определением маркеров CD3 $^{+}$, CD8 $^{+}$, CD4 $^{+}$, CD10 $^{+}$, CD25 $^{+}$, CD95 $^{+}$, CD16 $^{+}$, CD56 $^{+}$, CD54 $^{+}$ методом проточной цитометрии на проточном цитометре Epics XL (Beckman Coulter, США). Гейтирование лимфоцитов проведено по CD45 $^{+}$.

Статистический анализ

Статистическую обработку с определением среднего арифметического и стандартной ошибки ($M \pm m$) проводили с использованием пакета программы «Microsoft Excel». Корреляционный анализ проведен с помощью критерия Пирсона. Значимость различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента при проведении статистического анализа с применением пакета прикладных программ «Statistica».

Этическая экспертиза

На проведение исследования получено разрешение этической комиссии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (протокол №8 от 30 марта 2022 г). Обследование проводилось с письменного согласия волонтеров врачом медицинской компании «Биолам» (г. Архангельск) с соблюдением норм и правил биомедицинской этики, утвержденных Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований.

Таблица 1. Клинические и биохимические показатели обследуемых
Table 1. Clinical and biochemical parameters of the subjects

Показатели	Группа Q1	Группа Q4
Возраст, лет	26,57±1,81	30,57±1,69*
Систолическое АД, мм рт.ст.	120,71±2,97	118,39±2,85
Диастолическое АД, мм рт.ст.	75,86±1,94	74,39±1,56
Пульс, уд/мин	79,71±1,47	78,61±1,07
Вес, кг	61,29±1,59	61,86±1,69
Рост, см	164,93±1,04	167,5±1,46
ИМТ, кг/м²	22,47±0,95	21,96±0,96
Триглицериды, ммоль/л	1,50±0,09	1,80±0,16
Фосфолипиды, ммоль/л	2,85±0,24	2,60±0,09
Глюкоза, ммоль/л	5,25±0,88	5,52±0,79
Холестерин ммоль/л	3,12±0,10	5,16±0,06*

* — p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели фонового состояния клинических и биохимических показателей, кровяного давления в обеих группах обследуемых указаны в таблице 1.

Средний возраст обследуемых лиц в группе Q4 был выше (30,57±1,69 в сравнении с 26,57±1,81 года). Это же подтверждается достоверной корреляционной взаимосвязью r=0,275, p<0,05.

Вес, рост, ИМТ, показатели артериального давления и ЧСС обследуемых обеих групп не имели достоверных различий.

В группе лиц Q1 средний уровень глюкозы превышал верхнюю границу нормы у 15,38% обследуемых и в среднем составил 5,25±0,88 ммоль/л. В группе Q4 у 21,43% участников уровни глюкозы в периферической крови превосходили пределы нормы.

Средний уровень триглицеридов периферической крови у 61,54% лиц в группе Q4 превышал верхнюю границу нормы и составил 1,80±0,16 ммоль/л. В группе Q1 лишь у 23,08% уровень триглицеридов был выше референсных значений.

В таблице 2 представлены гематологические показатели периферической крови у лиц обеих исследуемых групп.

В группе лиц с минимальными уровнями общего холестерина не было зарегистрировано ни одного случая дефицита гемоглобина, в то время как у обследованных с более высокими уровнями холестерина чаще регистрировали дефицит гемоглобина в 14,29% случаев, а после кратковременного общего охлаждения — в 21,43%.

Общее число тромбоцитов, а также показатель тромбокрита в группе Q4 был значительно выше (259,07×10³ кл/мкл и 0,27% соответственно).

Таблица 2. Гематологические показатели периферической крови исследуемых групп
Table 2. Hematological parameters of peripheral blood of the studied groups

Гематологические показатели	Группа Q1, М±m	Группа Q4, М±m
Эритроциты, 10 ⁶ кл/мкл	4,61±0,47	4,47±0,39
Гемоглобин, г/л	136,43±1,41	133,57±1,07
Частота регистрации дефицита гемоглобина <120, %	0	14,29
Гематокрит, %	39,76±0,41	39,83±0,30
Объем эритроцита, fL	86,49±0,86	89,41±1,08
Объем гемоглобина в эритроцитах, пг	29,69±0,37	29,92±0,48
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/л	343,21±1,44	334,79±0,93
Тромбоциты, 10 ³ кл/мкл	169,5±0,95	259,07±1,20*
Расчетная ширина распределения эритроцитов по объему, стандартное отклонение, fL	39,65±0,61	41,71±0,54
Расчетная ширина распределения эритроцитов по объему, коэффициент вариации, %	12,86±0,08	13,15±0,08
Расчетная ширина распределения тромбоцитов, fL	15,69±0,44	13,88±0,51
Объем тромбоцитов, fL	11,57±0,06	10,82±0,06
Коэффициент крупных тромбоцитов, %	38,38±0,28	32,09±0,64
Тромбокрит,%	0,20±0,01	0,27±0,01*

* — p<0,05.

Таблица 3. Лейкоцитарные параметры периферической крови
Table 3. Leukocyte parameters of peripheral blood

Показатели	Группа Q1	Группа Q4
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	5,94 \pm 0,78	5,83 \pm 0,48
Нейтрофилы, кл/л	2,71 \pm 0,66	3,03 \pm 0,42
Нейтрофилы, %	45,56 \pm 1,22	51,24 \pm 3,52
Палочкоядерные нейтрофилы, $\times 10^9$ кл/л	0,29 \pm 0,08	0,21 \pm 0,04
Палочкоядерные нейтрофилы, %	4,93 \pm 1,34	5,07 \pm 1,17
Сегментоядерные нейтрофилы, $\times 10^9$ кл/л	2,42 \pm 0,64	2,83 \pm 0,40
Сегментоядерные нейтрофилы, %	40,64 \pm 2,33	46,18 \pm 2,64
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л	2,86 \pm 0,49*	2,25 \pm 0,22
Лимфоциты, %	47,64 \pm 1,84*	39,11 \pm 0,94
Моноциты, $\times 10^9$ кл/л	0,24 \pm 0,06	0,40 \pm 0,10*
Моноциты, %	4,46 \pm 0,40	6,26 \pm 0,43*
Эозинофилы, $\times 10^9$ кл/л	0,12 \pm 0,04	0,13 \pm 0,05
Эозинофилы, %	2,11 \pm 0,72	2,28 \pm 0,08
Базофилы, $\times 10^9$ кл/л	0,03 \pm 0,02	0,05 \pm 0,02
Базофилы, %	0,46 \pm 0,05	0,52 \pm 0,02
% активнофагоцитирующих нейтрофилов	71,54 \pm 1,20	76,21 \pm 1,12
Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов, л.ч./кл	8,19 \pm 1,09	6,08 \pm 1,25
% активнофагоцитирующих моноцитов	48,33 \pm 1,42	52,2 \pm 2,11
Интенсивность фагоцитоза моноцитов, л.ч./кл	5,33 \pm 0,58	7,4 \pm 0,44*

* — $p < 0,05$.

Лейкоцитарные показатели периферической крови исследуемых представлены в таблице 3.

Средние уровни лейкоцитов периферической крови, в том числе нейтрофильных гранулоцитов, у исследуемых обеих групп не имели достоверных различий.

Лейкоцитарная формула крови лиц группы Q1 отличалась более высоким содержанием лимфоцитов (2,86 \pm 0,49 $\times 10^9$ кл/л и 47,64 \pm 1,84% в сравнении с 2,25 \pm 0,22 $\times 10^9$ кл/л и 39,11 \pm 0,94% соответственно, $p < 0,05$).

Группа Q4 отличалась более высокими средними уровнями моноцитов в составе лейкоцитограммы (0,40 \pm 0,10 $\times 10^9$ кл/л и 6,26 \pm 1,43% в сравнении с 0,24 \pm 0,06 $\times 10^9$ кл/л и 4,46 \pm 1,40%, $p < 0,05$).

Процент активных фагоцитов — как нейтрофилов, так и моноцитов, — периферической крови у лиц из обеих групп практически не отличался. Но интенсивность фагоцитоза моноцитов периферической крови у исследуемых в группе Q4 была несколько выше (7,4 \pm 0,44 л.ч./кл по сравнению с 5,33 \pm 0,58 л.ч./кл, $p < 0,05$).

После кратковременного общего охлаждения у лиц группы Q1 заметно увеличился средний уровень лейкоцитов (с 5,94 \pm 0,78 до 6,69 \pm 0,86 $\times 10^9$ кл/л) в основном за счет сегментоядерных нейтрофилов (с 2,42 \pm 0,04 до 3,48 \pm 0,07 $\times 10^9$ кл/л, $p < 0,05$).

Результаты фенотипирования лимфоцитов до и после кратковременного общего охлаждения представлены в таблице 4.

Выявлено, что у лиц из группы Q1 более высокий уровень содержания Т-хелперов (0,68 \pm 0,18 $\times 10^9$ кл/л) и Т-лимфоцитов с рецептором

к трансферрину (0,82 \pm 0,29 $\times 10^9$ кл/л). После кратковременного общего охлаждения у обследованных лиц значительно снижается содержание Т-хелперов с 0,68 \pm 0,18 до 0,42 \pm 0,05 $\times 10^9$ кл/л (с 24,22 \pm 3,50 до 16,77 \pm 2,13%), цитотоксических Т-лимфоцитов (с 0,56 \pm 0,09 до 0,35 \pm 0,06 $\times 10^9$ кл/л), активированных Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину (с 0,82 \pm 0,29 до 0,43 \pm 0,05 $\times 10^9$ кл/л) и к Ил-2 (с 0,57 \pm 0,09 до 0,35 \pm 0,09 $\times 10^9$ кл/л). В группе Q4 статистически значимых изменений уровней Т-хелперов не происходит.

Уровни цитотоксических лимфоцитов с рецептором CD8+ в обеих группах сравнения находились в пределах физиологической нормы. Однако у лиц в группе Q1 цитотоксические лимфоциты составляли 19,91 \pm 0,92%, а у лиц группы Q4 — 26,67 \pm 1,00%. Установлена корреляционная взаимосвязь между содержанием лимфоцитов CD8+ и уровнями общего холестерина с коэффициентом $r = 0,335$, $p < 0,05$.

Уровень лимфоцитов с молекулой межклеточной адгезии-1 CD54 у лиц группы исследуемых Q1 более чем в два раза ниже, чем у участников группы Q4 как в относительном (14,67 \pm 3,21% против 30 \pm 5,29%), так и в абсолютном (0,18 \pm 0,03 $\times 10^9$ кл/л против 0,51 \pm 0,03 $\times 10^9$ кл/л) выражениях, $p < 0,05$. Выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнем общего холестерина периферической крови и относительным ($r = 0,582$) и абсолютным ($r = 0,648$) уровнями CD54 в составе лимфоцитограммы, $p < 0,05$.

Отмечали двукратное снижение процентного содержания натуральных киллеров CD56 в ответ на кратковременный холодовой стресс у исследуемых группы Q1 (с 16,75 \pm 0,48 до 8,33 \pm 0,29%).

Таблица 4. Уровни фенотипов лимфоцитов в группах сравнения до и после общего охлаждения**Table 4.** Levels of lymphocyte phenotypes in comparison groups before and after general cooling

Фенотипы лимфоцитов	Q1 до	Q1 после	Q4 до	Q4 после
CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁻ , кл/л	0,73±0,11	0,48±0,10	0,65±0,08	0,52±0,10
CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD19 ⁻ , %	26,55±0,60	21,27±1,00	29,67±0,86	22,50±0,64
CD45+CD3+CD4 ⁺ , кл/л	0,68±0,18	0,42±0,05*	0,44±0,07	0,41±0,05
CD45+CD3+CD4 ⁺ , %	24,22±0,50	16,77±1,13*	25,00±1,18	19,00±1,39
CD45+CD3+CD8 ⁺ , кл/л	0,56±0,09	0,35±0,06*	0,57±0,08	0,42±0,10*
CD45+CD3+CD8 ⁺ , %	19,91±0,92	14,45±0,80	26,67±1,00	17,83±1,18
CD45+CD3+CD71 ⁺ , кл/л	0,82±0,29	0,43±0,05*	0,42±0,11*	0,43±0,08
CD45+CD3+CD71 ⁺ , %	28,58±0,58	16,79±0,73*	23,67±0,81	20,50±0,80
CD45+CD3+CD25 ⁺ , кл/л	0,57±0,09	0,35±0,09*	0,54±0,10	0,44±0,06
CD45+CD3+CD25 ⁺ , %	19,83±0,60	14,42±0,83*	24,00±0,83*	19,83±0,84
CD45+CD3+HLADR ⁺ , кл/л	0,52±0,11	0,36±0,08	0,59±0,13	0,48±0,08
CD45+CD3+HLADR ⁺ , %	18,83±0,65	15±0,90	25,83±0,40	21,00±0,63
CD45+CD3+CD54 ⁺ , кл/л	0,18±0,02*	0,14±0,03	0,51±0,02	0,41±0,03
CD45+CD3+CD54 ⁺ , %	14,67±0,19*	13,00±0,19	30±0,65*	24,33±0,76
CD45+CD3+CD56 ⁺ , кл/л	0,47±0,11	0,36±0,03*	0,50±0,10	0,36±0,05
CD45+CD3+CD56 ⁺ , %	16,75±0,48	8,33±0,29*	24,75±0,29*	21,00±0,18
CD45+CD3-CD19 кл/л	0,51±0,10	0,35±0,10	0,54±0,05	0,48±0,01
CD45+CD3-CD19 %	17,75±0,35	14,42±0,22	23,17±0,47	20,33±1,04

* — $p < 0,05$.**Таблица 5.** Концентрации цитокинов у лиц с минимальными и максимальными уровнями общего холестерина в сыворотке периферической крови до и после кратковременного общего охлаждения**Table 5.** Cytokine concentrations in individuals with minimum and maximum levels of total cholesterol in peripheral blood serum before and after short-term general cooling

	Q1 до	Q1 после	Q4 до	Q4 после
IL-1 β , пг/мл	3,68±0,43	4,07±0,48	7,13±0,93*	3,44±0,07*
IL-6, пг/мл	4,62±0,26	5,36±0,45	4,76±0,27	4,54±0,34
TNF- α , пг/мл	6,77±0,90	13,33±0,28*	14,3±0,54*	12,13±0,85

* — $p < 0,05$.

Уровни В-лимфоцитов с рецептором CD19⁺ в условиях холодового воздействия у лиц обеих групп не изменяются.

Динамика изменений цитокинового профиля продемонстрирована в таблице 5.

Цитокиновый профиль в группе с максимальными уровнями содержания общего холестерина периферической крови отличался более высокими уровнями IL-1 β (7,13 пг/мл) и TNF- α (14,3 пг/мл) по сравнению с группой с минимальными уровнями холестерина.

Необходимо отметить, что после кратковременного холодового стресса в группе Q1 отмечали двукратное увеличение TNF- α с 6,77 до 13,33 пг/мл, а в группе Q4 — резкое снижение IL-1 β с 7,13 до 3,44 пг/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Выборка имеет ограничения по полу и возрасту обследуемых, а также по климатогеографическим условиям проживания.

Сопоставление с другими публикациями

Установлено, что фоновые уровни общего холестерина в крови, близкие к верхней границе физиологической нормы, ассоциированы с более высокими уровнями моноцитов в циркуляции. Моноциты и макрофаги являются пулом клеток, состояние которых отражает даже минимальные гомеостатические отклонения, характерные для начальных стадий заболеваний, а их неадекватная реакция на стимулы может иметь самостоятельное значение в патогенезе как основного заболевания, так и его осложнений. Нарушение липидного обмена, повышенные уровни холестерина крови могут быть причиной увеличения содержания моноцитов в крови [13].

Отмеченные нами более высокие фоновые уровни провоспалительных цитокинов у лиц в группе Q4, сохраняющиеся после кратковременного холодового стресса, свидетельствуют об активизации превентивного воспаления. Повышенные уровни IL-1 β и TNF- α усиливают рецепторный аппарат клеток, активируют не только местные, но и системные механизмы регуляции гемодинамики, свертывания крови и фибринолиза,

каллекриин-кининовую и простагландиную системы, систему комплемента и синтез острофазовых белков [14]. IL-1 β способствует накоплению холестерина в стенках артерий. Транспорт молекул IL-1 β в гладкомышечных клетках идет через те же каналы, что и транспорт молекул холестерина. В результате молекулы IL-1 β временно «перекрывают» выход из клетки, заставляя холестерин накапливаться внутри, что приводит к повреждению тканей. Кроме того, IL-1 β блокирует рецепторы к никотиновой кислоте (ниацин). Этот эффект важен в патогенезе атеросклероза, так как ниацин способствует выведению холестерина из гладкомышечных клеток артерий [15].

Высокий уровень холестерина в крови запускает доимунные процессы макрофагального и моноцитарного фагоцитоза в тканях. Системное воспаление любой этиологии сопровождается пролиферацией промоноцитов, последующим увеличением количественного пула моноцитов в периферической крови, а также рекрутированием их в атеросклеротические бляшки [16].

Более высокие фоновые концентрации тромбоцитов у лиц из группы Q4 с уровнями общего холестерина в крови, близкими к верхней границе референсных значений, могут являться одним из показателей нарушения метаболизма [17]. Метаболические нарушения связаны с активизацией воспаления, повреждений тканей, гипоксией и усилением лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. Повышение CD54+ может быть связано с ростом адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию сосудов, что повышает риск развития атеросклеротических изменений и сердечно-сосудистых нарушений у лиц в группе Q4 [18].

В ответ на острый холодовой стресс у лиц из группы Q1 с минимальными уровнями общего холестерина периферической крови выявлено снижение лимфоцитов с маркерами CD4+, CD8+, CD25+, CD71+, CD56+ в 1,3–1,6 раза. У лиц группы Q4 с концентрацией холестерина, близкой к физиологическим пределам, после общего кратковременного охлаждения уровни изучаемых фенотипов лимфоцитов не изменяются, за исключением снижения цитотоксических лимфоцитов с маркером CD8+.

В ранее проведенных нами исследованиях показано, что реакция иммунной системы может проявляться разнонаправленными изменениями уровня лимфоцитов периферической крови. Фоновый уровень иммунной системы является одним из факторов, обеспечивающих особенности ответной реакции на холодовой стресс. Миграция лимфоцитов происходит за счет активированных Т-лимфоцитов, способных к бласттрансформации и дифференцировке [12, 19].

Ограничения исследования

Основным ограничением было небольшое количество обследуемых взрослых женщин, проживающих в г. Архангельске.

Направления дальнейших исследований

Планируется продолжение исследований липидного профиля у практически здоровых лиц с целью установления механизмов адаптации к неблагоприятным условиям Арктики, а также сравнение данных с результатами обследования мужчин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, иммунологический фон у обследуемых группы Q4 с уровнями холестерина, близкими к верхней границе нормы, находится в более напряженном состоянии за счет реакций со стороны моноцитов и лимфоцитов периферической крови, более высоких уровней провоспалительных цитокинов. Молекулы адгезии повышают эффективность клеточных контактов, в том числе реакцию со стороны тромбоцитов. У 14,29% участников с уровнями холестерина, близкими к верхней границе нормы, регистрировали дефицит гемоглобина периферической крови, а после кратковременного холодового воздействия — у 21,34%. Ответная иммунная реакция на кратковременное общее холодовое воздействие более выражена у лиц группы Q1 с минимальными уровнями холестерина и проявляется в снижении содержания клеток CD4+, CD8+, CD25+, CD71+, CD56+ в 1,3–1,6 раза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Выполнено в рамках госзадания №122011300377-5.

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

Участие авторов. Штаборов В.А. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи; Патракеева В.П. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Алесич Р.С. — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, 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

1. Luo J, Jiang LY, Yang H, Song BL. Intracellular Cholesterol Transport by Sterol Transfer Proteins at Membrane Contact Sites. *Trends Biochem Sci.* 2019;44(3):273–292. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.10.001>
2. Luo J, Yang H, Song BL. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(4):225–245. doi: <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0190-7>
3. Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-Macrophages and T Cells in Atherosclerosis. *Immunity.* 2017;47(4):621–634. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.09.008>
4. Bäck M, Yurdagul A Jr, Tabas I, Öörni K, Kovanen PT. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(7):389–406. doi: <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0169-2>
5. Cai F, Jin S, Chen G. The Effect of Lipid Metabolism on CD4+ T Cells. Dobrzyn A, ed. *Mediators Inflamm.* 2021;2021:1–8. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/6634532>
6. Hedrick CC. Lymphocytes in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(2):253–257. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.305144>
7. Turner JB, Kumar A, Koch CA. The effects of indoor and outdoor temperature on metabolic rate and adipose tissue - the Mississippi perspective on the obesity epidemic. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17(1):61–71. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9358-z>

8. Kuzmenko NV, Shchegolev BF. Dependence of Seasonal Dynamics in Healthy People's Circulating Lipids and Carbohydrates on Regional Climate: Meta-Analysis. *Indian J Clin Biochem.* 2022;37(4):381-398. doi: <https://doi.org/10.1007/s12291-022-01064-6>
9. Ветошкин А.С., Шуркевич Н.П., Гапон Л.И., и др. Повышенное артериальное давление и атеросклероз в условиях северной вахты // *Артериальная гипертензия.* — 2018. — Т. 24. — №5. — С. 548-555. [Vetoshkin AS, Shurkevich NP, Gapon LI, et al. Povyshennoe arterial'noe davlenie i ateroskleroz v usloviyakh severnoy vahty. *Arterial'naya gipertenzija.* 2018;24(5):548-555. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X2018-24-5-548-555>
10. Зайцева О.И., Терещенко В.П., Колодяжная Т.А., Дворяшина Е.М. Адаптивные вариации фосфолипидного состава мембран эритроцитов у детей различных регионов Сибири // *Сибирское медицинское обозрение.* — 2008. — Т. 51. — №3. — С. 18-21. [Zajceva OI, Tereshchenko VP, Kolodjazhnaja TA, Dvorjashina EM. Adaptivnye variacii fosfolipidnogogo sostava membran jertirocitov u detej razlichnyh regionov Sibiri. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie.* 2008;51(3):18-21. (In Russ).]
11. Вахнина Н.А. Содержание продуктов свободно-радикального окисления в крови жителей Европейского Севера // *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина.* — 2011. — Т. 9. — С. 182-185. [Vakhnina NA. Soderzhanie produktov svobodno-radikal'nogo okisleniya v krvi zhitelei Evropeiskogo Severa // *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta.* Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina. 2011;9:182-185. (In Russ).]
12. Патракеева В.П., Самодова А.В. Влияние кратковременного общего охлаждения на миграцию, рециркуляцию и энергетический ресурс иммунокомпетентных клеток периферической крови человека // *Вестник уральской медицинской академической науки.* — 2017. — Т. 14. — №4. — С. 362–368. [Patrakeeva VP, Samodova AV. Vliyanie kratkovremennogo obshchego okhlazhdeniya na migratsiyu, retsirkulyatsiyu i energeticheskii resurs immunokompetentnykh kletok perifericheskoi krovi cheloveka. *Vestnik ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki.* 2017;14(4):362-368. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2017-14-4-362-368>
13. Chen J, Wu K, Cao W, Shao J, Huang M. Association between monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and multi-vessel coronary artery disease: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2023;22(1):121. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-023-01897-x>
14. Самодова А.В., Добродеева Л.К. Соотношение содержания внеклеточного пула сигнальных молекул и активности межклеточных контактов крови в норме и патологии // *Клиническая медицина.* — 2022. — Т. 100. — №9–10. — С. 456-463. [Samodova AV, Dobrodeeva LK. The ratio of the content of the extracellular pool of signaling molecules and the activity of intercellular blood contacts in normal and pathological conditions. 2022;100(9-10):456-463 (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-456-463>
15. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Роль интерлейкина 1 в развитии атеросклероза // *Научно-практическая ревматология.* — 2018. — Т. 56. — №54. — С. 28-34. [Nasonov EL, Popkova TV. The role of interleukin 1 in the development of atherosclerosis. Scientific and practical rheumatology. 2018;56(54):28-34]
16. Кжышковска Ю.Г., Грачев А.Н. Маркеры моноцитов и макрофагов для диагностики иммунопатологий. *Патогенез.* — 2012. — Т. 10. — №1. — С. 14-19. [Kzhishkovska JuG, Grachev AN. Monocyte and macrophage markers in immunopathology diagnostics. *Pathogenesis.* 2012;10(1):14-19 (in Russ).]
17. Коpec AK, Abrahams SR, Thornton S, et al. Thrombin promotes diet-induced obesity through fibrin-driven inflammation. *J Clin Invest.* 2017;127(8):3152-3166. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI92744>
18. Магамедов И.Д., Пивоварова Л.П., Нохрин С.П., и др. Факторы воспаления, адгезивности и тромбоза при острой ишемии нижних конечностей и терапии дексаметазоном // *Российский иммунологический журнал.* — 2022. — Т. 25. — №3. — С. 251-258. [Magamedov ID, Pivovarova LP, Nokhrin SP, et al. Factors of inflammatory, adhesiveness and thrombosis in acute lower limb ischemia and dexamethasone therapy. 2022;25(3):251-258. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1117-FOI>
19. Губкина Л.В., Самодова А.В. Индивидуальные особенности ответа системы иммунитета человека на кратковременное пребывание в воздушной среде, охлажденной до -25°C // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture.* — 2021. — Т. 13. — №4. — С. 159-174. [Gubkina LV, Samodova AV. Individual'nye osobennosti otveta sistemy immuniteta cheloveka na kratkovremennoe prebyvanie v vozduшной srede, okhlazhdennoy do -25°C // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture.* 2021;13(4):159-174. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2021-13-4-159-174>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Штаборов Вячеслав Анатольевич**, к.б.н. [Vyacheslav A. Shtaborov, PhD in biology]; адрес: Россия, 163061, Архангельск, пр. Ломоносова, 249 [address: 249 Lomonosov Avenue, 163061 Arkhangelsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1142-4410>; ResearcherID: J-2050-2018; Scopus Author ID: 57192690034; eLibrary SPIN: 9519-4149; e-mail: shtaborov@mail.ru

Патракеева Вероника Павловна, к.б.н. [Veronika P. Patrakeeva, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6219-5964>; ResearcherID: B-7958-2016; Scopus Author ID: 42962303300; eLibrary SPIN: 9573-1094; e-mail: patrakeeva.veronika@yandex.ru

Алесич Руслан Сергеевич [Ruslan S. Alesich]; e-mail: ruslansteam29rus@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Штаборов В.А., Патракеева В.П., Алесич Р.С. Особенности иммунных реакций на кратковременное общее охлаждение у практически здоровых жителей Архангельска в зависимости от уровней холестерина в крови // *Ожирение и метаболизм.* — 2024. — Т. 21. — №2. — С. 99-106. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13071>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shtaborov VA, Patrakeeva VP, Alesich RS. Features of immune reactions to short-term general cooling in practically healthy residents of Arkhangelsk, depending on cholesterol levels in the blood. *Obesity and metabolism.* 2024;21(2):99-106. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13071>

СООТНОШЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИЙ ЛЕПТИНА В СОСТАВЕ ЦИТОКИНОВОЙ РЕАКЦИИ НА ГИПЕРЛИПОПРОТЕИДЕМИЮ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ СЕВЕРЯН



© А.В. Самодова*, Л.К. Добродеева, К.О. Пашинская, Н.П. Гешавец

Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаверова Уральского отделения Российской академии наук, Архангельск, Россия

Обоснование. Цитокины секретируют все клетки при наличии угрозы повреждения. Лептин, обладая всеми свойствами цитокина, продуцирует жировые клетки. Представляло интерес выявление соотношения концентраций лептина и активирующих превентивные реакции воспаления цитокинов в крови у практически здоровых северян при гиперлипопротеидемии.

Цель исследования. Выявление соотношения концентраций лептина и IL-1 β , TNF- α , IL-6 и IL-10 в крови у практически здоровых северян при гиперлипопротеидемии.

Материалы и методы. Проведено обследование 286 практически здоровых людей в возрасте 35–55 лет, проживающих в Архангельской области. Индекс массы тела (ИМТ) у лиц первой группы (n=211) находился в интервале 19,5–26,8 кг/м² и соответствовал норме; и 75 человек второй группы ИМТ 31–40 кг/м²). В крови определяли концентрации лептина, интерлейкина-1 β (IL-1 β), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6) и интерлейкина-10 (IL-10) методом иммуноферментного анализа на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Evolis» фирмы «Bio-Rad» (Германия), общего холестерина (ОХ), аполипопротеина А1 (АпоА-1), аполипопротеина В (АпоВ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), окисленных липопротеидов низкой плотности (оЛПНП), триглицеридов (ТГ), фосфолипидов (ФЛ) колориметрическим методом на биохимическом анализаторе «Stat fax 1904 Plus» фирмы «Awareness Technology, Inc.» США.

Результаты. Гиперлипопротеидемия натошак у практически здоровых людей ассоциирована с повышением концентрации в крови лептина в пределах физиологического содержания. Установлена наиболее тесная взаимосвязь повышения уровня лептина и концентраций провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α и IL-6 (соответственно, $r=0,68$; $0,74$ и $0,83$; $p<0,001$). Степень выраженности реакции провоспалительных цитокинов регулируется параллельным увеличением секреции противовоспалительного IL-10 ($r=0,62$; $p<0,001$).

Заключение. Следует признать, что стимуляция секреции лептином обеспечивается при влиянии более интенсивных сигналов, инициирующих цитокиновую реакцию. Для обеспечения секреции лептина, по сравнению с таковой реакцией провоспалительных цитокинов, требуется влияние более выраженных сигналов, ассоциированных с повышенной потребностью организма в метаболической энергии. Установлены более высокие концентрации лептина при низком содержании в плазме ЛПВП, лигандов АпоА-1 и АпоВ; обосновано мнение, что лептин в физиологических концентрациях регулирует использование депо энергетического субстрата жировой ткани увеличением его секреции при низком содержании в плазме ЛПВП, лигандов транспортных форм липидов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лептин; провоспалительные, противовоспалительные цитокины; жировой обмен; липолиз; транспортные формы липидов крови; гиперлипопротеидемия.

RELATIONSHIP OF LEPTIN CONCENTRATIONS AS PART OF CYTOKINE RESPONSE TO HYPERLIPOPROTEIDEMIA IN PRACTICALLY HEALTHY NORTHERNERS

© Anna V. Samodova*, Liliya K. Dobrodeeva, Kseniya O. Pashinskaya, Natalya P. Geshavets

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, Russia

BACKGROUND: Cytokines secrete all cells when there is a threat of damage to it. Leptin, having all the properties of a cytokine, produces fat cells. It was of interest to identify the ratio of leptin concentrations and cytokines activating preventive inflammatory reactions in the blood of practically healthy Northerners with hyperlipoproteidemia.

AIM: To identify the ratio of concentrations of leptin and IL-1 β , TNF- α , IL-6 and IL-10 in the blood of practically healthy Northerners with hyperlipoproteidemia.

MATERIAL AND METHODS: A survey of 286 practically healthy people aged 35–55 years living in the Arkhangelsk region was conducted. The body mass index in persons of the first group (n=211) was in the range of 19.5–26.8 kg/m² and corresponded to the norm; and 75 people of the second group (body mass index 31–40 kg/m²). Concentrations of leptin, interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) were determined in

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



the blood by enzyme immunoassay on an automatic Evolis enzyme immunoassay analyzer from Bio-Rad (Germany) total cholesterol (OH), apolipoprotein A-1 (ApoA-1), apolipoprotein B (ApoB), high-density lipoproteins (HDL), low-density lipoproteins (LDL), very low-density lipoproteins (VLDL), oxidized low-density lipoproteins (LDL), triglycerides (TG), phospholipids (FL) on the biochemical analyzer «Stat fax 1904 Plus» of the company «Awareness Technology, Inc.» USA.

RESULTS: Fasting hyperlipoproteidemia in practically healthy people is associated with an increase in the concentration of leptin in the blood within the physiological content. The closest relationship between an increase in leptin levels and concentrations of proinflammatory cytokines IL-1 β , TNF- α and IL-6 was established ($r=0.68$, 0.74 and 0.83 , respectively; $p<0.001$). The severity of the reaction of proinflammatory cytokines is regulated by a parallel increase in the secretion of anti-inflammatory IL-10 ($r=0.62$; $p<0.001$).

CONCLUSION: It should be recognized that the stimulation of leptin secretion is provided by the influence of more intense signals initiating a cytokine reaction. In order to ensure the secretion of leptin, compared with that of proinflammatory cytokines, the influence of more pronounced signals associated with an increased need for metabolic energy is required. Higher concentrations of leptin were found with a low plasma content of HDL, ApoA-1 ligands and ApoB; The opinion is substantiated that leptin in physiological concentrations regulates the use of the depot of the energy substrate of adipose tissue by increasing its secretion with a low content of HDL in plasma, ligands of lipid transport forms.

KEYWORDS: leptin; pro-inflammatory, anti-inflammatory cytokines; fat metabolism; lipolysis; transport forms of blood lipids; hyperlipoproteidemia.

ОБОСНОВАНИЕ

Лептин входит в многочисленное семейство цитокинов [1], синтезируется и поступает в циркуляторное русло из жировой ткани пропорционально запасам липидов; повышенный уровень лептина в сыворотке крови ассоциирован с появлением метаболических нарушений [2, 3].

Увеличение в межклеточной среде насыщенных жирных кислот (Н-ЖК) и ЖК, неэтерифицированных эфиром глицерина (НЭЖК) у больных с метаболическим синдромом, гипертензией, атеросклерозом, ассоциировано с повышением содержания в плазме не только лептина, но и различных провоспалительных, противовоспалительных цитокинов [4, 5, 6].

Установлено влияние лептина на эндотелиоциты, миоциты и клетки крови [7]. Как все цитокины, лептин активирует секреторные функции клеток, хемотаксис и контактные их взаимоотношения, стимулирует пролиферацию и дифференцировку [8, 9, 10]. Реализация эффектов лептина, как и у других цитокинов, идет через рецептор, который, как известно, определен на миелоидных клетках и лимфоцитах, эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках [11, 12, 13].

Передача и реализация сигнала лептина обеспечивается теми же путями, как и у других цитокинов — JAK/STAT (янус киназа — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции), MAPK (mitogen-activated protein kinase — митоген-активируемая протеинкиназа), PI3K/Act9 (фосфоинозитид-3-киназа / серин-треониновая протеинкиназа (продукт гена акт3) [14]. Фосфорилирование янус-киназой JAK2 внутриклеточного домена рецептора OB-Rb по остаткам тирозина обеспечивает присоединение к ним белков-активаторов транскрипции (STAT 1, 3, 5, 6), которые после фосфорилирования проникают в ядро, индуцируя экспрессию соответствующих генов, в том числе AP-1 (activator protein-1). Через взаимодействие фосфорилированных SH2-участков с адапторным белком GRBP2 (growth factor receptor-bound protein) активируется путь проведения сигнала MAPK, что ведет к экспрессии генов цитокинов. Активация лептином PI3K/Act пути индуцирует ядерный фактор NF- κ B, активирующий экспрессию факторов (Bcl-2 и Bcl-X_L), пролонгирующих выживание клетки [14, 15].

Физиологические концентрации лептина увеличивают содержание холестерина эфиров за счет активации ацил-CoA холестерин-ацилтрансферазы-1 [16]. Представляло интерес сравнительное изучение содержания лептина и провоспалительных цитокинов у практически здоровых людей с наличием зависимости от уровня концентраций в крови транспортных форм липопротеидов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление соотношения концентраций лептина и интерлейкина-1 β (IL-1 β), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6) и интерлейкина-10 (IL-10) в крови у практически здоровых северян при гиперлипотеидемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования.

Место проведения. Лаборатория регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН.

Время проведения. Ноябрь–декабрь 2018–2021 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько).

Группа лиц с физиологическими уровнями в венозной периферической крови транспортных форм липопротеидов ($n=211$) и лица с наличием гиперлипотеидемии ($n=75$).

Популяция 1 — лица с физиологическими концентрациями транспортных форм липопротеидов в крови.

Критерии включения: возраст 25–55 лет, индекс массы тела (ИМТ) — $19,5$ – $26,8$ кг/м², проживание в Архангельской области.

Популяция 2 — лица с наличием гиперлипотеидемии и ИМТ 31 – 40 кг/м².

Критерий включения: возраст — 25–55 лет, ИМТ — 31 – 40 кг/м², ОХ $>6,0$ ммоль/л, проживание в Архангельской области.

Критерии исключения: наличие в анамнезе острых и обострения хронических заболеваний на момент обследования, наличие сахарного диабета (СД), метаболического синдрома.

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

Использовалась простая случайная выборка.

Дизайн исследования.

Проводилось двухвыборочное сравнительное исследование.

Описание медицинского вмешательства.

Этапы исследования включали: анкетирование с использованием анкеты, разработанной сотрудниками лаборатории регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН; определение массы и ИМТ, осмотр и обследование терапевтом; забор крови в процедурном кабинете центра профессиональной диагностики «Биолам» (утром строго натощак с 08:00 до 10:00) в вакутейнеры с согласия волонтеров (в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований, 2000 г.). Там же сотрудники лаборатории регуляторных механизмов иммунитета собирали венозную периферическую кровь в пробирки с активатором свертывания, отстаивали до получения сгустка и центрифугировали при 1500 об./мин. Полученную сыворотку аликвотировали в пробирки типа «Эппендорф», замораживали до проведения анализа. Далее исследование проводилось сотрудниками непосредственно в лаборатории с определением концентрации общего холестерина (ОХС), аполипопротеинов А-1 (АпоА-1), аполипопротеинов В (АпоВ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), окисленных липопротеидов низкой плотности (оЛПНП), триглицеридов (ТГ), фосфолипидов (ФЛ) колориметрическим методом на биохимическом анализаторе «Stat fax 1904 Plus» фирмы «Awareness Technology, Inc.» США, лептина, IL-1 β , TNF- α , IL-6 и IL-10, методом иммуноферментного анализа. Также измеряли вес тела и рост для расчета ИМТ. Для исключения влияния сезонных фотопериодических для севера факторов обследование людей было организовано в ноябре-декабре.

Методы.

В исследуемой крови определяли концентрации лептина, IL-1 β , TNF- α , IL-6 и IL-10. Содержание лептина определяли иммуноферментным методом с применением набора фирмы «DRG Instruments GmbH» (Германия), для определения концентрации других цитокинов использовали тест-наборы «BCM Diagnostics», «Bender MedSystems» (Австрия) и «CytElisa» (США), «Dr. Fook» (Германия). Концентрации ОХС, АпоА-1, АпоВ, ЛПВП, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП, ЛПОНП, оЛПНП, ТГ изучали в сыворотке крови колориметрическим методом реагентами фирмы «Human» (Германия) на биохимическом анализаторе «Stat fax 1904 Plus» фирмы «Awareness Technology, Inc.» США.

По данным Клинических рекомендаций «Нарушения липидного обмена» 2023–2024–2025, утвержденных Минздравом РФ 15.02.2023, нормативными значениями для взрослых (старше 20 лет) являются кон-

центрации ЛПНП <3,0 ммоль/л, ЛПВП >1,0 ммоль/л для мужчин, ЛПВП >1,2 ммоль/л для женщин, ОХ >6,7 ммоль/л, ТГ <1,7 ммоль/л. По данным Американской ассоциации клинической химии (ААСС), нормальный уровень ЛПОНП составляет до 30 миллиграммов на децилитр (мг/дл), что соответствует 0,77 миллимоль на литр (ммоль/л). По данным Назаренко Г.И., Кишкун А.А. в работе «Клиническая оценка результатов лабораторных исследований» (2005 г.), нормальное содержание фосфолипидов в крови составляет 2,52–2,91 ммоль/л. В качестве границы диапазона аполипопротеинов липидтранспортных частиц ориентировались на референсные значения АпоВ (52–138 мг/дл), АпоА-1 (115–220 мг/дл) согласно инструкции диагностических наборов «Human APOA1 (Apolipoprotein A-I)», «Human APOB (Apolipoprotein B)». Исходные значения в базе данных разделили на выборки с низкой и высокой концентрацией транспортных форм липидов относительно Q1 и Q4-квартиля.

Статистический анализ.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета прикладных программ Statistica 21.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в качестве средней арифметической величины и ошибки средней ($M \pm m$). Для сравнения между группами использовали независимый выборочный t-критерий или непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для данных двумерного нормального распределения был рассчитан коэффициент корреляции Пирсона, для двумерных данных ненормального распределения — коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень значимости (p) в работе принимали равным 0,05.

Этическая экспертиза.

Все исследования проводили с согласия волонтеров и в соответствии с требованиями документа «Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (1964 г. с изменением и дополнением от 2013 г.), они были одобрены и утверждены комиссией по биомедицинской этике при ИФПА ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (протокол №1 от 20.01.2020). Участники исследования подписали информированное согласие на участие в исследовании и на обработку персональных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пределы колебания концентраций лептина в сыворотке крови обследуемых практически здоровых людей составили 0,4–11,8 нг/мл; повышенных концентраций его (>16,8 нг/мл) не установлено. Вне зависимости от транспортной формы липидов в средних результатах (табл. 1) концентрации лептина в крови лиц с физиологическим уровнем липопротеидов в крови были значительно ниже, чем таковые у людей с гиперлипипропротеидемией ($p < 0,001$).

Увеличение в сыворотке венозной периферической крови концентраций транспортных форм липидов выше физиологических пределов ассоциировано с повышением содержания в крови лептина. Наиболее высокие концентрации лептина выявлены при повышенных уровнях

Таблица 1. Сравнительные данные средних концентраций цитокинов в сыворотке крови практически здоровых людей с содержанием липопротеидов ($M \pm m$)**Table 1.** Comparative data on average cytokine concentrations in the blood serum of practically healthy people with lipoprotein content ($M \pm m$)

Изучаемые параметры у обследуемых лиц 1 (n=211) и 2 групп (n=75)	Концентрации транспортных форм липопротеидов в крови у лиц 1 и 2 групп	Лептин (нг/мл)	Цитокины (пг/мл) у обследуемых 1 и 2 групп			
			IL-1 β	TNF- α	IL-6	IL-10
1. ОХ < 6,7 ммоль/л	5,14 \pm 0,28	0,45 \pm 0,06	3,29 \pm 0,28	8,22 \pm 0,53	2,24 \pm 0,32	1,82 \pm 0,57
2. ОХ > 6,7 ммоль/л	6,21 \pm 0,37*	1,54 \pm 0,42**	4,62 \pm 0,61*	15,28 \pm 2,18**	11,26 \pm 0,71***	7,98 \pm 1,25***
1. ЛПОНП < 0,25 ммоль/л	0,21 \pm 0,06	0,32 \pm 0,05	4,57 \pm 0,62	7,69 \pm 0,54	7,24 \pm 0,51	1,52 \pm 0,23
2. ЛПОНП > 0,38 ммоль/л	0,49 \pm 0,08**	7,64 \pm 0,31***	11,34 \pm 0,53**	31,46 \pm 8,35***	26,62 \pm 0,83***	8,09 \pm 1,38***
1. оЛПНП < 0,25 ммоль/л	0,19 \pm 0,04	0,36 \pm 0,08	4,32 \pm 0,66	9,62 \pm 0,67	6,28 \pm 0,41	2,64 \pm 0,43
2. оЛПНП > 0,46 ммоль/л	0,42 \pm 0,09**	5,21 \pm 0,27***	9,73 \pm 0,85**	49,43 \pm 8,67***	28,93 \pm 1,22***	7,56 \pm 1,58***
1. ЛПНП < 3,50 ммоль/л	2,64 \pm 0,36	0,45 \pm 0,06	4,22 \pm 0,34	9,23 \pm 0,57	7,24 \pm 0,63	2,66 \pm 0,37
2. ЛПНП > 4,45 ммоль/л	3,97 \pm 0,42*	8,54 \pm 0,42***	14,53 \pm 0,74**	64,42 \pm 11,35***	29,32 \pm 0,94***	9,12 \pm 1,63***
1. ЛПВП < 1,50 ммоль/л	1,26 \pm 0,08	1,67 \pm 0,42	2,63 \pm 0,26	6,25 \pm 0,38	3,15 \pm 0,36	1,82 \pm 0,57
2. ЛПВП > 1,95 ммоль/л	1,93 \pm 0,22*	0,91 \pm 0,26*	7,83 \pm 0,58***	21,32 \pm 6,42***	21,53 \pm 0,52***	4,98 \pm 1,25**
1. ТГ < 1,7 ммоль/л	1,49 \pm 0,22	0,45 \pm 0,06	3,52 \pm 0,29	9,34 \pm 0,62	5,17 \pm 0,34	3,75 \pm 1,22
2. ТГ > 3,5 ммоль/л	3,76 \pm 0,46**	4,54 \pm 0,42**	6,37 \pm 0,5**	36,35 \pm 9,21***	26,2 \pm 0,67***	4,56 \pm 1,65
1. ФЛ < 1,5 ммоль/л	1,17 \pm 0,13	0,51 \pm 0,08	4,39 \pm 0,31	7,19 \pm 0,36	6,55 \pm 0,52	3,75 \pm 1,22
2. ФЛ > 3,0 ммоль/л	3,29 \pm 0,34***	2,76 \pm 0,23**	8,57 \pm 0,62**	36,35 \pm 9,2***	25,38 \pm 0,83***	4,56 \pm 1,65
1. АпоА-1 < 90,0 мг/дл	96,32 \pm 2,37	3,93 \pm 0,44	13,89 \pm 0,36	16,88 \pm 0,43	15,67 \pm 0,49	4,22 \pm 0,96
2. АпоА-1 > 115 мг/дл	137,6 \pm 2,58**	1,46 \pm 0,36**	12,45 \pm 0,82	21,45 \pm 3,41	21,43 \pm 0,97***	5,37 \pm 1,09
1. АпоВ < 129 мг/дл	46,34 \pm 2,78	5,65 \pm 1,33	14,34 \pm 0,46	19,74 \pm 0,53	17,32 \pm 0,51	2,83 \pm 0,72
2. АпоВ > 129 мг/дл	89,26 \pm 3,21***	1,76 \pm 0,41**	11,55 \pm 0,73	21,96 \pm 10,32	24,48 \pm 0,85**	5,26 \pm 1,32**

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — достоверность различий при сравнении показателей с 1 группой обследованных лиц.

Note: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ — the reliability of the indicator of the difference in places when compared with 1 group of surveyed persons.

содержания в крови ЛПНП, ЛПОНП и оЛПНП ($p < 0,001$; $r = 0,69-0,72$), когда содержание лептина увеличивается соответственно в 18–21 и 14 раз.

Обратная закономерность установлена в соотношениях концентраций лептина и лигандов АпоА-1 и АпоВ. Содержание лептина выше при низком содержании ЛПВП ($p < 0,01-0,001$) и лигандов АпоА-1 и АпоВ ($p < 0,01-0,001$).

У практически здоровых людей повышенные концентрации циркулирующих в крови липопротеидов ассоциированы с увеличением содержания провоспалительных цитокинов в ряде случаев выше физиологических пределов. Наиболее резко повышается концентрация TNF- α в 4,5–5,4–7 раз соответственно уровням увеличения содержания ЛПОНП, оЛПНП и ЛПНП с частотой выявления повышенных концентраций у 11 из 56 обследуемых (19,64%). Подобная закономерность выявлена относительно IL-6 (в 3,7–4,8–7 раз), повышенные уровни содержания которого установлены у 9 из 42 обследуемых (21,43%). Концентрации IL-1 β , также как и содержание TNF- α и IL-6, максимально возрастают при повышенных уровнях в крови ЛПНП ($p < 0,05-0,001$), в отличие от реакции со стороны TNF- α и IL-6 не установлено статистически значимого повышения содержания IL-1 β при увеличении концентраций АпоА-1 и АпоВ.

Параллельно с увеличением содержания провоспалительных цитокинов на фоне повышенных концентраций транспортных форм липопротеидов нарастают уровни содержания IL-10. Фактически одинаковые концентрации IL-10 выявлены при повышенных уровнях содержания ОХ, ЛПОНП, оЛПНП и ЛПНП; увеличение концентрации IL-10 (> 10 пг/мл) установлено у 2 человек из 23 обследуемых (у 2 пациентов с повышенными концентрациями в крови ЛПОНП и у 1 из них с аномально высокой концентрацией ЛПНП). Статистически значимых изменений концентрации в крови IL-10 при повышении уровней содержания ТГ, ФЛ, АпоА-1 и АпоВ не установлено. На наш взгляд, представляют интерес полученные сведения о заметно более высоком (фоновом) содержании IL-10 при физиологических уровнях концентраций в крови ТГ, ФЛ, АпоА-1 и АпоВ, по сравнению с таковыми в группах обследуемых лиц с нормальными концентрациями ОХ, ЛПОНП, оЛПНП и ЛПНП ($p < 0,05-0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Итак, концентрации лептина в сыворотке венозной крови практически здоровых лиц с повышенными уровнями содержания изучаемых в работе транспортных форм липопротеидов увеличиваются. Известно, что

нормальный уровень общих липидов натошак в крови изменяется в очень широких пределах (500 ± 200 мг%) и значительно медленнее возвращается к исходным уровням после приема пищи. Последствия снижения липидов в крови не столь экстремальны, как гипогликемия, и основные проблемы для организма создаются при гиперлипотеидемиях.

Липиды крови включены в несколько гетерогенных комплексов с различными белковыми фракциями плазмы, каждый из которых выполняет определенную функцию в переносе липидов к тканям. Хиломикроны переносят жиры, которые всасываются из кишечника, в печень и жировую клетчатку, и содержат преимущественно триацилглицерины, которые могут использоваться тканями с мембранной или свободной липопротеидлипазой, активируемой гепарином. Снижение скорости распада хиломикронов и увеличение концентраций ЛПОНП происходит при дефиците инсулина, поскольку инсулин необходим для синтеза липопротеидлипазы. ЛПОНП переносят в основном триацилглицерины, синтезированные или переработанные в печени, которые используются, главным образом, жировой тканью. Но и они становятся доступными для тканей, способных к их гидролизу, особенно в случаях, когда активность липопротеидлипазы в кровотоке повышена. Кроме триацилглицеринов ЛПОНП переносят фосфолипиды и холестерин, которые вступают в обменные взаимодействия с соответствующими компонентами клеточных мембран клеток крови и сосудистой стенки. ЛПНП являются конечными продуктами расщепления ЛПОНП и ЛППП, в их составе содержится две трети холестерина плазмы преимущественно в виде эфиров. В отличие от триацилглицеринов, которые являются энергетическими резервами, холестерин и его сложные эфиры с жирными кислотами являются предшественниками стероидных гормонов, витамина D, солей желчных кислот и важными компонентами клеточных мембран. Насыщенные жирные кислоты являются субстратом для синтеза АТФ, ненасыщенные жирные кислоты используются главным образом для синтеза фосфолипидов и построения клеточных мембран; эстерифицированные полиеновые жирные кислоты являются субстратом для синтеза древних в филогенетическом отношении биологически активных медиаторов — простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов.

Лептин увеличивает содержание холестерина эстера путем активации ацил-КоА холестерин-ацилтрансферазы-1 [16]. Образующийся в печени холестерин частично попадает в кровь и подвергается этерификации за счет фосфатидилхолина; остальная часть выводится с мицеллами солей желчных кислот. Окисление холестерина до желчных кислот, очевидно, представляет собой важнейшее направление его катаболизма. Значительная доля холестерина в организме человека синтезируется в клетках слизистой оболочки ЖКТ, где биосинтез холестерина регулируется по принципу обратной связи через ключевой фермент ОМГ-КоА-редуктазу желчными кислотами, а не холестерином. Поэтому усиленная секреция солей желчных кислот с фекалиями приводит к усилению катаболизма холестерина и уменьшению общего фонда холестерина в организме.

Более 70% ЛПНП удаляется из крови, но активность высокоспецифичных E-рецепторов к ApoB100

и их синтез в печени резко подавляются повышенными концентрациями ЛПНП. Остальная часть ЛПНП крови в физиологических условиях захватываются клетками ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС); липопротеидлипаза макрофагов освобождает жирные кислоты из липопротеидов крови, в том числе из ЛПНП [17]. Рецепторная активность захвата ЛПНП клетками РЭС не зависит от концентрации ЛПНП в плазме, а обеспечивается медиаторами межклеточной среды, регулируемыми активностью ретикуло-эндотелиальных клеток, в том числе цитокинами. Если активность E-рецепторов к ApoB100 и их синтез в печени снижается из-за повышения концентраций ЛПНП, то доля необходимости фиксации их клетками ретикулоэндотелиальной системы возрастает, что требует повышенной активности этой системы.

В свою очередь данная ситуация обуславливает повышение активности медиаторов превентивных реакций воспаления, в том числе плазменных ферментных систем и цитокинов. Таким образом, повышение концентраций в крови IL-1 β , TNF- α , IL-6 происходит соразмерно необходимости повышенной активности захвата ЛПНП клетками РЭС, что взаимосвязано со снижением интенсивности удаления ЛПНП из крови из-за подавления синтеза гепатоцитами E-рецепторов к ApoB100 повышенными концентрациями ЛПНП. Увеличение в крови содержания IL-1 β , TNF- α и IL-6 ассоциировано с синтезом в печени белков острой фазы, которые активируют моноциты к утилизации липидов [18, 19, 20, 21]. Провоспалительные эффекты IL-1, IL-6, TNF- α осуществляют в синергизме [22, 23].

Взаимосвязь повышения концентраций IL-10 и лептина выражена ($r=0,62$; $p<0,001$), но взаимозависимость уровня его повышения с изменениями концентраций противовоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α и IL-6 гораздо выше (соответственно $r=0,68$; $0,74$ и $0,83$; $p<0,001$). Это закономерно, ибо все провоспалительные цитокины активируют клетки, повышают их пролиферативную способность и дифференцировку, способствуя появлению рецепторов к цитокину в аутокринном и паракринном сообществах [22, 24]. Более высокие концентрации IL-10 в крови при физиологических уровнях содержания ТГ, ФЛ, ApoA-1 и ApoB по сравнению с таковыми в группах обследуемых лиц с нормальными концентрациями ОХ, ЛПОНП, оЛПНП и ЛПНП, на наш взгляд, отражают противовоспалительное влияние IL-10, обеспечивающего посредством активизации натуральных киллеров, клеток врожденного иммунитета, снижая тем самым активность превентивных реакций в эндотелии, коже и в жировой ткани [21, 22]. Известно также, что IL-10 регулирует характер ответа не только различием концентрации, но и перекрестно, соотношением провоспалительных и противовоспалительных эффектов [27]. Вероятно, торможение рецепторной чувствительности клеток на повышение концентрации той или иной транспортной формы липидов идет дозированно, в соответствии с ее нарастанием, и регулируется активностью секреции тех или иных цитокинов. С одной стороны, это предупреждает развитие чрезмерно выраженных превентивных реакций ретикулоэндотелиальных клеток с активизацией ферментативных плазменных систем, с другой — обеспечивает разумное адаптивное сохранение резервов.

Макрофаги сами секретируют все известные цитокины, протеазы (активатор плазминогена, коллагеназа, эластаза, ангиотензин-конвертаза), все известные факторы роста, факторы свертывающей системы и ингибиторы фибринолиза (V, VII, IX, X, ингибиторы плазминогена, плазмина), а также адгезивные субстанции (фибронектин, тромбоспондин, протеогликианы). Насыщенные жирные кислоты, ЛПНП и липополисахарид грамотрицательной кишечной микрофлоры усиливают в моноцитах экспрессию генов IL-6 и IL-1 β ; этот эффект блокируется церамидом, который подавляет метаболизм жирных кислот [28, 29].

Тканевой пул моноцитов в 20–25 раз превышает содержание их в крови; наибольшее количество макрофагов до 60% находится в печени (клетки Купфера). Макрофаги моноцитарного происхождения играют основную роль среди клеток (РЭС) в утилизации фактически трети ЛПНП крови и высвобождая липопротеидлипазы [17].

Лептин стимулирует пролиферацию и дифференцировку циркулирующих моноцитов человека, усиливает экспрессию генов маркеров их активации CD25, CD38, CD69, CD71, HLA-DR, CD11b и CD11c [30]. Стимулирующая функция лептина на активацию, секрецию, хемотаксис, дегрануляцию распространяется и на нейтрофильные гранулоциты [30], эозинофилы [31, 32] и базофилы [33]. Лептин участвует в развитии, дифференцировке, пролиферации, активации и цитотоксичности натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов [34]. Имеются единичные сведения о влиянии лептина на В-лимфоциты [35, 36]. Таким образом, лептин активирует миграционную и секреторную функции всех лейкоцитов крови, и значимость этих его свойств еще предстоит оценить. Появляются единичные сведения о взаимодействии лептина и цитокинов в передаче активирующих сигналов клетке [37, 38].

Фракция ЛПВП переносит липиды, мобилизованные из жирового депо влиянием липазы жировой ткани, чувствительной к гормонам; ЛПОВП переносят свободные, неэтерифицированные жирные кислоты в виде комплексов с альбумином плазмы. Липиды, преимущественно ТГ, могут составлять до 90% массы жировой ткани. Клетки жировой ткани способны синтезировать жирные кислоты и освобождать их для нужд тканей при необходимости. Это перемещение жирных кислот из депо в ткани с очень интенсивным обменом является главным механизмом мобилизации энергии в организме, активируемым гормональным влиянием. Известно, что от 40 до 70% общих энергетических потребностей организма удовлетворяются за счет этой фракции, при этом общий фонд находящихся в системе кровообращения жирных кислот полностью обновляется каждые несколько минут. Рецепторы жировой клетки, взаимодействующие с адреналином, норадреналином, АКТГ, СТГ, глюкагоном посредством образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) активируют липолиз; рецепторы, активируемые инсулином, напротив, подавляют синтез цАМФ и липолиз. В процессе внутриклеточного липолиза действуют 2 фермента: липаза, расщепляющая только триацилглицерины, активируемая цАМФ, и фермент, гидролизующий диацилглицерины, который образуется только под влиянием первой липазы. Скорость липолиза лимитируется первой липазой, а она зависит

от влияния гормонов, секреция которых ассоциирована с повышением потребности в метаболической энергии. Поэтому можно предполагать, что и увеличение концентрации ЛПВП в крови может быть обусловлено необходимостью дополнительного энергетического ресурса. А повышение концентраций лептина на фоне низких уровней содержания ЛПВП и лигандов АпоА-1 и АпоВ можно объяснить тем, что лептин в этих ситуациях обеспечивает сохранение и рациональное использование субстратов, необходимых для наработки АТФ, насыщенных и мононасыщенных жирных кислот в форме ТГ [39]. У лептина такое влияние может быть реализовано путем снижения оттока холестерина из макрофагов, обусловленного ЛПВП, путем подавления транскрипции рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами (PPAR- γ) [3, 14]. Отток холестерина из плазматических мембран с изменением липидных рафтов нарушает и процесс взаимодействия клеток с переносчиком [40].

Процесс липогенеза в жировой ткани в значительной мере зависит от обеспечения предшественниками, промежуточными продуктами и коферментами, которые появляются только в сочетанных реакциях обмена углеводов. В жировых клетках отсутствует и глицерокиназа, поэтому α -глицерофосфат клетки получают путем восстановления диоксиацетонфосфата, образующегося при гликолизе. По всей вероятности, влияние лептина на липогенез как-то связано с этими сочетанными реакциями его обеспечения. Действительно, содержание ЛПВП обычно снижено у людей с повышенным уровнем глюкозы в плазме, коррекция гипергликемии диетой или препаратами сульфонилмочевины восстанавливает содержание ЛПВП; у больных с инсулинозависимой формой диабета с недостаточностью глюкозы в цитозоле клетки уровень ЛПВП всегда повышен, а компенсация диабета и масса тела больных не влияют на содержание ЛПВП, уровень содержания которых не коррелирует с содержанием глюкозы в плазме. Поскольку повышенных концентраций лептина в крови практически здоровых людей даже при гиперлипидпротеидемии не установлено, а повышенные концентрации TNF- α и IL-6 выявляли не так уж редко, следует признать, что стимуляция секреции лептином обеспечивается при влиянии более интенсивных сигналов, иницирующих цитокиновую реакцию. Сигналы, приводящие к внутриклеточному липолизу в депо, обычно ассоциируются с повышенной потребностью других тканей в метаболической энергии. К мобилизации свободных жирных кислот из депо приводят разные влияния — резистентность к инсулину, голодание, воздействие охлаждения, стресса, усиленная физическая нагрузка, секреция адреналина и норадреналина. Глюкагон, АКТГ, гормон роста тоже повышают аденилциклазную активность и способствуют освобождению жирных кислот из жировой ткани. Активизация клетки провоспалительными цитокинами в течение нескольких секунд приводит к повышению текучести мембран в результате обогащения ее ненасыщенными жирными кислотами и изменению содержания холестерина [41]. Гидролиз мембранных фосфолипидов и освобождение жирных кислот увеличивает не только текучесть мембраны, но и содержание предшественников простагландинов, которые, в свою очередь, также стимулируют липолиз.

Изменение концентрации лептина в крови в пределах физиологической нормы, отсутствие повышенных уровней его содержания у практически здоровых людей не обуславливает патологических реакций на его повышенные концентрации. Однако высокие концентрации в крови провоспалительных цитокинов, превышающие физиологический уровень в ряде случаев в 2,5–3 раза, заслуживают внимания с позиции оценки риска формирования системных реакций при включении в их состав ингибиторных механизмов и участия в секреции цитокинов жировой ткани. Известно, что повышенный уровень лептина снижает доступность оксида азота для эндотелиоцитов, что приводит к нарушению адаптивной регуляции вазодилатации-вазоконстрикции [42, 43], усиливает окислительный стресс и способствует образованию тромбов [44, 45], нарушает регуляцию коагуляции [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперлиппротеидемия натошак у практически здоровых людей ассоциирована с повышением концентрации в крови лептина в пределах физиологического содержания. Повышение концентраций в крови IL-1 β , TNF- α , IL-6 происходит соразмерно необходимости повышенной активности захвата ЛПНП клетками РЭС, что взаимосвязано со снижением интенсивности удаления ЛПНП из крови гепатоцитами. Степень выраженности реакции провоспалительных цитокинов регулируется параллельным увеличением секреции противовоспалительного IL-10. Для обеспечения секреции лептина, по сравнению с тако-

вой реакцией провоспалительных цитокинов, требуется влияние более выраженных сигналов, ассоциированных с повышенной потребностью организма в метаболической энергии. Установлены более высокие концентрации лептина при низком содержании в плазме ЛПВП, лигандов АпоА-1 и АпоВ; обосновано мнение, что лептин в физиологических концентрациях регулирует использование депо энергетического субстрата жировой ткани увеличением его секреции при низком содержании в плазме ЛПВП, лигандов транспортных форм липидов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН № государственной регистрации: 122011800217-9.

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

Участие авторов. Добродеева Л.К. — существенный вклад в концепцию, анализ, переработку важного интеллектуального содержания и интерпретацию данных, подготовка первого варианта статьи; Самодова А.В. — существенный вклад в концепцию, дизайн исследования, окончательное оформление присланной в редакцию рукописи; Пашинская К.О. — получение и анализ данных, статистическая обработка результатов; Гешаев Н.П. — получение, анализ и интерпретация данных. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Zhang F, Basinski MB, Beals JM, et al. Crystal structure of the obese protein leptin-E100. *Nature*. 1997;387:206-209. doi: <https://doi.org/10.1038/387206a0>
- Raman R, Khanal S. Leptin in Atherosclerosis: Focus on Macrophages, Endothelial and Smooth Muscle Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(11):5446. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22115446>
- Чаулин А.М. Роль лептина в патогенезе атеросклероза: акцент на взаимодействие лептина с макрофагами // *Научное обозрение. Биологические науки*. — 2021. — №3. — С. 5-10. [Chaulin AM. The role of leptin in the pathogenesis of atherosclerosis: emphasis on the interaction of leptin with macrophages. *Scientific Review. Biological science*. 2021;3:5-10. doi: <https://doi.org/10.17513/srbs.1228> (In Russ.)]
- Pausowa Z, Deslaudies B, Gaudet D, et al. Role of tumor necrosis factor- α gene locus in obesity and obesity-associated hypertension in French Canadians. *Hypertension*. 2000;36(1):14-19. doi: <https://doi.org/10.1161/01.hyp.36.1.14>
- Шварц В. Регуляция метаболических процессов интерлейкином // *Цитокины и воспаление*. — 2009. — №3. — С. 3-10. [Schwartz V Regulation of metabolic processes by interleukin. *Cytokines and inflammation*. 2009;3:3-10. (In Russ.)]
- Ben-Hadi-Khalifa-Kechiche S, Cornillet-Lefebvre P, Abboud N, et al. Interleukin-10 microsatellite variants and the risk of acute coronary syndrome among Tunisians. *In: J Immunol*. 2011;38(1):37-38. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1744-313X.2010.00967.x>
- Priya R, Saugat K. Leptin in atherosclerosis: focus on macrophages, endothelial and smooth muscle cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(11):5446. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22115446>
- Naylor C, Petri WA. Leptin regulation of immune responses. *Trends in molecular medicine*. 2016;22(2):88-98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2015.12.001>
- La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine*. 2017;98:51-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.10.011>
- Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Leptin and obesity: role and clinical implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;18(12):585887. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>
- Zhang F, Chen Y, Heiman M, Dimarchi R. Leptin: structure, function and biology. *Vitam. Horm*. 2005;71:345-372. doi: [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(05\)71012-8](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(05)71012-8)
- Monteiro L, Silva Pereira JA, Palhinha L, et al. Leptin in the regulation of the immunometabolism of adipose tissue-macrophages. *Journal of Leukocyte Biology*. 2019;106:3703-716. doi: <https://doi.org/10.1002/JLB.MR1218-478R>
- Saxton RA, Caveney NA, Moya-Garzon MD, et al. Structural insights into the mechanism of leptin receptor activation. *Nat. Commun*. 2023;14(1):1797. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37169-6>
- Cabrero A, Cubero M, Llaverias G, et al. Leptin downregulates peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ) mRNA levels in primary human monocyte-derived macrophages. *Mol. Cell Biochem*. 2005;275(1-2):173-179. doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-005-1353-8>
- Juntilla MM, Koretzky GA. Critical roles of the PI3K/Akt signaling pathway in T-cell development. *Immunology Letters*. 2008;116:104-110. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2007.12.008>
- Hongo S, Watanabe T, Arita S, et al. Leptin modulates ACAT1 expression and cholesterol efflux from human macrophages. *Am J Physiol. Endocrinol. Metab*. 2009;297(2):474-482. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90369.2008>
- Khoo J, Mahoney E, Witztum J. Secretion of lipoprotein lipase by macrophages in culture. *J Bio. Chem*. 1981;256:7105-7108
- Титов В.Н., Санфирова В.М. Фибронектин крови: биологическая роль и диагностическое значение Санфирова // *Тер. архив*. — 1984. — № 7. — С. 147-149. [Titov VN, Sanfirova VM. Blood Fibronectin: biological role and diagnostic significance of Sanfirov. *Ter. archiv*. 1984;7:147-149. (In Russ.)]

19. Титов В.Н., Творогова М.Г., Никитин С.В. Липопротеид(а) — фактор риска коронарного атеросклероза // *Кардиология*. — 1992. — № 7. — С. 112–115. [Titov VN, Tvorogova MG, Nikitin SV. Lipoprotein (a) — risk factor for coronary atherosclerosis. *Cardiology*. 1992;7:112–115. (In Russ.)]
20. Seco Y, Sato O, Takagi A, et al. Restricted usage of T-cell receptor Valpha-Vbeta genes in infiltrating cells in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *Circulation*. 1996;93:1788–1790. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.10.1788>
21. Empana J, Jouven X, Canoui-Poitaine F, et al. C-reactive-protein, interleukin 6, fibrinogen and risk of sudden death in European middle-aged men: The PRIME study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vasc. Biol*. 2010;30(10):2047–2052. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.208785>
22. Garlanda C, Dinarello C, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 2013;39(6):1003–1018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.11.010>
23. Monteiro L, Prodonoff J, Aguiar C, et al. Leptin signaling suppression in macrophages improves immunometabolic outcomes in obesity. *Diabetes*. 2022; 71(7):1546–1561. doi: <https://doi.org/10.2337/db21-0842>
24. Montier Y, Lorentz A, Kramer S, et al. Central role of IL-6 and MMP-1 for cross talk between human intestinal mast cells and human intestinal fibroblast. *Immunology*. 2012;217(9):912–919. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2012.01.003>
25. Dhus O, Bunk S, Aulock S, Hermann C. IL-10 release requires stronger toll-like receptor 4-triggering than TNF: a possible explanation for the selective effects of heterozygous TLR4 polymorphism Asp(299)Gly on IL-10 release. *Immunology*. 2008;213(8): 621–627. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2008.03.001>
26. Lu M, Dawicki W, Zhang X, et al. Therapeutic induction of tolerance by IL-10-differentiated dendritic cells in house mite-asthma. *Allergy*. 2011;66(5):612–620. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02526.x>
27. Swennen E, Bast A, Dagnelie P. Immunoregulatory effects of adenosine 5-triphosphate on cytokine release from stimulated whole blood. *Eur J Immunol*. 2005;35:852–858. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.200425423>
28. Barbier S, Chatre L, Bras M, et al. Caspase-independent type III programmed cell death in chronic lymphocytic leukemia: the key role of the F-actin cytoskeleton. *Haematologica*. 2009;94(4):507–517. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.13690>
29. Lang Y, Wang M, Huang K, et al. Oxidized low-density lipoprotein induces secretion of interleukin-18 by macrophages via reactive oxygen species-dependent NLRP3 inflammasome activation. *Biochem and Biophys. Res. Commun*. 2012;425 (2):121–126. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.011>
30. Zarkesh-Esfahani H, Pockley A, Wu Z, et al. Leptin indirectly activates human neutrophils via induction of TNF-alpha. *J. Immunol*. 2004;172(3):1809–1814. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.3.1809>
31. Tian Z, Sun R, Wei H, Gao B. Impaired natural killer (NK) cell activity in leptin receptor deficient mice: leptin as a critical regulator in NK cell development and activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2002;298:297–302. doi: [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(02\)02462-2](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(02)02462-2)
32. Amorim NRT, Souza-Almeida G, Luna-Gomes T, et al. Leptin elicits in vivo eosinophil migration and activation: key role of mast cell-derived PGD2. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:572113. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.572113>
33. Suzukawa M, Nagase H, Ogahara I, et al. Leptin enhances survival and induces migration, degranulation, and cytokine synthesis of human basophils. *J. Immunol*. 2011;186(9): 5254–5260. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1004054>
34. La C, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat. Rev. Immunol*. 2004;4 (5):371–379. doi: <https://doi.org/10.1038/nri1350>
35. Frasca D, Ferracci F, Diaz A, et al. Obesity decreases B cell responses in young and elderly individuals. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(3):615–625. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21383>
36. Chen H, Qi J, Liu T, et al. Leptin accelerates B cell dysfunctions via activating JAK/STAT3/5 and ERK1/2 pathways in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2022;40(11):2125–2132. doi: <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/84syjo>
37. Souza-Almeida G, D'Avila H, Almeida P, et al. Leptin Mediates In Vivo Neutrophil Migration: Involvement of Tumor Necrosis Factor-Alpha and CXCL1. *Front Immunol*. 2018;9:111. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00111>
38. Zieba DA, Biernat W, Barć J. Roles of leptin and resistin in metabolism, reproduction, and leptin resistance. *Domest. Anim. Endocrinol*. 2020;73:106472. doi: <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2020>
39. Weber N, Klein E. Stereospecific incorporation of palmitoyl, oleoyl and linoleoyl moieties into adipose tissue triacylglycerols of rats results in constant sn-1:sn-2:sn-3 in rats fed rapeseed, olive, conventional or high oleic sunflower oils, but not in those fed coriander oil. *J. Nutr*. 2003;133(2): 435–441. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/133.2.435>
40. Fernandes das Neves M, Batica J, Alves J. The role of high-density lipoprotein in the regulation of the immune response: implications for atherosclerosis and autoimmunity. *Immunology*. 2021;164(2):231–241. doi: <https://doi.org/10.1111/imm.13348>
41. Smolen J, Shohet S. Remodeling of granulocyte membrane fatty acids during phagocytosis. *J. Clin. Invest*. 1974;53(3):726–734. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI107611>
42. Schinzari F, Tesaro M, Rovella V, et al. Leptin stimulates both endothelin-1 and nitric oxide activity in lean subjects but not in patients with obesity-related metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013;98(3):1235–1241. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3424>
43. Becerril S, Rodríguez A, Catalán V, et al. Functional relationship between leptin and nitric oxide in metabolism. *Nutrients*. 2019;11(9):2129. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11092129>
44. Sanches P, de Mello M, Elias N, et al. Hyperleptinemia: Implications on the inflammatory state and vascular protection in obese adolescents submitted to an interdisciplinary therapy. *Inflammation*. 2014;37(1):35–43. doi: <https://doi.org/10.1007/s10753-013-9709-9>
45. Xiao W, Li J, Feng T, Jin L. Circulating adipokine concentrations and the risk of venous thromboembolism: a mendelian randomization and mediation analysis. *Front. Genet*. 2023;14:1113111. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1113111>
46. Buis D, Christen T, Smit R, et al. The association between leptin concentration and blood coagulation: Results from the NEO study. *Thromb. Res*. 2020;188:44–48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.01.021>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Самодова Анна Васильевна**, к.б.н. [Anna V. Samodova, PhD in biology]; адрес: Россия, 163000, Архангельск, пр. Ломоносова, 249 [address: 249 Lomonosova Avenue, 163000 Arhangelsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9835-8083>; Scopus Author ID: 5534446910; eLibrary SPIN: 6469-0408; e-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

Добродеева Лилия Константиновна, д.м.н., профессор [Liliya K. Dobrodeeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3211-7716>; Scopus Author ID: 6603579532; eLibrary SPIN: 4518-6925; e-mail: dobrodeevalk@mail.ru

Пашинская Ксения Олеговна [Ksenia O. Pashinskaya]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6774-4598>; Scopus Author ID: 57261870200; eLibrary SPIN: 2201-0289; e-mail: nefksu@mail.ru

Гешавец Наталья Павловна [Natalya P. Geshavets]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5822-7281>; Scopus Author ID: 57721659000; eLibrary SPIN: 2185-5103; e-mail: geshavetsnp@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку/ Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Добродеева Л.К., Самодова А.В., Пашинская К.О., Гешавец Н.П. Соотношение концентраций лептина в составе цитокиновой реакции на гиперлиппротеидемию у практически здоровых северян // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №2. — С. 107-115. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12952>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dobrodeeva LK, Samodova AV, Pashinskaya KO, Geshavets NP. Relationship of leptin concentrations as part of cytokine response to hyperlipoproteidemia in practically healthy northerners // *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):107-115. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12952>

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЕЙ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ С КОГНИТИВНЫМ СТАТУСОМ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ПРИ ОЖИРЕНИИ У ПОДРОСТКОВ



© Ю.Г. Самойлова¹, М.В. Матвеева^{1*}, Д.В. Подчиненова¹, О.А. Олейник¹, Л.М. Шулико¹, М.А. Коваренко¹, Д.А. Кудлай²

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

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

Обоснование. Ожирение является прогрессирующей проблемой здравоохранения и экономики современного общества. Эндокринно-метаболические изменения в детском и подростковом возрасте оказывают влияние на когнитивный статус, что сопровождается изменениями перфузии серого и белого вещества головного мозга, а также его архитектоники.

Цель. Верификация уровней жирных кислот (ЖК) с учетом когнитивных функций и данных нейровизуализации головного мозга у подростков с ожирением.

Материалы и методы. Исследование одноцентровое обсервационное одномоментное сравнительное. Для участия были отобраны 60 подростков в возрасте 10–16 лет. Основная исследуемая группа была сформирована из 34 человек с ожирением (SDS ИМТ $\geq +2,0$), 26 исследуемых с нормальным весом составили контрольную группу. Расчет SDS ИМТ производился на калькуляторе Всемирной организации здравоохранения «Anthroplus». Для получения антропометрических данных использовали вертикальный ростомер МСК-233, весы и мягкую сантиметровую ленту. Уровни свободных жирных кислот в сыворотке крови определяли методом хроматомасс-спектрометрии на детекторе Agilent 7000 В. Для нейрокогнитивного тестирования использовали Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций и тест Рея. Бесконтрастную перфузионную магнитно-резонансную томографию головного мозга выполняли на магнитно-резонансном (МР) томографе Signa Creator “Е” фирмы GE Healthcare, 1,5 Тл, China, методом маркировки артериальных спинов (Arterial Spin Labeling). Для трактографии использовали аппарат GE Sygna Creaton 1,5 Тл с использованием метода диффузионной визуализации с высоким угловым разрешением HARDI (High Angular Resolution Diffusion Imaging). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics.

Результаты. По результатам сравнительного анализа, подростки с ожирением отличались повышенным содержанием свободных ЖК и снижением когнитивных функций ($p < 0,05$). Также получено множество статистически значимых корреляций разных групп ЖК с изменениями когнитивных характеристик, церебрального кровотока и проводящих путей.

Заключение. Полученные результаты подтверждают значимую роль свободных жирных кислот в патогенезе ожирения и свидетельствуют о влиянии липотоксичности на морфологические изменения структур центральной нервной системы, что может приводить к формированию когнитивных нарушений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: жирные кислоты; дети; ожирение; церебральная перфузия; трактография; когнитивные функции.

THE RELATIONSHIP OF FREE FATTY ACID LEVELS WITH COGNITIVE STATUS AND NEUROIMAGING CHARACTERISTICS IN ADOLESCENTS WITH OBESITY

© Yuliya G. Samoilova¹, Mariia V. Matveeva^{1*}, Daria V. Podchinenova¹, Oxana A. Oleynik¹, Lyudmila M. Shuliko¹, Margarita A. Kovarenko¹, Dmitrii A. Kudlai²

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

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

BACKGROUND: Obesity is a progressive health and economic problem of modern society. Endocrine-metabolic changes in childhood and adolescence have an impact on cognitive status, which is accompanied by changes in the perfusion of gray and white matter of the brain, as well as its architectonics.

AIM: Verification of fatty acid (FA) levels in relation to cognitive function and brain neuroimaging data in adolescents with obesity.

MATERIALS AND METHODS: The study is a single-center observational one-stage comparative. 60 teenagers aged 10–16 years were selected to participate. The main study group was formed of 34 adolescents with obesity (SDS BMI $\geq +2,0$), 26 subjects with normal weight made up the control group. The calculation of SDS BMI was performed on the

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



WHO «Anthroplus» calculator. To obtain anthropometric data, a vertical height meter MSK — 233, scales and a soft centimeter tape were used. The levels of free fatty acids in the blood serum were determined by chromatomass spectrometry on the Agilent 7000B detector. For neurocognitive testing, the Montreal Cognitive Function Assessment Scale and the Ray test were used. Contrast-free perfusion magnetic resonance imaging of the brain was performed on a Signa Creator “E” MR tomograph by GE Healthcare, 1.5 Tl, China, by Arterial Spin Labeling. For MR tractography, the GE Sygna Creaton 1.5 Tesla apparatus was used using the method of diffusion imaging with high angular resolution HARDI (High Angular Resolution Diffusion Imaging). Statistical processing of the obtained results was carried out using IBM SPSS Statistics software.

RESULTS: According to the results of a comparative analysis, adolescents with obesity were distinguished by an increased content of free LC and a decrease in cognitive functions ($p < 0.05$). A lot of statistically significant correlations of different groups of LC with changes in cognitive characteristics, cerebral blood flow and pathways were also obtained.

CONCLUSION: The results obtained confirm the significant role of free fatty acids in the pathogenesis of obesity and indicate the effect of lipotoxicity on morphological changes in the structures of the central nervous system, which can lead to the formation of cognitive disorders.

KEYWORDS: *fatty acids; children; obesity; cerebral perfusion of the brain; tractography; cognitive functions.*

ОБОСНОВАНИЕ

Статистические данные указывают на неуклонный прирост заболеваемости ожирением среди детского населения Российской Федерации за последнюю четверть века. В группе подростков 15–17 лет за период 2002–2019 гг. показатель увеличился в 4 раза (865,1 до 3411,7 на 100 тыс. человек) [1].

Ожирение — это гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме. Несмотря на это, именно избыточное потребление продуктов питания с высоким содержанием жира и сахара приводит к регулярному чрезмерному потреблению энергии, что является одной из основных причин развития ожирения.

Детское ожирение связано с ранним развитием кардиометаболических нарушений, а также с повышенным риском стойкого сохранения избыточной массы и отдаленными осложнениями во взрослом возрасте [2].

Современные исследования подтверждают значительное участие жирных кислот (ЖК) в патогенезе ожирения. Депонирование жировой ткани в органах, не предназначенных для ее накопления, приводит к нарушению механизма метаболической гибкости, повышается синтез ЖК, развивается системное воспаление, инсулинорезистентность и дислипидемия. Диета с высоким содержанием насыщенных ЖК индуцирует нейровоспаление на уровне гипоталамуса, важнейшей функцией которого является регуляция энергетического гомеостаза [3]. В работе Lebensztejn DM (2009 г.) было показано, что концентрация ЖК была значительно выше у всех детей с ожирением по сравнению с участниками контрольной группы [4]. В группе 126 школьников в возрасте 7–18 лет с избыточной массой тела и ожирением содержание дигомма-линоленовой, гамма-линоленовой, пальмитолеиновой кислот в крови было выше, чем у детей с нормальным весом, повышенный уровень этих ЖК коррелировал с высоким кардиометаболическим риском [5].

Последние данные указывают на то, что высококалорийные диеты, независимо от массы тела человека, могут приводить к развитию ряда неврологических и психиатрических расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, шизофрения и др. [6, 7]. Так, в исследовании Carol L Baym et al. (2014 г.) у детей 7–9 лет ди-

ета, содержащая повышенное количество предельных ЖК, способствовала ухудшению эпизодической и визуальной памяти, необходимой для обучения. Напротив, высокое содержание полиненасыщенных (ПНЖК) омега-3 жирных кислот в рационе положительно коррелировало с лучшими результатами при выполнении тестов на данные виды памяти [8].

Понимание патогенеза ожирения на уровне регуляторных молекул необходимо для улучшения существующих методов профилактики заболевания и раннего предупреждения его осложнений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Верификация уровня жирных кислот с учетом нейropsychологического статуса у подростков с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось на базе кафедры педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России города Томска.

Время исследования. Исследование проходило с сентября 2020-го по февраль 2023 гг.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Изучалась одна популяция: 60 подростков в возрасте 10–16 лет. Основная исследуемая группа была сформирована из 34 подростков с ожирением, 26 исследуемых с нормальным весом составили контрольную группу.

Критерии включения: возраст исследуемых 10–16 лет, наличие письменного информированного согласия участников и законных представителей детей младше 15 лет, диагностированное экзогенно-конституциональное ожирение различной степени ($\text{SDS IMT} \geq +2,0$).

Критерии исключения: синдромальные или моногенные формы ожирения, сахарный диабет 1 и 2 типов, соматические заболевания в острой форме или клинически значимые хронические, органические заболевания головного мозга, черепно-мозговые травмы в анамнезе, противопоказания к проведению магнитно-резонансной томографии, употребление психоактивных веществ.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Пациенты включались сплошным срезовым методом. Выборка групп формировалась согласно критериям включения.

Дизайн исследования

Одноцентровое обсервационное одномоментное сравнительное исследование.

Методы

Исследование заключалось в регистрации и оценке антропометрических данных, уровней свободных жирных кислот в сыворотке крови, когнитивных функций и нейровизуализационных показателей.

Для получения антропометрических данных (рост, вес, окружность талии и бедер) использовали вертикальный ростомер МСК-233 (точность до 0,1 см), весы (с точностью измерения до 0,1 кг) и мягкую сантиметровую ленту с ценой деления 10 мм. Показатели роста и веса использовались для расчета SDS ИМТ на калькуляторе ВОЗ «Anthroplus».

Когнитивные способности исследовали по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA тест). Русскоязычную адаптацию теста Рея — тест RAVLT-Ru (Rey Auditory Verbal Learning Test — русская версия) на слухоречевое заучивание использовали для изучения различных видов памяти, он был представлен двумя версиями, отличающимися набором слов.

Уровни свободных жирных кислот в сыворотке крови определяли методом хроматомасс-спектрометрии на детекторе Agilent 7000 В, объем одной пробы составлял 2 мкл, ввод с делением потока 1:5.

Бесконтрастную перфузионную магнитно-резонансную (MP) томографию головного мозга выполняли на MP томографе Signa Creator “E” фирмы GE Healthcare, 1,5 Тл, China, методом маркировки артериальных спинов (Arterial Spin Labeling, ASL), поле обзора — 250 мм, матрица — 64×64, время повторения (TR) — 2500 мс, время эхо (TE) — 12,0 мс, количество повторов сканирования — 1, толщина среза — 8 мм. В регионах оценки размеры области интереса (ROI) очерчивались таким образом, чтобы исключить попадание в нее крупных сосудов (артериальных и венозных).

Для МР-трактографии использовали аппарат GE Sygna Creaton 1,5 Тл с использованием метода диффузионной визуализации с высоким угловым разрешением HARDI (High Angular Resolution Diffusion Imaging). Для исследования применялись следующие параметры: TR=1000 мс, TE=min, поле зрения (FOV) =240×240, матрица изображения — 96×96 с последующей интерполяцией до 256×256, толщина срезов — 0,2–1 мм, расстояние между срезами — 0 мм, количество возбуждений (NEX) =1. Сканирование проводилось в коронарной проекции. Один объем был получен при значении фактора диффузии b=0, 120 объемов были получены с различными изотропно распределенными направлениями диффузионного градиента при b=3000 с/мм².

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics. Проверка на нормальность распределения признаков осуществлялась с использованием критерия Ливиня. Для количественных данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения, рассчитывали медианы и квартили (Me [Q1; Q3]). Сравнение несвязанных выборок проводили с применением U-критерия Манна-Уитни. Для оценки взаимосвязи между количественными признаками использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при уровне значимости p<0,05.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был рассмотрен и утвержден этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заключение № 8459/2 от 28.10.2020).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сформированные группы значимо не различались по возрасту и полу. В основную группу вошли подростки с I и II степенью (SDS ИМТ≥+2,0) ожирения. Подробно антропометрические данные по исследуемым группам представлены в таблице 1.

Таблица 1. Антропометрические характеристики исследуемых групп подростков с ожирением и без (Me [Q1–Q3])
Table 1. Anthropometric characteristics of the studied groups of adolescents with and without obesity (Me [Q1–Q3])

Параметры	Группа с ожирением (n=34)	Группа с нормальной массой тела (n=26)	p
Возраст, лет	13,0 [11,0; 14,0]	13,0 [10,0; 15,8]	0,62
Вес, кг	68 [59,9; 97,1]	41,9 [34,7; 57,7]	<0,01*
Рост, м	1,68 [1,56; 1,75]	151,0 [143,5; 166,8]	<0,01*
ИМТ, кг/м ²	28,7 [24,2; 32,0]	18,4 [17,2; 21,0]	<0,01*
SDS ИМТ	2,9 [2,1; 3,1]	0,4 [-0,3; 0,6]	<0,01*
ОТ, см	86,0 [77,0; 92,0]	69,0 [68,3; 72,3]	<0,01*
ОБ, см	100,0 [93,0; 111,5]	91,0 [83,5; 94,8]	<0,01*
ОТ/ОБ	0,84 [0,80; 0,88]	0,77 [0,75; 0,81]	<0,01*

Примечание: p — значимость различий между группами (U-критерий Манна-Уитни); Me — медиана, Q1; Q3 — нижний; верхний квартили; * — различия значимы при p<0,05.
Note: p — the significance of differences between groups (U is the Mann-Whitney criterion); Me — the median; Q1 — the lower quartile; Q3 — the upper quartile; * — differences are significant at p<0.05.

По результатам сравнительного анализа, уровни LAA 12:0, фитановой кислоты, MOA 14:1n5, PDA 15:0, GEA 21:0, EPA 20:5n3, NA 24:1n9, DA 10:0 в группах статистически значимо не отличались. По остальным рассматриваемым жирным кислотам установлена достоверная разница. В сыворотке крови у подростков из группы с ожирением содержание полиненасыщенных DGLA 20:3n6, POA 16:1n7, DPA 22:5n3, LA 18:2n6, DHA 22:6n3, AA 20:4n6, POA 16:1n7, ETE 20:3n3 и насыщенных GEA 21:0 и MOA 14:1n5 было значимо ниже, чем в группе исследуемых с нормальной массой тела. Сравнительно высокие концентрации насыщенных MA 14:0, PA 16:0, MAA 17:0, SA 18:0, BA 22:0, LCA 24:0, ANA 20:0, TA 23:0 и мононенасыщенной OA

18:1n9 ЖК обнаружены в крови у подростков с ожирением (табл. 2).

Нейрокогнитивное тестирование продемонстрировало снижение баллов по всем шкалам MoCA и по тесту Рея в основной группе (табл. 3).

По результатам бесконтрастной МР-перфузии, основная группа показала повышение перфузии белого вещества левой височной доли и снижение перфузии белого вещества левой затылочной доли. При трактографии головного мозга, в группе с ожирением фракционная анизотропия левого дугообразного и правого крючковидного пучков была значительно выше (табл. 3).

Таблица 2. Уровни жирных кислот в основной и контрольной группах. Сравнительный анализ (Me [Q1–Q3])

Table 2. Fatty acid levels in the main and control groups. Comparative analysis (Me [Q1–Q3])

Жирные кислоты	Группа с ожирением (n=34)	Группа с нормальной массой тела (n=26)	p
Насыщенные жирные кислоты			
Миристиновая (MA 14:0)	0,63 [0,54; 1,00]	0,33 [0,23; 0,48]	0,03*
Пальмитиновая (PA 16:0)	31,78 [28,49; 32,87]	25,92 [22,46; 29,01]	<0,01*
Маргариновая (MAA 17:0)	0,41 [0,34; 0,45]	0,31 [0,24; 0,39]	0,01*
Стеариновая (SA 18:0)	16,56 [15,40; 17,52]	14,85 [13,61; 15,26]	<0,01*
Бегеновая (BA 22:0)	1,42 [1,30; 1,52]	1,32 [1,27; 1,37]	0,01*
Лигноцериновая (LCA 24:0)	2,63 [2,37; 2,97]	2,55 [2,14; 2,70]	0,04*
Декановая (DA 10:0)	0,02 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,02]	0,06
Лауриновая (LAA 12:0)	0,05 [0,01; 0,07]	0,02 [0,01; 0,05]	0,37
Арахидовая (ANA 20:0)	0,40 [0,35; 0,46]	0,35 [0,32; 0,38]	0,01*
Фитановая	0,05 [0,02; 0,06]	0,06 [0,02; 0,09]	0,19
Миристолеиновая (MOA 14:1n5)	0,07 [0,03; 0,10]	0,09 [0,05; 0,10]	0,07
Пентадекановая (PDA 15:0)	0,28 [0,25; 0,31]	0,24 [0,18; 0,34]	0,70
Генэйкозановая (GEA 21:0)	0,01 [0,01; 0,02]	0,02 [0,01; 0,02]	0,51
Трикозановая (TA 23:0)	0,35 [0,24; 0,42]	0,22 [0,21; 0,32]	0,01*
Мононенасыщенные жирные кислоты			
Олеиновая (OA 18:1n9)	17,78 [16,47; 18,86]	13,70 [13,68; 13,87]	<0,01*
Нервоновая (NA 24:1n9)	1,87 [1,75; 1,99]	1,81 [1,79; 2,10]	0,81
Полиненасыщенные жирные кислоты			
Дигомо-гамма-линоленовая (DGLA 20:3n6)	0,76 [0,52; 0,86]	1,03 [0,79; 1,15]	0,04*
Докозатетраеновая (POA 16:1n7)	0,38 [0,24; 0,58]	1,48 [0,83; 1,56]	<0,01*
Докозапентаеновая (DPA 22:5n3)	0,24 [0,21; 0,25]	0,36 [0,39; 0,43]	<0,01*
Линолевая (LA 18:2n6)	16,50 [15,19; 17,70]	21,20 [14,50; 26,39]	0,01*
Эйкозапентаеновая (EPA 20:5n3)	0,08 [0,07; 0,10]	0,10 [0,04; 0,17]	0,92
Докозагексаеновая (DHA 22:6n3)	1,01 [0,88; 1,26]	2,10 [1,19; 2,21]	0,01*
Арахидоновая (AA 20:4n6)	3,88 [3,55; 4,81]	7,87 [7,31; 8,55]	<0,01*
Докозатетраеновая (POA 16:1n7)	0,38 [0,24; 0,58]	1,48 [0,83; 1,56]	<0,01*
Эйкозатриеновая (ETE 20:3n3)	0,04 [0,03; 0,05]	0,05 [0,04; 0,18]	0,04*

Примечание: p — значимость различий между группами (U-критерий Манна-Уитни); Me — медиана, Q1; Q3 — нижний; верхний квартили; * — различия значимы при p < 0,05.

Note: p — the significance of differences between groups (U is the Mann-Whitney criterion); Me — the median; Q1 — the lower quartiles; Q3 — the upper quartiles; * — differences are significant at p < 0.05.

Таблица 3. Сравнительные характеристики результатов нейропсихологического и нейровизуализационного исследований у детей с ожирением и без (Me [Q1–Q3])**Table 3.** Comparative characteristics of the results of neuropsychological and neuroimaging studies in children with and without obesity (Me [Q1–Q3])

Параметры	Группа с ожирением (n=34)	Группа с нормальной массой тела (n=26)	p
Нейропсихологическое тестирование			
Тест-Рейя	73,0 [63,0; 79,0]	81,1 [81,0; 82,8]	<0,01*
MoCA	21,2±3,6	26,3±0,7	<0,01*
Бесконтрастная перфузия			
Серое вещество левая лобная доля	73,0 [65,3; 81,8]	73,0 [67,8; 81,8]	0,83
Белое вещество левая лобная доля	35,0 [29,5; 46,0]	38,0 [27,0; 46,0]	0,52
Серое вещество правая лобная доля	72,0 [67,0; 86,5]	74,0 [69,0; 95,7]	0,34
Белое вещество правая лобная доля	42,0 [31,2; 48,0]	36,0 [24,0; 47,2]	0,16
Серое вещество левая теменная доля	74,0 [69,3; 85,3]	74,0 [61,0; 83,8]	0,55
Белое вещество левая теменная доля	40,0 [37,0; 49,0]	37,0 [35,0; 48,0]	0,34
Серое вещество правая теменная доля	68,0 [63,2; 88,7]	71,0 [61,5; 79,5]	0,88
Белое вещество правая теменная доля	39,0 [32,5; 45,7]	38,0 [32,2; 45,7]	0,97
Серое вещество левая затылочная доля	65,0 [56,7; 73,2]	64,0 [54,0; 74,7]	0,89
Белое вещество левая затылочная доля	42,0 [33,2; 46,2]	35,0 [27,5; 42,0]	0,03*
Серое вещество правая затылочная доля	74,0 [57,5; 79,7]	66,0 [53,7; 78,5]	0,42
Белое вещество правая затылочная доля	40,0 [31,2; 53,0]	41,0 [32,7; 53,7]	0,70
Серое вещество левая височная доля	52,0 [46,2; 64,5]	57,0 [43,0; 62,0]	0,69
Белое вещество левая височная доля	42,0 [34,0; 46,0]	53,0 [46,7; 57,5]	<0,01*
Серое вещество правая височная доля	51,0 [43,0; 63,5]	52,0 [44,0; 60,0]	0,49
Белое вещество правая височная доля	40,0 [31,2; 53,0]	41,0 [32,7; 53,7]	0,70
Бледный шар слева	33,0 [26,2; 40,7]	32,0 [26,2; 36,2]	0,67
Бледный шар справа	36,0 [31,3; 39,0]	35,0 [29,3; 42,5]	0,89
Скорлупа слева	41,0 [35,0; 48,0]	43,0 [35,7; 48,2]	0,99
Скорлупа справа	46,0 [35,2; 50,7]	40,0 [33,0; 46,0]	0,18
Таламус слева	53,0 [47,0; 64,7]	55,0 [43,5; 64,7]	0,79
Таламус справа	57,0 [50,2; 70,7]	65,0 [52,0; 71,0]	0,36
Хвостатое ядро слева	53,0 [44,2; 60,0]	58,0 [46,5; 66,5]	0,52
Хвостатое ядро справа	51,0 [47,2; 56,7]	53,0 [45,0; 63,0]	0,49
Амигдала слева	44,0 [38,2; 54,0]	43,0 [36,0; 48,0]	0,30
Амигдала справа	44,0 [35,2; 50,7]	46,0 [38,7; 48,5]	0,67
Трактография			
CST слева	1052,0 [756,5; 1097,5]	1058,0 [1008,0; 1067,0]	0,93
CST справа	1056,0 [1039,0; 1062,0]	1046,0 [474,0; 1060,0]	0,31
ILF слева	1056,0 [584,0; 1062,0]	1062,0 [474,0; 1076,5]	0,60
ILF справа	1060 [1027,0; 1062,0]	1060 [853,500; 1069,500]	0,66
SLF слева	1048 [906,0; 1157,0]	1018 [852,0; 1057,2]	0,44
SLF справа	1042 [950,0; 1059,0]	1044 [473,5; 1048,0]	0,43
IFOF слева	1026 [996,0; 1649,5]	1052 [1004,0; 1595,5]	0,52
IFOF справа	1040 [990,0; 1803,5]	1062 [955,0; 1834,0]	1,00
AF слева	930 [470,0; 1015,0]	1014 [954,5; 1651,0]	0,02*
AF справа	916 [444,5; 1213,0]	1008 [918,5; 1604,0]	0,11
UF справа	986 [472,5; 1046,0]	1020 [940,5; 1870,0]	0,04*
UF слева	1008 [474,0; 1059,0]	1052 [939,5; 1683,0]	0,07

Примечание: p — значимость различий между группами (U-критерий Манна-Уитни); Me — медиана, Q1; Q3 — нижний; верхний квартили; * — различия значимы при p<0,05; MoCA — Монреальская шкала оценки когнитивных функций; CST — кортикоспинальный тракт; ILF — нижний продольный пучок; SLF — верхний продольный пучок; IFOF — нижний лобно-затылочный пучок; AF — дугообразный пучок; UF — крючковидный пучок.

Note: p — the significance of differences between groups (U is the Mann-Whitney criterion); Me — the median; Q1 — the lower quartiles; Q3 — the upper quartiles; * — differences are significant at p <0.05; MoCA — Montreal Cognitive Function Assessment Scale; CST — corticospinal tract; ILF — inferior longitudinal fasciculus; SLF — superior longitudinal fasciculi; IFOF — inferior fronto-occipital fasciculus; AF — arcuate fasciculus; UF — uncinate fasciculus.

Для всех показателей была проведена оценка корреляционной зависимости. Статистически значимые положительные корреляции были выявлены между перфузией серого вещества правой лобной доли и насыщенными ЖК: PA 16:0 ($r=0,316$; $p=0,018$), SA 18:0 ($r=0,377$; $p=0,004$), ANA 20:0 ($r=0,268$; $p=0,045$), BA 22:0 ($r=0,348$; $p=0,009$), LCA 24:0 ($r=0,274$; $p=0,041$), TA 23:0 ($r=0,275$; $p=0,041$). Кровоснабжение этой же области отрицательно коррелировало с содержанием незаменимых ПНЖК: DGLA 20:3n6, AA 20:4n6 ($r=-0,351$; $p=0,008$), POA 16:1n7 ($r=-0,353$; $p=0,008$). Перфузия серого вещества лобной доли слева коррелировала положительно с ETE 20:3n3 ($r=0,288$; $p=0,032$) и отрицательно с LA 18:2n6 ($r=-0,302$; $p=0,024$). Предельные MA 14:0 ($r=0,286$; $p=0,032$), PA 16:0 ($r=0,321$; $p=0,016$), SA 18:0 ($r=0,292$; $p=0,029$) и мононенасыщенная OA 18:1n9 ($r=0,283$; $p=0,035$) имели достоверную положительную, а ПНЖК EPA 20:5n3 ($r=-0,338$; $p=0,011$), DHA 22:6n3 ($r=-0,229$; $p=0,029$), AA 20:4n6 ($r=-0,380$; $p=0,004$) отрицательную корреляционную связь с объемом церебрального кровотока белого вещества лобной доли справа. Уровень трикозановой кислоты имел значимую отрицательную корреляцию с перфузией белого вещества левой височной доли ($r=-0,339$; $p=0,011$), а также с состоянием нижнего лобно-затылочного пучка (IFOF), как слева ($r=-0,309$; $p=0,021$), так и справа ($r=-0,307$; $p=0,021$). Значимая отрицательная корреляционная зависимость была также установлена между трикозановой кислотой и фракционной анизотропией верхнего (SLF) и нижнего (ILF) продольных пучков справа ($r=-0,294$; $p=0,028$, $r=-0,400$; $p=0,000$ соответственно). Корреляции DA 10:0 ($r=-0,294$; $p=0,028$), LAA 12:0 ($r=-0,271$; $p=0,043$), BA 22:0 ($r=-0,287$; $p=0,032$) были отрицательными и статистически значимыми с фракционной анизотропией ILF справа. Перфузия бледного шара справа оказалась достоверно значимо сопоставима с концентрацией предельных ЖК: положительно коррелировала с ANA 20:0 ($r=0,271$; $p=0,043$), фитановой кислотой ($r=0,329$; $p=0,013$), GEA 21:0 ($r=0,291$; $p=0,029$) и отрицательно с LAA 12:0 ($r=-0,282$; $p=0,035$). Незаменимая ПНЖК POA 16:1n7 имела статистически достоверную положительную корреляционную связь со структурой IFOF, как слева ($r=0,271$; $p=0,043$), так и справа ($r=0,284$; $p=0,034$), с перфузией белого вещества левой височной доли ($r=0,325$; $p=0,014$) и отрицательную — с кровоснабжением белого вещества затылочной доли слева ($r=-0,273$; $p=0,042$). С содержанием мононенасыщенной NA 24:1n9 негативно статистически взаимосвязаны были параметры церебральной перфузии белого вещества левой теменной области ($r=-0,297$; $p=0,026$), серого вещества правой затылочной ($r=-0,327$; $p=0,014$) доли, фракционная анизотропия CST ($r=-0,318$; $p=0,017$) и положительно ILF справа ($r=0,354$; $p=0,007$). Правый IFOF достоверно положительно коррелировал с предельными миристиолеиновой ($r=0,282$; $p=0,035$) и фитановой ($r=0,272$; $p=0,042$) жирными кислотами, а левый CST с декановой кислотой ($r=0,300$; $p=0,025$). Положительная статистически значимая связь присутствовала у насыщенных DA 10:0 ($r=0,381$; $p=0,004$), LAA 12:0 ($r=0,307$; $p=0,021$), PDA 15:0 ($r=0,324$; $p=0,015$) и кровотоком в белом веществе теменной области слева, MAA17:0 и перфузией серого ве-

щества левой теменной области ($r=0,278$; $p=0,038$), PA 16:0 и белым веществом лобной доли справа ($r=0,282$; $p=0,035$), у LAA 12:0 ($r=0,269$; $p=0,045$), MA 14:0 ($r=0,321$; $p=0,016$) и перфузией серого вещества затылочной доли справа. Обнаружены достоверные статистически значимые корреляции церебральной перфузии структур, образующих чечевицеобразное ядро. Положительная у левой скорлупы с MAA17:0 ($r=0,290$; $p=0,03$), у правой с LCA 24:0 ($r=0,293$; $p=0,028$), у левой головки хвостатого ядра с ETE 20:3n3 ($r=0,270$; $p=0,044$). Отрицательная у правой скорлупы с DPA 22:5n3 ($r=-0,281$; $p=0,036$) и между левой головкой хвостатого ядра и LA 18:2n6 ($r=-0,286$; $p=0,033$).

Результаты тестирования когнитивных функций имели значимую статистически положительную корреляционную связь со стеариновой кислотой, как по шкале MoCA ($r=0,363$; $p=0,006$), так и по тесту Рея ($r=0,276$; $p=0,042$), а также отрицательную с перфузией серого вещества теменной доли справа ($r=-0,352$; $p=0,008$). По другим жирным кислотам значимых связей не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Репрезентативность выборки определяется достаточным количеством субъектов, которое было рассчитано с помощью программы IBM SPSS SamplePower. Минимальный размер выборки составил 50 человек. Для увеличения мощности объема выборки с учетом возможности в ходе исследования потери 10% данных уровень выборки составил 55 человек. Данное количество участников обеспечило репрезентативность полученной выборки. Основным фактор, определяющий низкую репрезентативность, относится: источники случаев (одноцентровые исследования).

Сопоставление с другими публикациями

Первостепенной причиной развития экзогенного ожирения является диспропорциональная — по составу жирных кислот — калорийная нагрузка [9]. В проведенном исследовании в сыворотке крови у детей с ожирением, по результатам сравнительного анализа с группой детей с нормальной массой тела, содержание свободных насыщенных ЖК было значимо выше. Повышенные уровни насыщенных и ненасыщенных ЖК также зарегистрированы в исследовании Koriczko N et al. (2022 г.), в группах детей с ожирением, обособленно и в совокупности со стеатозом печени, их общая концентрация положительно коррелировала с холестерином ($r=0,47$, $p<0,01$), этерифицированными жирными кислотами ($r=0,78$, $p<0,001$) и инсулином ($r=0,45$, $p<0,011$) [10]. Касательно ПНЖК, связь их высокой концентрации с ожирением у подростков не была подтверждена [11]. Кроме того, омега-3 незаменимые ПНЖК были расценены как предикторы более низкого ИМТ не только в подростковом, но и во взрослом возрасте, а мононенасыщенные и насыщенные — прогностически неблагоприятными [12].

Ожирение и его коморбидные состояния ассоциируются с морфологическими изменениями структуры головного мозга независимо от возрастной категории [13]. Из исследования Skylar J. Brooks et al. (2023 г.),

в котором участвовали около 5000 подростков, известно, что у детей 9–10 лет с ожирением были снижены толщина и перфузия коры, особенно в передней поясной извилине, префронтальной и затылочной областях, что коррелировало с ухудшением показателей когнитивной гибкости [14]. В проведенном исследовании у детей с ожирением в возрасте 10–16 лет нейровизуализационные методы не показали отклонений от нормальной МР-картины.

В исследовании получено множество статистически значимых корреляций разных групп ЖК с церебральным кровотоком и состоянием проводящих путей. Особенно стоит отметить связи, выявленные между повышенными уровнями ЖК и перфузией лобной доли в группе подростков с ожирением: положительная с 7 предельными (PA 16:0, SA 18:0, ANA 20:0, BA 22:0, LCA 24:0, TA 23:0, MA 14:0) и отрицательная с 2 ПНЖК (DGLA 20:3n6, EPA 20:5n3). ПНЖК AA 20:4n6, POA 16:1n7, DHA 22:6n3, DGLA 20:3n6 также отрицательно коррелировали с церебральным кровотоком в данной области, но их концентрация была выше в контрольной группе. Серое и белое вещества лобной доли вовлечены в процессы формирования и контроля важных когнитивных навыков: планирование, обучение, реакции, произвольные движения, внимание, речь, различные виды памяти [15]. Переизбыток насыщенных жирных кислот при ожирении стимулирует синтез провоспалительных молекул, одним из основных механизмов является активация сигнального пути TLR4 (Toll-like receptor 4), которая приводит к синаптическому ремоделированию и нейродегенерации [16]. Экспериментальное сравнение липидомов здорового головного мозга и модели аутоиммунного энцефаломиелита показало, что MA 14:0, LA 18:2n6, POA 16:1n7, PDA 15:0 были ассоциированы с воспалением — их содержание увеличивалось, в то же время синтез NA 24:1n9, ответственной за образование клеток-предшественниц олигодендроцитов и регенерацию центральной нервной системы, снижался [17]. В нашем исследовании такая закономерность не была подтверждена. В сыворотке крови у подростков с высоким ИМТ содержалась в большом количестве только MA 14:0. Напротив, уровни LA 18:2n6 и POA 16:1n7 были значимо ниже при ожирении, а содержание PDA 15:0 и NA 24:1n9 в группах значимо не отличалось. Достаточно изучена фитановая кислота и ее деструктивное воздействие на головной мозг, в том числе на умственное развитие, опосредованное накоплением кислоты из-за нарушения механизмов α -окисления при синдроме Рефсума [18]. У подростков с ожирением уровень фитановой кислоты не был повышен и не был взаимосвязан с дефицитом когнитивной функции. При этом, согласно с результатами работы Shen J et al. (2022 г.), была установлена достоверная положительная корреляция между результатами нейрокогнитивного тестирования и уровнем стеариновой кислоты, ее высокая концентрация выявлена в крови подростков с ожирением [19]. В экспериментальных моделях липотоксичность связана со сложной и многоуровневой молекулярной регуляцией микроциркуляторного русла (в том числе эндотелия) гиппокампа, включающей транскрипционную и посттранскрипционную конформацию процессов [20].

Клиническая значимость результатов

Учитывая то, что исследуемая группа была представлена подростками, данное направление имеет важное значение для общественного здравоохранения и требует более детального изучения для своевременного проведения превентивных мероприятий.

Ограничения исследования

Ограничением является объем выборки, который не позволил отобразить различия по гендерному признаку.

Направления дальнейших исследований

Далее планируется увеличение выборки, переход на многоцентровый уровень и проведение функциональной МРТ, поиск ассоциации с пищевым поведением и уровнем пула жирных кислот.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают значимую роль свободных жирных кислот в патогенезе ожирения и свидетельствуют о влиянии липотоксичности на морфологические изменения структур центральной нервной системы, что может приводить к формированию когнитивных нарушений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа поддержана грантом Российского научного фонда в рамках конкурса 2023 г. «Проведение инициативных исследований молодыми учеными» президентской программы исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными, в том числе молодыми учеными: по соглашению №23-75-01034 от 14.08.2023 г. по теме «Использование профилей липидомики для создания прогностической модели реализации фенотипа ожирения у детей и подростков» (руководитель проекта — кандидат медицинских наук, научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Д.В. Подчиненова).

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

Участие авторов. Самойлова Ю.Г. — концепция и дизайн исследования, формулирование объема и содержания литературного обзора, организация доступности литературных источников, проверка и правка рабочей версии литературного обзора, окончательное утверждение рукописи; Матвеева М.В. — концепция и дизайн исследования, организация исследования, переработка первого варианта статьи на предмет важного интеллектуального содержания, редактирование текста статьи; Подчиненова Д.В. — организация исследования, получение данных, статистический анализ данных; Олейник О.А. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных результатов, редактирование текста статьи; Шулико Л.М. — анализ и интерпретация данных, анализ литературы, подготовка первого варианта статьи; Коваренко М.А. — получение, статистический анализ и интерпретация данных, редактирование текста статьи; Кудлай Д.А. — концепция и дизайн исследования, окончательное утверждение рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Савина А.А., Фейгинова С.И. Распространенность ожирения среди населения Российской Федерации: период до пандемии COVID-19 // *Социальные аспекты здоровья населения*. — 2022. — №5 [Savina AA, Fejginova SI. Obesity prevalence in population of the Russian Federation: before the covid-19 pandemic. *Sotsialnye aspekty zdorov'ja naselenija*. 2022;№5 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2022-68-5-4>
2. Ших Е.В., Махова А.А. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты семейства ю-3 в профилактике заболеваний у взрослых и детей: взгляд клинического фармаколога // *Вопросы питания*. — 2019. — Т. 88. — №2. — С. 91-100. [Shikh EV, Makhova AA. Long-chain ю-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of diseases in adults and children: a view of the clinical pharmacologist. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2019;88(2):91-100. (in Russian)] doi: <https://doi.org/10.24411/0042-88332019-10022>
3. Thaler JP, Guyenet SJ, Dorfman MD, Wisse BE, et al. Hypothalamic inflammation: marker or mechanism of obesity pathogenesis? *Diabetes*. 2013;62(8):2629-34. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-1605>
4. Lebensztejn DM, Wojtkowska M, Skiba E, Werpachowska I, et al. Serum concentration of adiponectin, leptin and resistin in obese children with non-alcoholic fatty liver disease. *Adv Med Sci*. 2009;54(2):177-82. doi: <https://doi.org/10.2478/v10039-009-0047-y>
5. Hua MC, Su HM, Lai MW, Yao TC, et al. Palmitoleic and Dihomo-γ-Linolenic Acids Are Positively Associated With Abdominal Obesity and Increased Metabolic Risk in Children. *Front Pediatr*. 2021;9:628496. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.628496>
6. Zhang Q, Jin K, Chen B, Liu R, et al. Overnutrition Induced Cognitive Impairment: Insulin Resistance, Gut-Brain Axis, and Neuroinflammation. *Frontiers in Neuroscience*. 2022;16. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.884579>
7. Flores-Dorantes MT, Díaz-López YE, Gutiérrez-Aguilar R. Environment and Gene Association With Obesity and Their Impact on Neurodegenerative and Neurodevelopmental Diseases. *Frontiers in Neuroscience*. 2020;14. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00863>
8. Baym CL, Khan NA, Monti JM, Raine LB, et al. Dietary lipids are differentially associated with hippocampal-dependent relational memory in prepubescent children. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(5):1026-32. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.079624>
9. Ариповский А.В., Титов В.Н. Физиология среднецепочечных жирных кислот. Физиология, особенности метаболизма и применение в клинике // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2013. — №6. [Aripovskij AV, Titov VN. The medium chain fat acids. Content in food. Physiology, characteristics of metabolism and application in clinical practice. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2013;(6). (In Russ.)]
10. Kopiczko N, Bobrus-Chociej A, Harasim-Symbor E, Tarasów E, et al. Serum concentration of fatty acids in children with obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition*. 2022;94:111541. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111541>
11. Metelcová T, Zamrazilová H, Vaňková M, Hill M, et al. The fatty acid composition of serum phospholipids in adolescents is associated with body composition in early adulthood: an eight-year follow-up study. *Physiol Res*. 2022;29;71(3):349-356. doi: <https://doi.org/10.33549/physiolres.934880>
12. Gunstad J, Paul RH, Cohen RA, Tate DF, et al. Relationship between body mass index and brain volume in healthy adults. *Int J Neurosci*. 2008;118(11):1582-93. doi: <https://doi.org/10.1080/00207450701392282>
13. 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>
14. Brooks SJ, Smith C, Stamoulis C. Excess BMI in early adolescence adversely impacts maturing functional circuits supporting high-level cognition and their structural correlates. *Int J Obes (Lond)*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-023-01303-7>
15. Fellows LK. The functions of the frontal lobes: Evidence from patients with focal brain damage. *Handb Clin Neurol*. 2019;163:19-34. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00002-1>
16. Rogero MM, Calder PC. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. *Nutrients*. 2018;10(4):432. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10040432>
17. Lewkowicz N, Piątek P, Namiecińska M, Domowicz M, et al. Naturally Occurring Nervonic Acid Ester Improves Myelin Synthesis by Human Oligodendrocytes. *Cells*. 2019;8(8):786. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8080786>
18. Wegrzyn AB, Herzog K, Gerding A, Kwiatkowski M, et al. Fibroblast-specific genome-scale modelling predicts an imbalance in amino acid metabolism in Refsum disease. *FEBS J*. 2020;287(23):5096-5113. doi: <https://doi.org/10.1111/febs.15292>
19. Shen J, Li J, Hua Y, Ding B, et al. Association between the Erythrocyte Membrane Fatty Acid Profile and Cognitive Function in the Overweight and Obese Population Aged from 45 to 75 Years Old. *Nutrients*. 2022;14(4):914. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14040914>
20. Nuthikattu S, Milenkovic D, Rutledge JC, Villablanca AC. Lipotoxic Injury Differentially Regulates Brain Microvascular Gene Expression in Male Mice. *Nutrients*. 2020;12(6):1771. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12061771>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Матвеева Мария Владимировна**, д.м.н., доцент [Mariia V. Matveeva, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 634050, Томск, ул. Московский тракт, д. 2 [address: 2, Moskovsky trakt street, 634050 Tomsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9966-6686>; eLibrary SPIN: 3913-5419; e-mail: matveeva.mariia@yandex.ru

Самойлова Юлия Геннадьевна, д.м.н., профессор [Yuliya G. Samoilova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>; eLibrary SPIN: 8644-8043; e-mail: samoilova_y@inbox.ru

Подчиненова Дарья Васильевна, к.м.н. [Daria V. Podchinenova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6212-4568>; eLibrary SPIN: 2268-7378; e-mail: darvas_42@mail.ru

Олейник Оксана Алексеевна, к.м.н., доцент [Oxana A. Oleynik, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2915-384X>; eLibrary SPIN: 3677-3357; e-mail: oleynikoa@mail.ru

Шулико Людмила Михайловна [Lyudmila M. Shuliko]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5299-2097>; e-mail: ludmila.shuliko.15@gmail.com

Коваренко Маргарита Анатольевна, к.м.н. [Margarita A. Kovarenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5012-0364>; eLibrary SPIN: 3905-1170; e-mail: grun-wald@yandex.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич, д.м.н., профессор [Dmitrii A. Kudlai, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4212-3848>; eLibrary SPIN: 4129-7880; e-mail: d62@lenta.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Подчиненова Д.В., Олейник О.А., Шулико Л.М., Коваренко М.А., Кудлай Д.А. Взаимосвязь уровней свободных жирных кислот с когнитивным статусом и нейровизуализационными характеристиками при ожирении у подростков // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №2. — С. 116-124. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13017>

TO CITE THIS ARTICLE:

Samoilova YuG, Matveeva MV, Podchinenova DV, Oleynik OA, Shuliko LM, Kovarenko MA, Kudlai DA. The relationship of free fatty acid levels with cognitive status and neuroimaging characteristics in adolescents with obesity. *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):116-124. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13017>

ИЗУЧЕНИЕ ПОСТПИЩЕВОЙ ДИНАМИКИ КОНЦЕНТРАЦИИ ГОРМОНОВ У ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВЫМ И НЕЗДОРОВЫМ ОЖИРЕНИЕМ



© Г.А. Матвеев, Е.Ю. Васильева, А.Ю. Бабенко*, Е.В. Шляхто

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

Обоснование. Ожирение в высокой степени способствует развитию сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Между тем разные фенотипы ожирения значительно различаются по степени риска, и индикация ранних предикторов, способных помочь спрогнозировать вероятность развития кардиометаболических нарушений, является важной задачей. Особенности изменения уровня гормонов, вовлеченных в энергетический гомеостаз, в постпищевом статусе при ожирении свидетельствуют в пользу развития резистентности не только к инсулину, но и к лептину, грелину, и, возможно, к инкретинам.

Цель исследования. Изучить взаимосвязи между динамикой уровня гормонов, вовлеченных в энергетический гомеостаз, в пробе со стандартным углеводным завтраком и метаболическим здоровьем.

Материалы и методы. У 90 пациентов с ожирением (ИМТ $37,31 \pm 4,83$ кг/м²) была выполнена оценка метаболических параметров (иНОМА-ИР и иНОМА-В, липидограмма, уровень глюкозы, АД), ряда биомаркеров (адипонектин, СРБ). Уровни лептина, грелина, ГПП1 и ГИП оценены до и через 60 минут после стандартного углеводного завтрака. Пациенты были поделены на группы метаболически здорового и метаболически нездорового ожирения: сначала по наиболее часто используемым критериям (Meigs и соавт.), затем на основании обсуждаемых в литературе критериев абсолютно здорового ожирения, при котором отсутствуют какие-либо метаболические нарушения.

Результаты. Проведенный анализ показал, что пациенты без метаболических нарушений имели профиль уровня грелина, аналогичный таковому у здоровых людей без ожирения, в то время как у пациентов, имевших хотя бы одно из проявлений метаболического синдрома, отмечались проявления грелинорезистентности (уровень грелина натощак снижен, а после еды не происходит его адекватного снижения). Уровень адипонектина был в норме у метаболически здоровых пациентов. Уровень инкретинов носил однонаправленные изменения при ожирении вне зависимости от метаболического статуса. Уровень СРБ не отличался между группами. Уровень гликемии был достоверно ниже у метаболически здоровых пациентов (группа характеризовалась нормальным уровнем инсулина и имела меньшую степень инсулинорезистентности).

Заключение. Полученные данные позволяют рассматривать грелинорезистентность как ранний и достаточно чувствительный индикатор развития метаболических нарушений при ожирении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; грелинорезистентность; инсулинорезистентность; метаболически здоровое ожирение; критерии Мейгса; инкретины; адипоцитокины.

STUDY OF POST-NUTRITION DYNAMICS HORMONE CONCENTRATIONS IN METABOLICALLY HEALTHY AND UNHEALTHY OBESE PATIENTS

© Georgy A. Matveev, Elena Yu. Vasilieva, Alina Y. Babenko*, Evgeny V. Shlyakhto

Almazov National Research Centre, St. Petersburg, Russia

BACKGROUND: Obesity is a pathology that highly contributes to the development of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. Meanwhile, different obesity phenotypes have varying levels of risk, and the indication of early predictors that can help determine the likelihood of developing cardiometabolic disorders is an important task. Since obesity is characterized by excessive energy intake, hormones involved in energy homeostasis (leptin and other adipokines, ghrelin, incretins) can be considered as serious candidates for the role of such predictors. The profile of changes in their level in the post-nutrition status testifies in favor of the development of resistance not only to insulin, but also to leptin, and to ghrelin, and, possibly, to incretins.

AIM: This study aims to investigate the relationship between the dynamics of the level of hormones involved in energy homeostasis in a sample with a standard carbohydrate breakfast and metabolic health.

MATERIALS AND METHODS: Metabolic parameters (including HOMA-IR and HOMA-B, lipid profile, glucose level, blood pressure) were assessed in 90 obese patients (BMI 37.31 ± 4.83 kg/m²). Additionally, biomarkers such as adiponectin, CRP were measured. Levels of leptin, ghrelin, GLP1 and GIP were assessed before and 60 minutes after a standard carbohydrate breakfast. These hormone levels were classified depending on the nature of the changes, considering the physiological

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

dynamics described in the literature in healthy people or not. Patients were divided into groups of metabolically healthy and metabolically unhealthy obesity, first using the most commonly known criteria (Meigs et al.), then based on the criteria discussed in the literature for perfectly healthy obesity, in which there are no metabolic disorders.

RESULTS: The analysis revealed that patients without metabolic disorders had a ghrelin level profile similar to that in healthy people without obesity, while patients with at least one of the manifestations of the metabolic syndrome showed evidence of ghrelin resistance (the level of ghrelin on an empty stomach was reduced, and after food it was not adequately reduced). Adiponectin levels were normal in metabolically healthy patients. Incretin levels showed unidirectional changes in obesity, regardless of metabolic status. The level of CRP did not differ between the groups. The glycemic level was significantly lower in metabolically healthy patients (the group was characterized by normal insulin levels and had a lower degree of insulin resistance).

CONCLUSION: The data obtained allow us to consider ghrelin resistance as an early and rather sensitive indicator of the development of metabolic disorders in obesity.

KEYWORDS: obesity; ghrelin resistance; insulin resistance; metabolically healthy obesity; incretins; adipocytokines.

ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение обозначено как неинфекционная пандемия, и с его развитием ассоциируют рост частоты случаев сахарного диабета 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Между тем эти патологии прежде всего взаимосвязаны с метаболически нездоровым ожирением (МНО), которое характеризуется преимущественным увеличением объема висцерального жира. Этим термином определяют ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м²) и наличие не более двух компонентов метаболического синдрома (МС), в соответствии с наиболее часто используемыми критериями (Meigs и соавт) [1]:

- 1) увеличенная окружность талии (ОТ) (>102 см для мужчин; >88 см для женщин);
- 2) триглицериды (ТГ) \geq 1,65 ммоль/л;
- 3) низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (мужчины <1,03 ммоль/л, женщины <1,29 ммоль/л);
- 4) артериальная гипертензия (АГ) (\geq 130/ \geq 85 мм рт.ст.);
- 5) и нарушение гликемии (\geq 5,55 ммоль/л или прием антидиабетических препаратов (АДП)) или сахарный диабет (СД) [1].

Между тем увеличение ОТ является закономерным следствием роста ИМТ и, таким образом, в существенно меньшей степени имеет прямую связь с СС-риском, чем АГ, дислипидемия (ДЛП) и дисгликемия, которые значимо связаны со смертностью от всех причин и ССЗ [2]. Кроме того, долговременные наблюдения продемонстрировали, что основанное на вышеперечисленных критериях разделение на метаболически здоровое ожирение (МЗО)/МНО отличается низкой точностью, так как сохранение нормального метаболизма при таком делении носит временный характер. Как показало исследование здоровья медсестер, через 20 лет значительно большее число женщин с МЗО формирует метаболические нарушения по сравнению с женщинами без ожирения (84% против 68%) [3]. Опираясь на эти факты, мы решили провести поиск более чувствительных маркеров метаболического нездоровья, сопоставив кандидатные маркеры у пациентов, которые имели 0 «агрессивных» компонентов МС (АГ, ДЛП, дисгликемия), и пациентов, которые имели какое-либо число этих проявлений. Как кандидатные, мы рассмотрели параметры, которые обсуждаются в качестве маркеров МНО, но еще не вполне доказали свою значимость: резистентность к лептину

и грелину, нарушение продукции инкретинов, провоспалительный статус [4]. Многие авторы обозначают как биомаркер МЗО более высокие концентрации адипонектина по сравнению с МНО [5], однако точное значение (cut off) для разделения не установлено. Сложность оценки резистентности к лептину (РЛ) детерминирована отсутствием четких критериев этого состояния. Предлагается использовать для подтверждения РЛ определение лептина натощак [6], уровня растворимых рецепторов лептина (рРцЛ) в циркуляции [7], оценку индексов и математических моделей, включающих, кроме определения лептина, соотношения лептина, рРцЛ и ИМТ [7], а также изменения его постпищевое уровня [8]. Оценка постпищевой динамики представляется достаточно простым и доступным в реальной клинической практике методом диагностики чувствительности к гормонам, регулирующим энергетический баланс. При этом в норме уровни орексигенных гормонов (грелин) выше натощак и снижаются после еды, а уровни анорексигенных гормонов (инсулин, лептин, глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП1) и глюкозозависимый инсулиотропный пептид (ГИП) низки натощак и повышаются после еды. При наличии резистентности уровень орексигенного гормона будет низким натощак и не снижается после еды, а уровень анорексигенного гормона будет высок натощак и не повышается после еды. Это достаточно хорошо продемонстрировано в отношении резистентности к инсулину и грелину. Для ожирения характерна гиперинсулинемия как натощак, так и после еды, без существенного изменения его уровня в постпищевом статусе. Известно, что уровень инсулина у здоровых худощавых людей натощак находится в диапазоне 3–15 мЕд/л или 21–105 пмоль/л, а значения натощак выше 115 пмоль/л при эугликемии следует считать гиперинсулинемией [9]. Установлено, что при ожирении уровень грелина натощак значительно ниже (в среднем на 50–68%), чем у людей с нормальной массой тела [10], а после еды при нормальной массе тела снижается на 30–50% (с 60-й минуты после приема пищи) [11], а при ожирении недостаточно подавляется или аномально повышается после еды [12]. Между тем в нашем более раннем исследовании [13] мы обнаружили, что разные пациенты с ожирением имеют различную динамику грелина в постпищевом статусе: у 39,2% отмечалось адекватное подавление грелина после стандартного углеводного завтрака, у остальных была аномальная динамика. При этом пациенты с адекватной

постпищевой динамикой имели более высокий уровень грелина натошак и меньшую представленность метаболических нарушений [13]. Анорексигенный гормон лептин в норме должен повышаться в постпищевом статусе, а при развитии резистентности он будет высоким постоянно. Однако результаты его оценки в постпищевом статусе противоречивы [14]. Хроническое перекармливание приводит к развитию гиперлептинемии, и его уровень становится высоким натошак без существенной динамики в постпищевом статусе. Из других гормонов, участвующих в регуляции энергетического баланса, значительное место в предикции развития метаболических нарушений, особенно нарушений обмена глюкозы и липидов, отводится инкретинам — гормонам ЖКТ, регулирующим секрецию инсулина. В настоящее время оценка их динамики при развитии ожирения неоднозначна: ряд авторов отмечают повышение уровня либо глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП1) [15], либо глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП) [16] натошак, расценивая высокий тощачковый уровень инкретин как маркер метаболического нездоровья. В других исследованиях отмечался как низкий уровень инкретин натошак, так и отсутствие адекватного (более 50%) повышения их секреции в постпищевом статусе [17]. Однако сравнительного анализа постпищевой динамики в зависимости от статуса метаболического здоровья в этом исследовании не выполнялось. В вышеупомянутом нашем исследовании [13] уровень ГИП натошак был значимо снижен по сравнению со здоровым контролем, а уровень ГПП1 — повышен. Аномальная постпищевая динамика ГПП1 была ассоциирована с гипертриглицеридемией, а аномальная постпищевая динамика ГИП — с повышением уровня глюкозы и инсулинорезистентностью. Для оценки провоспалительного статуса наиболее часто используется уровень С-реактивного белка (СРБ), однако он является достаточно поздним маркером метаболических нарушений, чаще следуя за ними, чем предшествуя им. Поэтому мы сосредоточились в своем исследовании на особенностях гормонального статуса у пациентов с метаболически здоровым и метаболически нездоровым ожирением, оцененным как по принятым в настоящее время критериям, так и по «жестким» критериям, по которым метаболически здоровым считалось ожирение в отсутствие метаболических нарушений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить взаимосвязи между динамикой уровня гормонов, вовлеченных в энергетический гомеостаз, в пробе со стандартным углеводным завтраком и метаболическим здоровьем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, с использованием базы данных НМИЦ Алмазова.

Время исследования. Обследование пациентов с ожирением было выполнено в период с августа 2018 по март 2022 гг. в соответствии с критериями включения и невклю-

чения. Соответственно, продолжительность периода включения составила 3,5 года. Изучаемые популяции

В исследовании изучались 2 клинические группы.

1 — группа пациентов с ожирением. *Критерии включения:* мужчины и женщины старше 18 лет с ИМТ ≥ 30 кг/м²; документально оформленное согласие пациента на участие в исследовании. *Критерии невключения:* патология сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия (АГ) с нецелевыми уровнями артериального давления (АД), наличие в анамнезе инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, стенокардии, хронической сердечной недостаточности выше 2-го функционального класса по NYHA, аритмий высокого риска); наличие сахарного диабета (СД); наличие заболеваний, сопровождающихся изменением функции щитовидной железы; хроническая патология почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). Часть пациентов получала антигипертензивную (20%) и гиполипидемическую (2,2%) терапию, которая была стабильна на протяжении не менее трех месяцев до включения в исследование, это были препараты группы ингибиторов АПФ (44,5%), сартаны (33,2%), блокаторы кальциевых каналов (16,7%), В-блокаторы (5,6%) и розувастатин (100%).

2 — группа здоровых людей, сотрудников НМИЦ им. В.А. Алмазова, подписавших информированное согласие и не имевших каких-либо хронических заболеваний, включая дислипидемию, нарушение углеводного обмена, артериальную гипертензию и ожирение по результатам диспансеризации.

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

Выборка формировалась произвольным способом на основании обследования, включавшего сбор анамнеза, определение антропометрических и лабораторных показателей в соответствии с заданными критериями.

Дизайн исследования

Поперечное не интервенционное исследование случай-контроль НМИЦ им. В.А. Алмазова. В исследование включались пациенты с ожирением, соответствующие критериям включения и исключения и согласившиеся принять участие в исследовании (подписавшие информированное согласие). Контрольная группа представлена здоровыми сотрудниками НМИЦ им. В.А. Алмазова, сопоставимыми по возрасту, полу, без отклонений в показателях углеводного и липидного обменов, массы тела (ИМТ < 25 кг/м²) и без артериальной гипертензии

Методы

Методы стандартизации питания

Для стандартизации питания включенных пациентов давались рекомендации по коррекции питания: умеренное гипокалорийное питание 15 ккал/кг (углеводы 45–55%, белки 15–20%, жиры 20–35%, клетчатка 35 г/сут) или из расчета на идеальную массу тела по формуле Миффлина-Сан Жеора с коррекцией на уровень физических нагрузок. Уровень гормонов и адипокинов у пациентов с ожирением также был оценен после стандартного завтрака.

Стандартный углеводный завтрак включал: 2 куса хлеба (50 грамм черного хлеба), 1 небольшой фрукт (яблоко 200 г или апельсин 200 г) и стакан сладкого сока (250 мл).

Методы регистрации исходных показателей

Для исключения пациентов с патологией печени проводился анализ крови на АЛТ, АСТ, общий билирубин, патологией почек — креатинин, скорость клубочковой фильтрации (расчет по Кокрофту-Голту), с патологией углеводного обмена — уровень глюкозы плазмы натощак. Исключение патологии со стороны сердечно-сосудистой системы проводилось анамнестически (наличие в анамнезе инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности III–IV ФК (NYHA), АГ с нецелевыми уровнями АД).

Методы регистрации антропометрических данных

При включении в исследование всем пациентам выполнялся физикальный осмотр: измерение роста в см, веса — в кг, расчет ИМТ в $\text{кг}/\text{м}^2$, измерение окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) в см, измерения уровня АД в мм рт.ст.

Методы регистрации биохимических и метаболических параметров

Оценку биохимических параметров проводили с использованием автоматического анализатора (Cobas c311, Roche, автоматизированный биохимический анализатор, Швейцария) и коммерческих наборов (наборы реагентов Roshe, Швейцария).

Референсные значения для различных биохимических параметров: глюкоза в плазме натощак 3,30–6,10 ммоль/л с диапазоном измерения 0,11–41,1 ммоль/л; общий холестерин (ОХС) с диапазоном измерения 0,1–20,7 ммоль/л и нормальным значением 3,50–5,00 ммоль/л; триглицериды сыворотки с диапазоном измерения 0,1–10,0 ммоль/л и нормальным значением <1,77 ммоль/л; липопротеины высокой плотности с диапазоном измерения 0,08–3,12 ммоль/л и нормальным значением для женщин >1,2 ммоль/л, для мужчин >1,0 ммоль/л. Уровень инсулина в сыворотке крови измеряли с использованием автоматического анализатора (Cobas e411, Roche, полностью автоматизированный иммунохимический электрохемилюминесцентный анализатор, Швейцария) и с использованием коммерческих наборов Insulin Elecsys, Cobas e (Roche, Швейцария), с диапазоном измерения 1,39–6945 МкМЕ/мл и нормальным значением 17,8–173,0 пмоль/л. Коэффициент пересчета пмоль/л $\times 0,144 = \text{мкМЕ}/\text{мл}$.

Уровень грелина, ГПП-1 и ГИП в плазме крови, а лептина — в сыворотке крови измеряли с помощью иммуноферментного анализа с использованием автоматического анализатора (BioRad 680-монитор, автоматизированный анализатор, США). Для грелина (коммерческий набор BCM Diagnostics, США) диапазон измерения 0,0–1000 пг/мл, для ГПП-1 (коммерческий набор BCM Diagnostics, США) диапазон измерения 0,0–25,0 пг/мл, чувствительность 0,04 пг/мл, для ГИП (коммерческий набор ELISA Kit for Gastric Inhibitory Polypeptide (Cloud-CloneCorp., США) диапазон измерения 61,7–5000 пг/мл, коэффициент чувствительности <23,9 пг/мл, для лептина (коммерческий набор для проведения иммунофер-

ментного анализа (DBC, США) диапазон измерения от 2,0 до 11,0 нг/мл, чувствительность 0,5 нг/мл.

Уровень гормонов и адипокинов у пациентов с ожирением был оценен после стандартного завтрака. Пациенты сдавали кровь в 08:30, строго натощак, после 8-часового голода. После сдачи крови натощак, в 09:00, пациенты получали завтрак, затем в течение 15 минут принимали его. Кровь на лептин, ГИП, ГПП-1 и грелин забиралась через 60 минут после стандартного завтрака.

В связи с отсутствием общепринятой нормы для ГПП-1, ГИП и грелина в исследование была включена группа здоровых людей, состоящая из сотрудников НМИЦ им. В.А. Алмазова, подписавших информированное согласие и не имевших каких-либо хронических заболеваний, включая дислипидемию, нарушение углеводного обмена, артериальную гипертензию и ожирение по результатам диспансеризации.

Статистический анализ

Статистический анализ был проведен с использованием STATISTICA 10 (StatSoftInc®, США) для Windows. Данные были представлены как среднее \pm стандартное отклонение, медианы и квартили. Распределение изучаемых переменных имело отклонение от нормального (тест на нормальность рассчитан по критерию Колмогорова-Смирнова, расчет дисперсии производился по тесту Левена). В связи с тем, что распределение в группах по некоторым параметрам носит неравномерный характер, использование простых методов расчета (Т-критерий Стьюдента и др.) нецелесообразно. Поэтому для оценки исследуемых групп нами использовались непараметрические методы статистики (для сравнения двух независимых выборок с интервальной шкалой применялся критерий Манна-Уитни, для оценки связей фактора с зависимой переменной для сравнения двух зависимых выборок между собой по уровню выраженности какого-либо признака — Т-критерий Вилкоксона). Мощность исследования при расчете на 50 пациентов составила 0,8. Критический уровень значимости (р) для проверки статистических гипотез при сравнении статистических показателей принимался менее 0,05.

Этическая экспертиза

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова (выписка из протокола № 022018-14д от 12 февраля 2018 г.).

Результаты

В настоящее исследование включались пациенты с ожирением, соответствующие критериям включения/невключения. В исследование были включены 90 пациентов (18% — мужчины и 82% — женщины) с ожирением, средний возраст $37,8 \pm 10,8$ лет, средняя масса тела (сМТ) $105,2 \pm 16,7$ кг, ИМТ $37,3 \pm 4,8$ $\text{кг}/\text{м}^2$. Исходная характеристика пациентов представлена в таблице 1. В связи с отсутствием общепринятой нормы для ГПП-1, ГИП и грелина, в исследование была включена группа здоровых людей, состоящая из 19 человек. Эта группа включала 5 мужчин (26,3%) и 14 женщин (73,7%) и была сопоставима по возрасту и соотношению полов с группой пациентов

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of patients included in the study

Показатель	Пациенты с ожирением (n=90)	Пациенты ГЗК (n=19)	Р
Возраст (лет)	40 (30; 48)	38,9 (29; 49)	>0,05
% мужчин	18	26,3	>0,05
ИМТ (кг/м ²)	35,5 (32,4; 40,0)	23,3 (22,1; 24,9)	<0,05
Глюкоза (ммоль/л)	5,35 (5,07; 5,63)	4,71 (4,4; 5,4)	<0,05
ОХС (ммоль/л)	5,01 (4,42; 5,78)	4,2 (3,81; 4,63)	<0,05
ХС-ЛПВП (ммоль/л)	1,32 (1,0; 1,53)	1,4 (1,3; 1,51)	>0,05
ХС-ЛПНП (ммоль/л)	2,95 (2,49; 3,61)	1,68 (1,59; 2,7)	<0,05
ТГ (ммоль/л)	1,38 (0,96; 1,75)	1,29 (1,01; 1,68)	>0,05
САД (мм рт.ст.)	120,9 (110,5; 130,8)	116,8 (111,3; 128,8)	>0,05
ДАД (мм рт.ст.)	70,9 (69,8; 82,3)	76 (71,1; 81,3)	>0,05
ГПП-1 (нг/мл)	3,75 (2,8; 4,36)	2,0 (1,3; 3,2)	<0,001
ГИП (пг/мл)	173,1 (121,2; 286,4)	549,0 (525,6; 741,5)	<0,001
Грелин натошак (нг/мл)	3,05 (2,01; 5,94)	4,75 (2,81; 10,7)	≤0,05

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОХС — общий холестерин; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1; ГИП — глюкозозависимый инсулиотропный пептид.

Note: BMI — body mass index; TC — total cholesterol; HDL cholesterol — high-density lipoprotein cholesterol; LDL cholesterol — low-density lipoprotein cholesterol; TG — triglycerides; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure, GLP-1 — glucagon-like peptide 1; GIP — glucose-dependent insulinotropic peptide.

Таблица 2. Сопоставление антропометрических и метаболических параметров пациентов, распределенных в группы МЗО и МНО по критериям Мейгца

Table 2. Comparison of anthropometric and metabolic parameters of patients divided into groups of metabolically healthy and metabolically unhealthy obesity according to the Meigz criteria

Параметр	МНО (n=34)	МЗО (n=56)	Р
Возраст (лет)	43 (33; 49)	36,5 (27,5; 47)	0,05
% мужчин	20,6%	21,4%	>0,05
ИМТ (кг/м ²)	37 (33,5; 41)	35 (31,7; 39)	0,06
Глюкоза (ммоль/л)	5,6 (5,4; 6,0)	5,2 (4,8; 5,4)	0,01
Инсулин (пмоль/л)	172,0 (137,2; 244)	110,0 (74,2; 167,4)	0,001
НОМА-IR	6,7 (4,8; 9,0)	3,8 (2,4; 5,4)	0,005
ОХС (ммоль/л)	5,1 (4,5; 6)	5 (4,2; 5,7)	0,3
ХС-ЛПВП (ммоль/л)	1,1 (1; 1,1)	1,4 (1,1; 1,7)	0,01
ТГ (ммоль/л)	1,8 (1,5; 2)	1,2 (0,9; 1,4)	0,01
САД (мм рт.ст.)	120 (110; 130)	120 (110; 120)	0,6
ДАД (мм рт.ст.)	73 (70; 80)	70 (70; 80)	0,1
СРБ (мг/л)	3,5 (2,0; 6,1)	2,5 (1,3; 5,8)	0,3

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОХС — общий холестерин; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СРБ — С-реактивный белок.

Note: BMI — body mass index; TC — total cholesterol; HDL cholesterol — high-density lipoprotein cholesterol; LDL cholesterol — low-density lipoprotein cholesterol; TG — triglycerides; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure.

Таблица 3. Сопоставление уровня гормонов, регулирующих энергетический баланс у пациентов, распределенных в группы МЗО и МНО по критериям Мейгца**Table 3.** Comparison level of hormones regulating energy balance in patients divided into groups of metabolically healthy and metabolically unhealthy obesity according to the Meigz criteria

Параметр	МНО (n=34)	МЗО (n=56)	Р	Референс и/или данные ГЗК (n=19)
Грелин н/т (пг/мл)	2,7 (1,5; 4,0)*	3,1 (2,3; 5,4)*	0,06	8,5–16,6/ 4,75 (2,81; 10,7)
Грелин п/е (пг/мл)	↑4,1 (2,4; 6,0)*	↓2,9 (1,9; 9,1) (↓6%)*	0,07	↓≥30%
ГПП1 (нг/мл)	3,6 (2,7; 4)*	3,9 (3,2; 4,6)*	>0,05	2,0 (1,3; 3,2)
ГПП1 п/е (нг/мл)	3,7 (2,6; 5)	3,9 (3,2; 4,5)	>0,05	↑на 50%
ГИП (пг/мл)	172,3 (135,5; 304)*	174 (106,3; 268,8)*	>0,05	549,0 (525,6; 741,5)
ГИП п/е (пг/мл)	149,2 (131,9; 189)	176,6 (144; 256,9)	>0,05	↑на 50%
Лептин н/т (нг/мл)	75,2 (39,7; 97)*	62,5 (39,2; 87,3)*	>0,05	0,5–13,8 — м 1,1–27,6 — ж
Лептин п/е (нг/мл)	↓69,1 (38,7; 88)	↓48,9 (28,5; 88)	>0,05	↑
Адипонектин (мкг/мл)	7,0 (4,6; 10,0)	9,6 (6,0; 13,8)	0,07	≥12

Примечание: ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1; ГИП — глюкозозависимый инсулиноотропный пептид; н/т — натощак; п/е — после еды.* — $p < 0,05$ по сравнению с ГЗК**Note:** GLP-1 — glucagon-like peptide 1; GIP — glucose-dependent insulinotropic peptide.* — $p < 0,05$ compared to the healthy control group.

с ожирением. Характеристика этой группы в сравнении с группой ожирения представлена в таблице 1.

При распределении пациентов на группы по классическим критериям Мейгца МЗО имело у 62% пациентов (табл. 2). Из таблицы следует, что пациенты с МНО имели более высокий уровень глюкозы, патологически высокий уровень инсулина (медиана выше 115 пмоль/л), значимо более высокий уровень иНОМА-ИР, более выраженные изменения тех параметров липидограммы, которые ассоциированы с ожирением (ЛПВП и ТГ).

Далее мы сопоставили уровень гормонов, вовлеченных в регуляцию энергетического баланса натощак и после стандартного углеводного завтрака у пациентов групп МЗО и МНО (табл. 3).

Уровень грелина натощак был значимо ниже, чем в группе здорового контроля (ГЗК) ($p=0,04$) в обеих группах ожирения и не отличался значимо в группах МЗО и МНО, хотя имела тенденция к более низкому уровню в группе МНО ($p=0,06$). Постпищевая динамика носила аномальный характер в обеих группах, при оценке абсолютной динамики уровня грелина после СУЗ в группе МНО отмечалось его значимое повышение ($p=0,02$), в группе МЗО динамика была статистически незначима. Однако при оценке динамики в процентах в группе МЗО имело значимое снижение грелина после СУЗ ($p=0,049$), а в группе МНО динамика была статистически незначима. Уровень ГПП1 натощак был повышен в обеих группах с ожирением и не нарастал в постпищевом статусе. Уровень ГИП, напротив, натощак был значимо ниже при ожирении по сравнению с ГЗК вне зависимости от метаболического статуса, а его постпищевая динамика также носила аномальный характер: уровень ГИП не только не повышался по сравнению с тощачовым, но имел тенденцию к снижению, однако статистической значимости он не достигал ($p=0,3$). Уровень лептина был значимо повышен натощак в группах с ожирением

независимо от метаболического статуса и не только не повышался в постпищевом статусе, а наоборот имел тенденцию к снижению. Уровень адипонектина имел тенденцию к более низким значениям по сравнению с ГЗК в обеих группах с ожирением, более выраженную в группе с МНО. Не было различий в уровне плазменных биомаркеров воспаления (СРБ). Ожидаемо, процент пациентов с проявлениями метаболического синдрома был выше в группе МНО (табл. 4).

Между тем наличие нарушений углеводного обмена (НУО), как и АГ, значимо повышают риск ССЗ, поэтому обозначение состояния, которое характеризуется предиабетом и/или АГ как метаболически здорового, представляется не логичным. Поэтому мы сформировали «жесткие» критерии метаболического здоровья, обозначив как МЗО состояние, при котором нет ни одного из компонентов метаболического синдрома (МС), кроме наличия ожирения и, соответственно, увеличенного объема талии (ОТ).

Пациенты были перераспределены на основании этих «жестких» критериев, в соответствии с которыми в группу МЗО вошли только те пациенты, у которых не было ни одного метаболического отклонения (АГ, ДЛП, дисгликемии). В этом случае МЗО было только у 25% пациентов (табл. 5). При разделении на основе жестких критериев пациенты с МЗО и МНО по-прежнему не различались по возрасту, соотношению полов и ИМТ, хотя отмечалась тенденция к более молодому возрасту пациентов с МЗО ($p=0,07$).

Хотя средняя гликемия была в норме в обеих группах, уровень глюкозы был значимо ниже в группе МЗО ($p=0,001$). Средний уровень инсулина находился в референсе в обеих группах, но исходя из представленных в литературе данных о том, что уровень инсулина натощак при эугликемии выше 115 пмоль/л может быть категоризован как гиперинсулинемия, нормоинсулинемия отмечалась только в группе МЗО. иНОМА-ИР хотя и был >2,5 в обеих группах, был в 2 раза выше при МНО ($p=0,01$).

Таблица 4. Процент пациентов с проявлениями метаболического синдрома в группах МЗО и МНО при разделении по критериям Мейгца

Table 4. Percentage of patients with manifestations of metabolic syndrome in patients divided into groups of metabolically healthy and metabolically unhealthy obesity according to the Meigz criteria

Параметр	МНО (n=34)	МЗО (n=56)	Р
НТГ	7 (20,6%)	4 (7,1%)	0,01
АГ	13 (38,2%)	5 (8,9%)	0,01
ДЛП	26 (76,5%)	37 (66,1%)	>0,05

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; ДЛП — дислипидемия.

Note: AH — arterial hypertension; IGT — impaired glucose tolerance; DLP — dyslipidemia.

Таблица 5. Сравнение данных пациентов при разделении по «жестким» критериям метаболического здоровья

Table 5. Comparison of patient data when divided according to “tough” criteria for metabolic health

Параметр	МНО (n=67)	МЗО (n=23)	Р
Возраст (лет)	41 (30; 49)	33 (24; 47)	0,07
% мужчин	21	17	>0,05
Вес (кг)	101 (89; 117)	102 (89; 116)	>0,05
ОТ/ОБ (см)	0,91 (0,83; 0,98)	0,85 (0,81; 0,98)	>0,05
ИМТ (кг/м ²)	35,5 (32,7; 40)	35,6 (32,5; 39,4)	>0,05
САД (мм рт.ст.)	120 (109; 130)	120 (110; 120)	>0,05
ДАД (мм рт.ст.)	70 (70; 80)	70 (64; 80)	>0,05
Глюкоза (ммоль/л)	5,4 (5,1; 5,7)	5,0 (4,8; 5,45)	0,001
Инсулин (пмоль/л)	154 (93; 232)	102,3 (74,2; 148)	0,001
НОМА-IR	4,94 (2,93; 8,6)	3,07 (2,45; 5,04)	0,01
ОХС (моль/л)	4,91 (4,25; 5,67)	5,49 (4,45; 5,85)	>0,05
ХС-ЛПВП (моль/д)	1,12 (0,95; 1,49)	1,52 (1,41; 1,75)	0,01
ТГ (моль/л)	1,46 (1,06; 1,92)	1,24 (0,89; 1,41)	0,01
СРБ (мг/л)	3,5 (1,3; 6,16)	2,38 (1,38; 4,72)	0,2

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОХС — общий холестерин; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СРБ — С-реактивный белок.

Note: BMI — body mass index; TC — total cholesterol; HDL cholesterol — high-density lipoprotein cholesterol; LDL cholesterol — low-density lipoprotein cholesterol; TG — triglycerides; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure.

В таблице 6 представлены уровни гормонов, вовлеченных в энергетический обмен, при распределении пациентов в группы МЗО и МНО по «жестким» критериям.

При разделении на основании «жестких» критериев у пациентов с МЗО уровень грелина натощак был аналогичен таковому в ГЗК, и постпрандиальная динамика достигла параметров, характерных для здоровых людей (снижение на 27,4%), а медиана уровня адипонектина, как и уровня инсулина, была в пределах референса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Репрезентативность выборки для пациентов с ожирением подтверждается наличием критериев, характерных для ожирения, наличием параметров, характерных для метаболически здорового и метаболически нездорового ожирения, изменением уровня изучаемых параметров,

типичных для ожирения, в то время как ГЗК характеризовалась нормальной массой тела и отсутствием метаболических нарушений.

Сопоставление с другими публикациями

Последние годы появились посылы к изменению критериев МЗО. Вполне логичным выглядит предположение, что наличие даже одной метаболической девиации (ДЛП, дисгликемии, АГ) закономерно повышает СС-риск, что было показано в ряде исследований [2]. Истинно нормометаболическое состояние встречается достаточно редко и определяется рядом факторов. Так, по данным Y. Marcus и соавт. [18], среди 2087 испытуемых с ИМТ≥30 кг/м² истинное нормометаболическое состояние (0 проявлений метаболического синдрома) наблюдалось только у 7,5%, снижаясь до менее чем 1% при ИМТ≥36 кг/м². Женщины чаще сохраняли метаболическое здоровье по сравнению с мужчинами в возрасте

Таблица 6. Сопоставление уровня гормонов у пациентов, распределенных в группы МЗО и МНО по «жестким» критериям**Table 6.** Comparison of hormone levels in patients divided into groups of metabolically healthy and metabolically unhealthy obesity according "tough" criteria for metabolic health

Параметр	МНО (n=67)	МЗО (n=23)	p	Норма/ГЗК
Грелин н/т (пг/мл)	2,78 (1,85; 4,16)*	4,3 (2,7; 6,4)	0,02	8,5–16,6/4,75 (2,81; 10,7)
Грелин п/е (пг/мл)	3,19 (1,9; 6,0)	↓3,39 (2,09; 8,98) (↓27,4%)	0,1	↓≥30%
ГПП1 (нг/мл)	3,7 (2,8; 4,1)*	3,8 (2,6; 4,4)*	>0,05	2,0 (1,3; 3,2)
ГПП1 п/е (нг/мл)	3,8 (3,2; 4,7)	3,8 (2,1; 4,4)	>0,05	↑на 50%
ГИП (пг/мл)	161,2 (111,1; 268,8)*	196,2 (147,45; 366)*	>0,05	549,0 (525,6; 741,5)
ГИП п/е (пг/мл)	162,3 (140,6; 256,9)	166 (139,6; 185,2)	>0,05	↑на 50%
Лептин н/т (нг/мл)	69,5 (39,3; 90,1)*	54 (31,5; 88) *	>0,05	0,5–13,8 — м 1,1–27,6 — ж
Лептин п/е (нг/мл)	53,9 (31,14; 87,61)*	52,6 (25,3; 88,5)	>0,05	↑
Адипонектин (мкг/мл)	7,1 (4,8; 11,2)	11,6 (6,1–16,6)	0,01	6–12

Примечание: ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1; ГИП — глюкозозависимый инсулиноотропный пептид.**Note:** GLP-1 — glucagon-like peptide 1; GIP — glucose-dependent insulinotropic peptide.

от 30 до 50 лет. Эти данные указывают на то, что сохранение метаболического здоровья зависит от возраста, пола и ИМТ. Более высокий процент метаболически здоровых пациентов в нашем исследовании (25%) может объясняться несколько более молодым возрастом выборки (37,83±10,83 лет в нашем исследовании и 39,5±10 лет в исследовании Y. Marcus и соавт. [18]) и значительно большим процентом женщин (мужчины составили 18% в нашем исследовании и 77% в исследовании Y. Marcus и соавт. [18]. Между тем эти детерминанты однозначно не являются единственными, так как метаболически нездоровое ожирение встречается даже у детей с 1 степенью ожирения. Поэтому в исследованиях последних лет не затухают дебаты по определению более чувствительных критериев метаболического здоровья и предикторов его утраты. По мере увеличения объема знаний о том, как избыток жировой ткани в целом и висцеральной жировой ткани в частности влияет на изменение различных параметров, научное сообщество выдвигает новые факторы, являющиеся кандидатами на роль маркеров, позволяющих отграничить состояние метаболического здоровья. Выявление таких детерминант важно, так как позволяет максимально рано начать профилактические мероприятия и использовать их таргетно. Среди кандидатов на роль маркеров рассматриваются гормоны, вовлеченные в регуляцию энергетического гомеостаза [4]. Интерес к изменению уровня грелина натошак и в постпищевом статусе отмечается в течение ряда лет. Грелин вырабатывается в фундаментальных отделах желудка и представлен двумя молекулярными формами (ацилированный и деацилированный грелин). Этот гормон стимулирует аппетит и вызывает положительный энергетический баланс, приводя к прибавке веса и в нормальных условиях выступая как антагонист лептина. Грелин участвует в регуляции секреции лептина и инсулина, а они в свою очередь регулируют продукцию грелина, находясь с ним в антагонистических отношениях. Грелин идентифицирован как эндогенный лиганд для рецептора соматотропина. Стоит учесть, что достаточность эффектов СТГ важна для сохранения нор-

мальной композиции тела, а в условиях их дефицита происходит избыточное накопление висцерального жира. Кроме того, для деацилированного грелина описано его антинекротическое действие и кардипротективная активность. В нормометаболических условиях грелин оказывает благоприятные гемодинамические эффекты у людей, уменьшая сердечную постнагрузку и увеличивая сердечный выброс без увеличения частоты сердечного ритма. Ожирение должно сопровождаться снижением продукции грелина, так как ингибиторами его секреции являются прием пищи, особенно богатой жирами, высокий уровень интерлейкина 1β (ИЛ-1β), между тем многими авторами было отмечено, что при ожирении уровень грелина значимо изменен по сравнению с людьми с нормальной массой тела. У здоровых людей уровень грелина наиболее высок натощак, что определяется его орексигенной функцией, а в постпищевом статусе снижается на 30–50%, достигая минимума через 30–60 мин после приема пищи [19]. Эту ситуацию расценивают как резистентность к грелину при ожирении. В пользу этого свидетельствует и повышение уровня грелина натощак, отмеченное после снижения веса [20]. Между тем в нашем более раннем исследовании мы отметили, что часть пациентов с ожирением сохраняет нормальную постпищевую динамику грелина, и в этой группе минимальны изменения уровня глюкозы и ТГ [21]. Наличие подгруппы пациентов с ожирением и сохраненной регуляцией грелина было отмечено и в маленьком исследовании Hansen и соавт. (8 пациенток с ожирением), но взаимосвязи с метаболическими параметрами изучены не были [20]. Особенностью висцерального, МНО является экспансия жира преимущественно путем гипертрофии. Для МЗО характерна преимущественная гиперплазия подкожной жировой ткани, для которой необходима сохранная дифференцировка преадипоцитов. Грелин может непосредственно стимулировать дифференцировку преадипоцитов и ингибировать липолиз [22], играя роль в процессе адипогенеза [23] по метаболически здоровому типу. В ряде исследований особенности изменения уровня грелина как натощак, так и в течение дня были

взаимосвязаны с ответом на различные методы лечения ожирения. Так, в исследовании Crujeiras A.B. et al. [24] были выявлены отличия в динамике грелина у людей, успешно снизивших вес при модификации образа жизни, по сравнению с людьми, не ответившими на лечение. В работе Деревницкого И.В. и соавт. [25] уровень грелина вошел в предиктивную шкалу, разработанную для прогнозирования ответа на терапию снижения веса. В нашем более раннем исследовании у пациентов с ожирением и сахарным диабетом особенностью постпищевой динамики грелина были определены как предиктор ответа на терапию лираглутидом в отношении снижения веса и триглицеридов [26]. Многочисленные исследования обсуждали связь грелина с сердечно-сосудистыми рисками и событиями как в эксперименте [27], так и в клинике [28]. Выявленная нами в настоящем исследовании взаимосвязь между сохранением нормальных соотношений между уровнем грелина и нутритивным статусом (высокий натошак, значимое снижение после приема пищи) и метаболическим статусом является еще одним признаком, указывающим на существенную роль грелина и нормальной чувствительности к нему в развитии патологических нарушений при ожирении.

Адипонектин является общепризнанным маркером метаболического здоровья, но до последнего времени нет четкого определения уровня, позволяющего дифференцировать МЗО и МНО. Результаты проведенного исследования указывают на то, что у людей с МЗО сохраняется нормальный уровень адипонектина, а его снижения ниже референса можно рассматривать как сигнал о начале трансформации в МНО. Грелин продемонстрировал влияние на экспрессию адипонектина, уменьшая ее при дифференцировке адипоцитов [29], что может являться одним из механизмов переключения МЗО в МНО.

В тоже время уровень лептина как натошак, так и в постпищевом статусе, не отличался у пациентов с МЗО и МНО. Многочисленные исследования указывают на то, что уровень лептина четко коррелирует с количеством жировой ткани, независимо от ее локализации. Это не позволяет рассматривать лептин как предиктор метаболического нездоровья. Динамика постпищевого уровня лептина чрезвычайно гетерогенна. Разные виды пищи оказывают различное действие на постпищевую динамику лептина. Так, в литературе описано более быстрое и выраженное повышение лептина после приема углеводов (по некоторым данным, на 25–30% в течение часа после еды) и медленное, неотчетливое повышение после приема жиров. Кроме того, постпищевая динамика лептина зависит от массы тела и пола обследуемых. Указанные факторы сильно усложняют установление роли этого гормона в развитии метаболически нездоровых форм ожирения. В нашем исследовании постпищевая динамика лептина была оценена в условиях стандартизации питания. Масса тела пациентов была преимущественно в диапазоне 2 степени ожирения. Существенных отличий в постпищевой динамике в зависимости от пола и массы тела пациентов мы не отметили. Это позволяет с достаточной долей уверенности полагать, что постпищевая динамика лептина также не является фактором, детерминирующим фенотип ожирения (МЗО/МНО).

Уровень инкретинов носил однонаправленные изменения при ожирении вне зависимости от метабо-

лического статуса. Между тем, учитывая их вовлеченность прежде всего в регуляцию углеводного обмена, их тощачковый уровень может значительно колебаться в зависимости от уровня глюкозы натощак, а постпрандиальный — в зависимости от состава принимаемой пищи. В нашем исследовании использовался стандартный углеводный завтрак, что позволило минимизировать гетерогенность постпищевой динамики, однако, учитывая, что ГИП в большей степени вовлечен в метаболизм жиров, его ответ на углеводный завтрак может быть незначительным. Описанное в литературе повышение на 50% происходит в ходе глюкозотолерантного теста, поэтому в рамках нашего исследования такая динамика может быть нетипичной. Таким образом, зависимость уровня инкретинов от нутриентов, уровня глюкозы в крови затрудняет оценку их роли в разграничении МЗО и МНО. Можно предположить, что аномальная динамика инкретинов в постпищевом статусе ассоциирована лишь с отдельными компонентами метаболического синдрома. Исходя из наших ранее опубликованных данных, для ГПП1 характерна взаимосвязь с наличием липидных нарушений, а для ГИП — с развитием инсулинорезистентности и дисгликемии [21]. Кроме того, нормальные уровни инкретинов как натощак, так и в постпищевом статусе сохранялись у очень небольшой части обследованных нами пациентов. Это, с одной стороны, может указывать на то, что для пациентов с ожирением в принципе типичны аномальные уровни этих гормонов, с другой стороны, это может указывать на очень раннее изменение их уровня в условиях липо- и глюкотоксичности, обозначая их изменения как наиболее чувствительный и ранний предиктор развития метаболического нездоровья.

Уровень СРБ не отличался между группами МЗО и МНО вне зависимости от использованных критериев, что может объясняться молодым возрастом включенных в исследование пациентов. Стоит отметить, что другие исследовательские группы также отметили умеренное повышение уровня СРБ при ожирении и отсутствие различий в его уровне у пациентов с проявлениями метаболического синдрома и без них [30]. В недавнем исследовании, изучившем динамику биомаркеров воспаления, включая СРБ, в процессе лечения МЗО изменением образа жизни (средиземноморская диета и повышение физической активности) отметили, что хотя ОТ и индекс «ОТ/рост» — показатели, отражающие количество висцерального жира, — значительно уменьшились через 12 месяцев вмешательства, ИМТ не изменился и уровень СРБ также не изменился значимо [31]. Эти данные еще раз подчеркивают, что СРБ в большей степени ассоциирован именно с наличием и выраженностью ожирения, а не со статусом метаболического здоровья при ожирении.

Клиническая значимость результатов

Утрата нормальных взаимосвязей между воздействием пищевого стимула и динамикой гормонов, вовлеченных в регуляцию энергетического баланса, может рассматриваться как ранний признак, указывающий на начало трансформации МЗО в МНО. Наша информированность об этих изменениях может помочь в разработке новых целевых подходов к профилактике и лечению МНО.

Ограничения исследования

Данный фрагмент исследования носил характер поперечного одномоментного, что является его ограничением. Дальнейшее проспективное наблюдение поможет уточнить вклад выявленных изменений в предикцию метаболических изменений.

Сложность оценки резистентности к изучаемым показателям детерминирована отсутствием четких критериев этого состояния, а также отсутствием четких референсных постпищевых интервалов исследуемых гормонов. Частота метаболически здорового ожирения очень значительно варьирует в зависимости от используемых критериев и особенностей выборки.

Направления дальнейших исследований

Выявленные нарушения будут учтены при создании шкал риска трансформации МЗО в МНО. Это позволит своевременно оценить повышение риска и начать активные профилактические вмешательства. Разработка такого веб-приложения осуществляется в настоящее время нашим коллективом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, можно отметить, что изменение гормонального баланса, ведущее как к нарушению чувства голода/насыщения, так и к дисрегуляции депонирования энергии, видимо, является одним из ранних изменений, ведущих к формированию метаболически нездорового ожирения. Мы показали, что изменение динамики грелина предшествовало развитию метаболических нарушений, поэтому рассматриваем его как раннее изменение. У пациентов, имеющих метаболические нарушения (ДЛП, НТГ, АГ), изменения постпищевой динамики грелина были более выражены (при наличии 1–2 нарушений (то, что по критериям Мейца определяется как метаболически здоровое ожирение) отмечалось снижение грелина лишь на 6%, а при наличии более двух метаболических

нарушений — аномальное повышение)); это позволяет говорить о том, что эти изменения появляются рано в континууме метаболических нарушений и прогрессируют по мере их нарастания. Это позволяет рассматривать постпищевую динамику грелина как индикатор для начала профилактических мероприятий и хороший предиктор формирования МНО. Таким образом, полученные нами данные позволяют рассматривать нормальный уровень грелина натощак и его адекватное снижение в постпрандиальном статусе как надежный маркер метаболического здоровья, определяемого по наиболее жестким критериям. Изменение продукции адипоцитов, вероятно, входит в число вторичных изменений, возникающих уже вследствие перераспределения преимущественного накопления жира из подкожного депо в висцеральное. Снижение продукции адипонектина ниже 12 мкг/мл можно рассматривать как условную границу между МЗО и МНО.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение №075-15-2022-301 от 20.04.2022).

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

Участие авторов. Матвеев Г.А. — сбор биологических образцов и клинической информации, анализ клинической информации, выполнение статистического анализа результатов исследования, обсуждение результатов; Васильева Е.Ю. — лабораторное исследование биологических образцов, обсуждение результатов; Бабенко А.Ю. — планирование исследования, обсуждение результатов, участие в написании текста; Шляхто Е.В. — планирование исследования, обсуждение результатов.

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

- Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2906-12. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0594>
- Mazloomzadeh S, Karami Zarandi F, Shoghli A, et al. Metabolic syndrome, its components and mortality: A population-based study. *Med J Islam Repub Iran.* 2019;33:11. doi: <https://doi.org/10.34171/mjiri.33.11>
- Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, et al. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(9):714-724. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30137-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30137-2)
- Oussaada SM, van Galen KA, Cooiman MI, et al. The pathogenesis of obesity. *Metabolism.* 2019;92:26-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.012>
- Karelis AD, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab.* 2004;30(6):569-72. doi: [https://doi.org/10.1016/s1262-3636\(07\)70156-8](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(07)70156-8)
- Larsen MA, Isaksen VT, Paulssen EJ, et al. Postprandial leptin and adiponectin in response to sugar and fat in obese and normal weight individuals. *Endocrine.* 2019;66(3):517-525. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02102-9>
- 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. [Smirnova EN, Shulkina SG. Leptin, soluble leptin receptor, and 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>
- Crujeiras AB, Carreira MC, Cabia B, et al. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. *Life Sci.* 2015;140:57-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.05.003>
- Kahn SE, McCulloch DK, Porte D. Insulin secretion in the normal and diabetic human. In: Alberti KGMM, Zimmet P, Defronzo RA, editors & Keen H, (hon) editor. *International Textbook of Diabetes Mellitus.* (2nd ed) John Wiley & Sons, New York; 1997 p. 337-54
- Williams DL, Cummings DE. Regulation of ghrelin in physiologic and pathophysiologic states. *J Nutr.* 2005;135(5):1320-5. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/135.5.1320>
- Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, et al. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287(2):E297-304. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00582.2003>
- Zwirska-Korczała K, Konturek SJ, Sodowski M, et al. Basal and postprandial plasma levels of PYY, ghrelin, cholecystokinin, gastrin and insulin in women with moderate and morbid obesity and metabolic syndrome. *J Physiol Pharmacol.* 2007;58 Suppl 1:13-35

13. Бабенко А.Ю., Матвеев Г.А. Дисбаланс гормонов, вовлеченных в регуляцию энергетического баланса у больных ожирением, — изучение вклада в нарушение пищевого поведения и метаболических параметров. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. — Т. 108. — №9. — С. 1159–1174. [Babenko AY, Matveev GA. Disbalance of hormones, involved in regulation of energy balance in obese patients — study of its contribution to the disturbance of eating behavior and metabolic parameters. *Rossiyskiy fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 108(9):1159–1174 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31857/S0869813922090047>
14. Sáinz N, Barrenetxe J, Moreno-Aliaga MJ, Martínez JA. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism*. 2015;64(1):35–46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.015>
15. Shestakova EA, Il'in AV, Shestakova MV, Dedov II. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide - a new link in the development of obesity. *Obesity and metabolism*. 2015;12(1):16–19. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14341/omet2015116-19>
16. Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Takahira N, et al. Elevated circulating levels of an incretin hormone, glucagon-like peptide-1, are associated with metabolic components in high-risk patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 9:17. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-17>
17. Carr RD, Larsen MO, Jelic K, et al. Secretion and dipeptidyl peptidase-4-mediated metabolism of incretin hormones after a mixed meal or glucose ingestion in obese compared to lean, nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):872–8. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2054>
18. Marcus Y, Segev E, Shefer G, et al. Metabolically Healthy Obesity Is a Misnomer: Components of the Metabolic Syndrome Linearly Increase with BMI as a Function of Age and Gender. *Biology (Basel)*. 2023;12(5):719. doi: <https://doi.org/10.3390/biology12050719>
19. Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, et al. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287(2):E297–304. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00582.2003>
20. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, et al. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(2):203–6. doi: <https://doi.org/10.1046/j.0300-0664.2001.01456.x>
21. Babenko AY, Matveev GA. Imbalance of Hormones Involved in Energy Balance Regulation in Obese Patients: a Study of Its Relationship with Disturbed Eating Behavior and Abnormal Metabolic Parameters. *J Evol Biochem Phys*. 2022;58:1491–1502. doi: <https://doi.org/10.1134/S0022093022050192>
22. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*. 2001;50(4):707–9. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.4.707>
23. Asakawa A, Inui A, Kaga T, et al. A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice. *Neuroendocrinology*. 2001;74(3):143–7. doi: <https://doi.org/10.1159/000054680>
24. Crujeiras AB, Goyenechea E, Abete I, et al. Weight regain after a diet-induced loss is predicted by higher baseline leptin and lower ghrelin plasma levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):5037–44. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2566>
25. Derevitskiia IV, Matveev GA, Babenko AY, et al. Predictive Modelling of Weight -Loss-Therapy Results for Patients with Obesity. *Procedia Computer Science*. Available online 7 December 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.procs.2020.11.027>
26. Babenko AY, Savitskaya DA, Kononova YuA, et al. Predictors of Effectiveness of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Therapy in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity. *Journal of Diabetes Research*. 2019;1365162
27. Zhang GG, Cai HQ, Li YH, et al. Ghrelin protects heart against ERS-induced injury and apoptosis by activating AMP-activated protein kinase. *Peptides*. 2013;48:156–65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.08.015>
28. Khatib MN, Simkhada P, Gode D. Cardioprotective effects of ghrelin in heart failure: from gut to heart. *Heart Views*. 2014;15(3):74–6. doi: <https://doi.org/10.4103/1995-705X.144792>
29. Ott V, Fasshauer M, Dalski A, et al. Direct peripheral effects of ghrelin include suppression of adiponectin expression. *Horm Metab Res*. 2002;34(11–12):640–5. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2002-38261>
30. Aronson D, Bartha P, Zinder O, et al. Obesity is the major determinant of elevated C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(5):674–9. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.sjo.0802609>
31. Cobos-Palacios L, Ruiz-Moreno MI, Vilches-Perez A, et al. Metabolically healthy obesity: Inflammatory biomarkers and adipokines in elderly population. *PLoS One*. 2022;17(6):e0265362. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265362>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Бабенко Алина Юрьевна**, д.м.н., профессор [Alina Y. Babenko, MD, PhD]; адрес: Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [address: 2 Akkuratova street, 197341 Saint-Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>; eLibrary SPIN: 9388-1077; Researcher ID: Q-6714-2016; e-mail: alina_babenko@mail.ru

Матвеев Георгий Александрович [Georgy A. Matveev, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2695-4924>; eLibrary SPIN: 5197-0619; Scopus Author ID: 57217105577; e-mail: matveev_ga@almazovcentre.ru

Васильева Елена Юрьевна [Elena Yu. Vasilieva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3185-3957>; eLibrary SPIN: 8546-5546; e-mail: elena-almazlab@yandex.ru

Шляхто Евгений Владимирович, д.м.н., профессор [Evgeny V. Shlyakhto, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2929-0980>; eLibrary SPIN: 6679-7621; e-mail: e.shlyakhto@almazovcentre.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Матвеев Г.А., Васильева Е.Ю., Бабенко А.Ю., Шляхто Е.В. Изучение постпищевой динамики концентрации гормонов у лиц с метаболически здоровым и нездоровым ожирением // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №2. — С. 125–135. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13037>

TO CITE THIS ARTICLE:

Matveev GA, Vasilieva EYu, Babenko AY, Shlyakhto EV. Study of post-nutrition dynamics hormone concentrations in metabolically healthy and unhealthy obese patients. *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):125–135. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13037>

ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ У ВЗРОСЛЫХ С НЕДИАБЕТИЧЕСКОЙ ГИПОГЛИКЕМИЕЙ



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

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Обоснование. Недавние клинические описания показали, что у взрослых пациентов причиной недиабетических гипогликемий (НДГ) могут быть различные генетически-детерминированные нарушения метаболизма глюкозы или синтеза/биодоступности инсулина. В связи с чем у взрослых пациентов с НДГ неясного генеза актуально проведение генетического исследования с целью поиска мутаций в генах, ассоциированных с врожденным нарушением метаболизма глюкозы (ВНМГ).

Цель. Оценить эффективность проведения генетического тестирования для исключения ВНМГ взрослым пациентам с идиопатической НДГ.

Материалы и методы. На основании проведенного анализа литературы разработана таргетная панель, включающая 30 генов, мутации в которых ассоциированы со следующими группами заболеваний: 1) врожденный гиперинсулинизм (*KCNJ11*, *ABCC8*, *GLUD1*, *HADH*, *UCP2*, *HNF4A*, *HNF1A*, *GCK*, *INSR*, *SLC16A1*); 2) болезни накопления гликогена (*AGL*); 3) другие нарушения обмена углеводов (*ALDOB*, *FBP1*); 4) дефекты гликозилирования (*PMM2*, *ALG3*, *PGM1*, *MPI*); 4) дефекты окисления жирных кислот (*ACADM*, *ETFA*, *ETFB*, *ETFDH*, *FLAD1*, *SLC25A32*, *SLC52A1*, *SLC52A2*, *SLC52A3*); 5) нарушения метаболизма кетоновых тел (*CPT1A*, *CPT2*, *HMGCL*); 6) митохондриальные нарушения (*DLD*). В исследование включено 29 пациентов (из них с идиопатической НДГ 17 и, в качестве группы контроля, с инсулиномой 12) в возрасте от 19 до 66 лет, которым проведено генетическое исследование с применением данной кастомной панели.

Результаты. В результате проведенного обследования у 8 пациентов с идиопатической НДГ (47%, 95% ДИ (23%; 72%)) выявлено 12 генетических вариантов (все гетерозиготные), причем у двух пациентов выявлено по одному варианту в разных генах (*AGL* и *HMGCL*; *ACADM* и *FLAD1*) и у одного пациента — три варианта (один в гене *ETFA* и два в гене *ABCC8*). Частоты генетических вариантов: *AGL* — 18%, 95% ДИ (4%; 43%), *ETFA* — 12% (1%; 36%), *HMGCL* — 6% (0%; 29%), *ALDOB* — 6% (0%; 29%), *CPT1A* — 6% (0%; 29%), *ABCC8* — 6% (0%; 29%), *ACADM* — 6% (0%; 29%), *FLAD1* — 6% (0%; 29%). У 5 пациентов с инсулиномой (42%, 95% ДИ (15%; 72%)) выявлено 5 генетических вариантов (все гетерозиготные). Частоты генетических вариантов: *ABCC8* — 17%, 95% ДИ (2%; 48%), *HNF1A* — 8% (0%; 38%), *ETFDH* — 8% (0%; 38%), *MPI* — 8% (0%; 38%). При этом клинически значимые варианты выявлены только у одного пациента из группы с идиопатической НДГ (6%, 95% ДИ (0%; 29%)) в гене *ABCC8* и у одного пациента из группы с инсулиномой (8%, 95% ДИ (0%; 38%)) в этом же гене врожденного гиперинсулинизма (ВГИ). Доброкачественные варианты не включались в данный анализ.

Заключение. Разработана панель из 30 генов, варианты которых ассоциированы с ВНМГ. Результаты нашего исследования подтверждают возможность выявления ВНМГ во взрослом возрасте, в частности ВГИ, и свидетельствуют в пользу необходимости проведения генетического тестирования, в первую очередь пациентам с идиопатической НДГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденные нарушения метаболизма глюкозы; врожденный гиперинсулинизм; идиопатическая недиабетическая гипогликемия; генетическая панель, *ABCC8*.

CONGENITAL DISORDERS OF GLUCOSE METABOLISM IN ADULTS WITH NONDIABETIC HYPOGLYCEMIA

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

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Recent clinical descriptions have shown that in adult patients, the cause of nondiabetic hypoglycemia (NDH) may be various genetically determined disorders of glucose metabolism or insulin synthesis/bioavailability. In this connection, in adult patients with NDH of unclear genesis, it is important to conduct a genetic study in order to search for mutations in genes associated with congenital disorders of glucose metabolism (CDGM).

AIM: To evaluate the effectiveness of genetic testing to exclude CDGM in adult patients with idiopathic NDH.

MATERIALS AND METHODS: Based on the analysis of the literature, a targeted panel has been developed, including 30 genes, mutations in which are associated with the following groups of diseases: 1) congenital hyperinsulinism (*KCNJ11*, *ABCC8*, *GLUD1*, *HADH*, *UCP2*, *HNF4A*, *HNF1A*, *GCK*, *INSR*, *SLC16A1*); 2) glycogen storage diseases (*AGL*); 3) other carbohydrate metabolism disorders (*ALDOB*, *FBP1*); 4) glycosylation defects (*PMM2*, *ALG3*, *PGM1*, *MPI*); 4) defects in fatty acid oxidation (*ACADM*, *ETFA*, *ETFB*, *ETFDH*, *FLAD1*, *SLC25A32*, *SLC52A1*, *SLC52A2*, *SLC52A3*); 5) disorders of ketone body metabolism (*CPT1A*, *CPT2*, *HMGCL*); 6) mitochondrial disorders (*DLD*). Twenty nine patients (n=29: with idiopathic NDH n=17 and with insulinoma n=12) aged 19 to 66 years underwent a genetic study using this custom panel.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



RESULTS: As a result of the examination 12 genetic variants (all heterozygous) were identified in 8 patients with idiopathic NDH (47%, 95% CI (23%; 72%)), at that two mutations were detected in three patients: in the genes *AGL* and *HMGCL*; *ACADM* and *FLAD1*, respectively; and one patient had three mutations: one mutation in the *ETFA* gene and two mutations in the *ABCC8* gene. Frequencies of genetic variants: *AGL* — 18%, 95% CI (4%; 43%), *ETFA* — 12% (1%; 36%), *HMGCL* — 6% (0%; 29%), *ALDOB* — 6% (0%; 29%), *CPT1A* — 6% (0%; 29%), *ABCC8* — 6% (0%; 29%), *ACADM* — 6% (0%; 29%), *FLAD1* — 6% (0%; 29%). 5 genetic variants (all heterozygous) were identified in 5 patients with insulinoma (42%, 95% ДИ (15%; 72%)). Frequencies of genetic variants: *ABCC8* — 17%, 95% CI (2%; 48%), *HNFI1A* — 8% (0%; 38%), *ETFDH* — 8% (0%; 38%), *MPI* — 8% (0%; 38%). We did not include benign variants in this analysis. At the same time, clinically significant variants were identified only in one patient from the group with idiopathic NDH (6%, 95% CI (0%; 29%)) in the *ABCC8* gene and in one patient from the group with insulinoma (8%, 95% CI (0%; 38%)) in the same gene congenital hyperinsulinism (CHI).

CONCLUSION: A panel of 30 genes has been developed, variants of which are associated with a CDGM. The results of our study confirm the possibility of detecting CDGM in adulthood, in particular CHI, and indicate the need for genetic testing, primarily in patients with idiopathic NDH.

KEYWORDS: congenital disorders of glucose metabolism; congenital hyperinsulinism; idiopathic nondiabetic hypoglycemia; genetic panel; *ABCC8*.

ОБОСНОВАНИЕ

Недиабетическая гипогликемия (НДГ) — это симптомокомплекс, развивающийся вследствие снижения уровня глюкозы венозной крови менее 3 ммоль/л у пациентов без сахарного диабета. Распространенность составляет приблизительно 50 случаев на 10 тыс. госпитализированных пациентов в год [1]. Причиной данного состояния могут быть: инсулинопродуцирующая опухоль поджелудочной железы, незидиобластоз, тяжелая полиорганная и экстрапанкреатическая опухолевая патология, преднамеренный прием/введение сахароснижающих препаратов, операции на верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе, гипокортицизм, соматотропная недостаточность и другое [2].

В детской клинической практике наиболее частой причиной снижения уровня глюкозы крови у пациентов без сахарного диабета является метаболически-эндокринное состояние, обусловленное рядом генетически-детерминированных ферментных и рецепторных нарушений, ассоциированных с изменением метаболизма глюкозы и/или синтеза/биодоступности инсулина (табл. 1) [3–5].

Недавние клинические описания показали, что различные ВНМГ могут быть причиной НДГ и у взрослых пациентов, обычно в мягкой форме [7–10, 12–15, 18–20, 27–29, 31–35, 37–38, 40]. При обращении за медицинской помощью этим больным в большинстве случаев проводятся многочисленные безуспешные попытки поиска инсулиномы, в то время как истинная причина снижения глюкозы крови остается неуточненной и диагностируется как «идиопатическая гипогликемия».

С учетом вышесказанного, мы предположили, что при обследовании взрослых пациентов с НДГ неясного генеза актуально проведение молекулярно-генетического исследования с целью выявления мутаций в генах, которые ассоциированы с врожденными нарушениями метаболизма глюкозы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность проведения генетического тестирования взрослым пациентам с идиопатической НДГ с целью выявления врожденных нарушений метаболизма глюкозы (ВНМГ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ

Время исследования. Период с 2017 по 2022 гг.

Исследуемая популяция

В **группу 1** включены взрослые пациенты с идиопатической НДГ.

Набор пациентов проводился на основании критериев включения: мужской или женский пол; возраст — 18 лет и старше; подтвержденная пробой с голоданием НДГ; исключение всех возможных других причин НДГ (кроме ВНМГ; код МКБ: E16.1).

Проба с голоданием, определение варианта НДГ (гипер- или гипоинсулинемический) и поиск причины заболевания проводились в соответствии с критериями Endocrine Society [86], с учетом анамнестических данных пациентов, а также результатов пробы с голоданием и прочего лабораторно-инструментального обследования.

При анализе анамнеза пациента данных за оперативные вмешательства на ЖКТ не получено. У всех участников исключено введение сахароснижающих препаратов.

При гипоинсулинемической НДГ исключены ИФР-продуцирующие новообразования (с учетом нормального уровня ИРФ1, а в сомнительных случаях — также по данным ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой), надпочечниковая и соматотропная недостаточность (по результатам анализа крови на кортизол и ИФР1), тяжелая органная патология (на основании анализа клинических и лабораторных данных).

У всех больных с гиперинсулинемической НДГ исключен инсулиновый аутоиммунный синдром (по результатам анализа крови на антитела к инсулину), данных за инсулиному не получено на основании отрицательных результатов визуализирующих методов: УЗИ, КТ с к/у и МРТ органов брюшной полости, эндоскопическое УЗИ панкреато-билиарной зоны, ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой, артериально-стимулированный венозный забор, а также ОФЭКТ/КТ с 99Тс-Тектронидом или ПЭТ/КТ с 68Ga-DOTA-TATE.

Критериев исключения не было.

В контрольную **группу 2** включены взрослые пациенты с инсулиномой.

Таблица 1. Характеристика наследственных синдромов, которые могут проявляться гипогликемиями [4, 6–85]
Table 1. Characteristics of hereditary syndromes that can manifest as hypoglycemia [4, 6–85]

Название синдрома	Распространенность	Ген	OMIM	Тип наследования	Дефектная молекула	Вариант HPL (гипер-/гипо-инсулинемический)	Вариант HPL (гипер-/гипо-кетонемический)	Гипер-лактаемия	Прочие клинические проявления	Ссылки ²
Врожденный гиперинсулинизм	1/50 000 новорожденных	HNF1A	142410	АД	Печеночный ядерный фактор-1α	Гипер-	Гипо-/гипер- ³	Нет/да ⁴	Гепатомегалия, снижение артериального давления, дрожь, цианоз, гипотермия, макросомия, лицевой дисморфизм	4, 6
		KCNJ11	601820	АД/АР/Им-принтинг	Белок Kir6.2 АТФ-зависимых калиевых каналов β-клеток					7
		ABCC8	256450	АД/АР/Им-принтинг	Рецептор сульффонилмочевин 1					8, 9
		GCK	602485	АД	Глюкокиназа					10
		GLUD1	606762	АД	Глутамат-дегидрогеназа					11
		HADH	609975	АР	Коротко-цепочечная 3-гидроксиацил-CoA-дегидрогеназа					12
		UCP2	601693	АД	Разобщающий белок 2					13
		INSR	609968	АД	Рецептор инсулина					14
		SLC16A1 (в промоторе)	610021	АД	Монокарбоксилатный переносчик 1					15
		HNF4A	125850	АД	Печеночный ядерный фактор-4α					16, 17
Болезнь накопления гликогена III типа (GSD III)	<1–9/100000	AGL	232400	АР	Дебранчинг-фермент	Гипо- ⁵	Гипер-	Нет/да	Гепатомегалия, повышение ферментов печени, креатинкиназы, миопатия, отставание в росте, гиперлипидемия, кардиомиопатия	18
Дефицит средне-цепочечной ацил-CoA-дегидрогеназы (MCAD)	1/19000 - 1/15000	ACADM	607008	АР	MCAD	Гипо-	Гипо-	Да	Гепатомегалия, изменение профиля ацилкарнитинов, увеличение уровня среднецепочечных жирных кислот в моче	19
Множественный дефицит ацил-CoA-дегидрогеназы (MADD) или глутаровая ацидурия 2-го типа	1–9/1000000	ETFA	231680	АР	Электронпереносющий флавопротеин ETF-дегидрогеназа	Гипо- ⁶	Гипо-/гипер	Да	Гепатомегалия, энцефалопатия, инсульт, снижение артериального давления, кардиомиопатия, дисморфия, рабдомиолиз, нейропатия, дыхательная недостаточность, косоглазие, миопатия, кисты почек, снижение массы тела, повышение ферментов печени, креатинкиназы, увеличение уровня жирных кислот в моче	20
		ETFB								21, 22
		ETFDH								
		FLAD1	255100							
		SLC25A32 ⁷	610815							
		SLC52A1 ⁸	615026							23, 24
Дефицит ГМГ-CoA-енолазы	< 1/100000	SLC52A2 ⁸	614707	АР	Переносчики рибофлавина	Гипо-	Гипо-	Да	Гепатомегалия, макроцефалия, панкреатиты, кардиомиопатия, глиоз головного мозга	25
		SLC52A3 ⁸	211530							26
		HMGCL	613898		ГМГ-CoA-енолаза	Гипо-	Гипо-	Да		27

Окончание таблицы 1

Название синдрома	Распространенность	Ген ¹	OMIM	Тип наследования	Дефектная молекула	Вариант НДГ (гипер-/гипо-инсулинемический)	Вариант НДГ (гипер-/гипо-кетонемический)	Гипер-лактаемия	Прочие клинические проявления	Ссылки ²
Нарушение толерантности к фруктозе или фруктоземия	1/26000 ³	ALDOB	612724	AR	Фруктозо-1-фосфатальдоза	Гипо-	Гипер-	Да	Во время приступа: абдоминальные боли, тошнота, диарея, гиперурикемия, гипофосфоремия, гипотрофемия, фруктозурия. Осложнения: отставание в росте, дисфункция печени, почек, нарушение умственного развития	28, 29
	<1/1,000,000	CPT1A	600528	AR	Карнитин-пальмитойл-трансфераза I типа	Гипо-	Гипо-	НД	Рейе-подобный синдром, геморрагический диатез, гипераммониемия, повышение ферментов печени, карнитина крови, органических кислот мочи	30
Нарушение карнитинового цикла	<1/1,000,000	CPT2	255110 (мышечная «взрослая» форма)	AR	Карнитин-пальмитойл-трансфераза II типа	Гипо- ³	Гипо-	НД	Миалгия, рабдомиолиз и миоглобулинурия, индуцированные физической нагрузкой, увеличение соотношения (C16+C18:1)/C2 жирных кислот	31
			600649 (мульти-системная инфантильная форма)			Гипо-	Гипо-	Да	Острая почечная недостаточность, аритмии, Рейе-подобный синдром, гепатомегалия, повышение уровня C16 + C18:1 жирных кислот	
			608836 (летальная неонатальная форма)			Гипо-	Гипо-	Да	Гипераммониемия, метаболический ацидоз, респираторный дистресс-синдром, гепатомегалия, кардиомегалия, снижение артериального давления, гиперрефлексия, генерализованные судороги, полимикрия, кровоизлияния в мозг, дисморфии, увеличенные почки с кистами, почечная недостаточность, повышение уровня C16 + C18:1 жирных кислот	
						Гипо-	Гипер-/гипо-	Да	Гепатомегалия	
Дефицит фруктозо-1,6-бисфосфатазы	1/900000–1/350000	FBP1	229700	AR	Фруктозо-1,6-бисфосфатаза	Гипо-	Гипер-/гипо-	Да		32, 33
Врожденные нарушения гликозилирования (CDG)	<1–9/100000	PMM2	212065	AR/X-сцепленный	Фосфоманномутаза	Гипер-	Гипер-	НД	Задержка развития, неврологические и иммунологические нарушения, энтеропатия, поражение глаз, кожи, скелета	34
		MP1	602579		Маннозо-6-фосфат изомеразы					35
		ALG3	601110		α-1,3-маннозилтрансфераза					36
Дефицит фосфоглюкомутаза 1 (GSD XIV)	<1/1000000	PGM1	614921	AR	Фосфоглюкомутаза 1	Гипер-/гипо-	Гипер-	Да	Миопатия, гепатопатия, кардиомиопатия, задержка роста	37, 38
Дефицит дигидропирамиддегидрогеназы	<1/1000000	DLD	246900	FH	Дигидропирамиддегидрогеназа	НД	НД	Да	Отставание в развитии, гипотония, атаксия, эпизоды рвоты, абдоминальных болей, энцефалопатия, дисфункция клеток печени	39

1 Ген, мутация в котором обуславливает развитие заболевания.
2 Ссылки на случаи выявления гипогликемии, в том числе во взрослом возрасте.
3 В редких случаях.
4 В редких случаях.
5 Предположительно (с учетом гипoinsулинемии при GSD 0 [69] и GSD I [70]).
6 Предположительно, с учетом патогенности физических нагрузок, отвечающую на терапию рибофлавином. Заболевание имеет клиническую картину, напоминающую MADD.
7 Мутация в данном гене вызывает переносимость физических нагрузок, отвечающую на терапию рибофлавином. Заболевание имеет клиническую картину, напоминающую MADD.
8 Мутации в данных генах вызывают дефицит транспортеров рибофлавина, которые имеют клиническую картину, напоминающую MADD.
9 Точная распространенность неизвестна.
Сокращения: АД — аутосомно-доминантный; AR — аутосомно-рецессивный; НД — нет данных; OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man, И — imprinting; X-c — X-сцепленный, НДГ — недиабетическая гипогликемия, ГМГ-КоА — 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А, УДФ — уридиндифосфат.
Abbreviations: AD — autosomal dominant; AR — autosomal recessive; ND — no data available; OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man, I — imprinting, X-I — X-linked, NDH — nondiabetic hypoglycemia, HMG-CoA — 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A, UDP — uridine diphosphate.

Набор пациентов проводился на основании критериев включения: мужской или женский пол; возраст — 18 лет и старше; подтвержденная пробой с голоданием НДГ; подтвержденная результатами инструментальных методов (УЗИ, КТ с к/у, МРТ органов брюшной полости, селективно ОФЭКТ/КТ с ⁹⁹Tc-Текротидом и артериально-стимулированный венозный забор) и в последующем — патоморфологическим исследованием инсулинопродуцирующей опухоли поджелудочной железы (коды МКБ: C25.0-C25.4, C25.7-C25.8).

Критериев исключения не было.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Применен сплошной способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Данное исследование является одноцентровым, наблюдательным, одномоментным.

Методы

Для составления панели генов-кандидатов проводился анализ зарубежных и российских статей, опубликованных в базе PubMed и Elibrary до 31.12.2020 г., включающих следующие ключевые слова: «nondiabetic hypoglycemia», «congenital glucose metabolism disorder», «congenital insulin synthesis disorder», «congenital insulin bioavailability disorder».

Молекулярно-генетическое исследование.

У всех больных выполнен забор венозной крови из локтевой вены в пробирки, содержащие дикалий (K2) ЭДТА (этилендиаминтетрауксусную кислоту) в концентрации 1,2–2,0 мг на 1 мл крови. Образцы крови были заморожены и сохранены при температуре -20 °C. В дальнейшем кровь была разморожена, геномная ДНК была выделена из цельной периферической крови с помощью роботизированной станции MagNA Pure-96 (Roche) с использованием наборов MagNA Pure 96 в соответствии с протоколом производителя. Качественный и количественный анализ выделенной ДНК был проведен при помощи набора для анализа dsDNA BR Qubit с использованием флуорометра Qubit 2.0 (Invitrogen, США) и флуоресцентного спектрофотометра (Eppendorf AG, Германия). Геномные библиотеки были подготовлены с использованием набора KAPA HyperPlus (Roche) с применением протокола производителя. Обогащение подготовленных библиотек осуществлялось с помощью набора HyperCap Target Enrichment Kit (Roche) и специально разработанной генетической панели праймеров и зондов. Секвенирование проводилось на приборе Illumina Miseq в режиме парноконцевых прочтений 2x150.

Данные секвенирования обрабатывались с использованием автоматизированного алгоритма, включающего: выравнивание прочтений на референсный геном человека (hg19), постобработку выравнивания, идентификацию вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию идентифицированных вариантов для всех известных транскриптов каждого гена из базы данных VarSome с использованием компьютерных алгоритмов прогнозирования патогенности вариантов с учетом рекомендаций Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG) и Российского института генетики и геномики (RIMG).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ (протокол №1 заседания локального этического комитета от 27.01.2016 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании проведенного анализа литературы нами разработана таргетная панель генов-кандидатов, в которую включено 30 генов, мутации в которых ассоциированы со следующими группами заболеваний: 1) врожденный гиперинсулинизм (*KCNJ11*, *ABCC8*, *GLUD1*, *HADH*, *UCP2*, *HNFA4A*, *HNFA1A*, *GCK*, *INSR*, *SLC16A1*); 2) болезни накопления гликогена (*AGL*); 3) другие нарушения обмена углеводов (*ALDOB*, *FBP1*); 4) дефекты гликозилирования (*PMM2*, *ALG3*, *PGM1*, *MPL*); 4) дефекты окисления жирных кислот (*ACADM*, *ETFA*, *ETFB*, *ETFDH*, *FLAD1*, *SLC25A32*, *SLC52A1*, *SLC52A2*, *SLC52A3*); 5) нарушения метаболизма кетоновых тел (*CPT1A*, *CPT2*, *HMGCL*); 6) митохондриальные нарушения (*DLD*) (табл. 1).

В группу 1 включено 17 взрослых пациентов с идиопатической НДГ. Количество женщин и мужчин составляло 13 и 4 соответственно, медианный возраст обследуемых — 34 года (диапазон от 19 до 55 лет).

В контрольную группу 2 включено 12 взрослых пациентов с инсулиномой. Количество женщин и мужчин составляло 10 и 2 соответственно, медианный возраст обследуемых — 47 лет (диапазон от 27 до 65 лет).

Результаты молекулярно-генетического исследования, проанализированные с учетом данных анамнеза и лабораторно-инструментального обследования, представлены в таблицах 2 и 3.

В результате проведенного исследования в группе 1 у 10 пациентов выявлено 14 генетических вариантов (все гетерозиготные), из них 1 — вероятно патогенный, 6 — неопределенного значения, 5 — вероятно доброкачественных и 2 — доброкачественных. Выявлены герминальные варианты в следующих генах (в порядке убывания): *AGL* (всего — 3; 2 — неопределенного значения и 1 — вероятно доброкачественный); *ABCC8* (всего — 2; 1 — вероятно патогенный и 1 — неопределенного значения), *ETFA* (всего — 2; 1 — вероятно доброкачественный и 1 — неопределенного значения), *HMGCL* (1 — вероятно доброкачественный), *ETFDH* (1 — доброкачественный), *ALDOB* (1 — неопределенного значения), *CPT1A* (1 — вероятно доброкачественный), *SLC52A3* (1 — доброкачественный), *FLAD1* (1 — вероятно доброкачественный) и *ACADM* (1 — неопределенного значения).

Таким образом, у 8 пациентов из 17 (47%, 95% ДИ (23%; 72%)) выявлено 12 вариантов генов, не классифицированных как доброкачественные, со следующими частотами:

- *AGL* (3/17=18% (4%; 43%)),
- *ETFA* (2/17=12% (1%; 36%)),
- *HMGCL* (1/17=6% (0%; 29%)),
- *ALDOB* (1/17=6% (0%; 29%)),
- *CPT1A* (1/17=6% (0%; 29%)),
- *ABCC8* (1/17=6% (0%; 29%))¹,
- *ACADM* (1/17=6% (0%; 29%)),
- *FLAD1* (1/17=6% (0%; 29%)).

¹ У пациента №1/8 обнаружены две мутации в гене *ABCC8*.

Таблица 2. Анамнестические данные и результаты лабораторно-инструментального и молекулярно-генетического обследования пациентов в группе 1 (n=17)
 Table 2. Anamnestic data and results of laboratory instrumental and molecular genetic examination of patients in group 1 (n=17)

№ пациента	Возраст на момент обследования, лет	Возраст манифестации НДГ, лет	Пол	Наследственность	Вариант НДГ (гипер-/гипоинсулинемический)¹	β-гидроксисубстрат², ммоль/л	Лактат³, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Длительность заболевания, ч	Примечания	Предполагаемый генетический диагноз (дефектный ген)	Вариант	Классификация по данным базы [https://www.vardome.com/]	Зиготность	Прочие клинические проявления у пациента
1/1	55	55	Ж	У матери — СД1	Гипо-	1,6	-	Голод	54	папиллярный рак щитовидной железы (правосторонняя гемитироидэктомия, по результатам гистологического исследования — рT1aN0M0)	GSD III (AGL)	c.2433+5T>C	Неопределенного значения	Гетеро-	Повышение ГГТ
1/2	50	50	М	У отца — СД2	Гипер-	1,8	-	Голод	62	панкреатогенная нейсу-линомная гипогликемия	-	-	-	-	-
1/3	20	19	Ж	У 4 членов семьи — СД2	Гипо-	4,8	-	Физическая нагрузка, голод	61	псевдопапиллярная опухоль ПЖ, повышение антител к рецептору инсулина до 23,206 нг/мл (PI — 0-3,65 нг/мл)	Фруктоземия (ALDOB)	c.541-28C>G	Неопределенного значения	Гетеро-	Тошнота, гиперурикемия
1/4	33	33	Ж	У дяди, двоюродного брата и сына — СД	Гипер-	4,1	1,2⁴	Голод	52	гипергликемии в анамнезе, по поводу которых назначалась сахароснижающая терапия	-	-	-	-	-
1/5	36	27	М	Не отягощена по нарушениям углеводного обмена	Гипо-	4,8	-	Голод	32	гипергликемии в анамнезе	-	-	-	-	-
1/6	31	28	М	У родственников — СД2	Гипо-	0,9	2,7	Физическая нагрузка, голод	44	-	Нарушение карнитинового цикла (CPT1A)	c.2028+7C>G (однонуклеотидная замена)	Вероятно Д	Гетеро-	-
1/7	26	26	М	Не отягощена	Гипо-	4,3	1,9	Физическая нагрузка, голод	65,5	-	GSD III (AGL)	c.1083-20C>T (однонуклеотидная замена)	Вероятно Д	Гетеро-	Рост 161 см, гепатомегалия
1/8	33	30	Ж	У матери — СД2	Гипер-	1,1	-	Прием пищи, голод	41	-	Врожденный гиперинсулинизм (ABCC8)	c.3455C>A (однонуклеотидная замена); не описан c.1943G>A (однонуклеотидная замена); не описан	Вероятно патогенный	Гетеро-	Гепатомегалия, сахарный диабет (манифестация в 30 лет; медикаментозную терапию не получала)
1/9	19	18	Ж	У матери — гипогликемическое состояние при физической нагрузке	Гипер-	7,2	-	Физическая нагрузка, голод	35	При секвенировании гена SLC16A1 (экзонов 2-5 и прилежащих к экзонам фрагментов интронов) — мутации не обнаружено	GSD III (AGL)	c.1028G>A-p.R343Q (однонуклеотидная замена)	Неопределенного значения	Гетеро-	Гиперлипидемия

Окончание таблицы 2

№ пациента	Возраст на момент обследования, лет	Возраст манифестации НДГ, лет	Пол	Наследственность	Вариант НДГ (гипер-/гипоинсулинемический) ¹	β-гидроксисидурат ² , ммоль/л	Лактат ³ , ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Длительность голодания, ч	Примечания	Предположительный генетический диагноз	Вариант	Классификация вариантов по данным VarSome [https://varsome.com/]	Зиготность	Прочие клинические проявления у пациента
1/10	41	37	Ж	У родственников — CD2	Гипо-	6,0	3,4	Прием пищи, голод	52	-	MADD (ETFA)	с.127G>A.р. A43T (однонуклеотидная замена)	Неопределенного значения	Гетеро-	Нейропатия, гепатомегалия, переходящее нарушение мозгового кровообращения, хроническая ишемия головного мозга, выраженный дефицит массы тела
1/11	35	30	Ж	У отца — CD	Гипер-	0,6	-	Голод	8	панкреатогенная нейсу-линомная гипогликемия	-	-	-	-	-
1/12	42	41	Ж	Неотягощена по нарушениям углеводного обмена	Гипо-	0,9	1,6 ⁵	Голод	42	-	Дефицит транспортера рибофлавина (SLC52A3)	с.1278C>T (однонуклеотидная замена)	Д	Гетеро-	Расходящееся косоглазие, кисты левой почки (до 45 мм)
1/13	37	35	Ж	У матери — CD2	Гипер-	1,8	2,1	Голод	28,5	-	-	-	-	-	-
1/14	27	21	Ж	Неотягощена по нарушениям углеводного обмена	Гипер-	6,4	-	Нахождение в душном помещении, перемена положения тела, длительное нахождение в вертикальном положении, голод	58	повышение антител к рецептору инсулина до 12,299 нг/мл	-	-	-	-	-
1/15	38	38	Ж	У матери — CD2	Гипо-	6,5	-	Голод	53	-	MADD (ETFDH)	с.572G>A.р. G191D (однонуклеотидная замена)	Д	Гетеро-	Дилатация предсердий
1/16	22	10	М	У родственников — CD2	Гипо-	-	-	Голод	55	-	Дефицит MCAD (ACADM)	с.139G>A.р. E47K	Неопределенного значения	Гетеро-	-
1/17	34	24	Ж	У родственников — CD2	Гипо-	4,4	-	Голод	39	-	MADD (FLAD1)	с.503A>T.р. N168I	Вероятно доброкачественный	Гетеро-	Повышение АЛТ, АСТ, ГГТ, нейропатия

1 На фоне гипогликемии при гиперинсулинемическом варианте: инсулин ≥3 мкЕ/мл, С-пептид ≥0,6 нг/мл, проинсулин ≥5 пмоль/л; при гипоинсулинемическом варианте: инсулин <3 мкЕ/мл, С-пептид <0,6 нг/мл, проинсулин <5 пмоль/л.
2 На фоне гипогликемии. Гипер-: >2,7 ммоль/л, гипо-: ≤2,7 ммоль/л.
3 На фоне гипогликемии. Референсный интервал: 0–1,8 ммоль/л.
4 На фоне гипогликемии после физической нагрузки.
5 При завершении пробы с физической нагрузкой на фоне гликемии 6,2 ммоль/л.

Сокращения: Ж — женский пол, М — мужской пол, НДГ — недиабетическая гипогликемия, гипо- — гипоинсулинемический вариант недиабетической гипогликемии, гипер- — гиперинсулинемический вариант недиабетической гипогликемии. Референсный интервал: 0–1,8 ммоль/л.
1 На фоне гипогликемии. Референсный интервал: 0–1,8 ммоль/л.
2 На фоне гипогликемии после физической нагрузки.
3 При завершении пробы с физической нагрузкой на фоне гликемии 6,2 ммоль/л.

Abbreviations: F — female, M — male, NDH — nondiabetic hypoglycemia, hypo- — hypoinsulinemic variant of nondiabetic hypoglycemia, hyper- — hyperinsulinemic variant of nondiabetic hypoglycemia, h — hours, DM — diabetes mellitus; DM1 — type 1 diabetes mellitus, DM2 — type 2 diabetes mellitus, GSD — glycogen storage disease, MADD — multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MCAD — medium chain acyl-CoA dehydrogenase, ALT-alanine aminotransferase, AST — aspartate aminotransferase, GGT — gamma-glutamyl transpeptidase, HMG-CoA — 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A, hetero- — heterozygous variant.

Таблица 3. Анамнестические данные и результаты лабораторно-инструментального и молекулярно-генетического обследования пациентов группы 2 (n=12)
Table 3. Anamnestic data and results of laboratory instrumental and molecular genetic examination of patients in group 2 (n=12)

№ пациента	Возраст на момент обследования, лет	Возраст манифестации НДГ, лет	Пол	Наследственность	β-гидроксигутират ¹ , ммоль/л	Лактат ² , ммоль/л	Триглицериды гипогликемии	Длительность голодания, ч	Примечания	Предположительный генетический (дефектный ген)	Вариант	Классификация вариантов по VarSome [https://varsome.com/]	Зиготность	Прочие клинические проявления синдрома у пациента
2/1	42	7	Ж	Неотягощена по нарушениям углеводного обмена	1,9	1,5	Голод	51	Мультигормональная секреция нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы	Врожденный гиперинсулинизм (ABCC8)	c.4055G>A	Патогенный	Гетеро-	Манифестация с детского возраста; сочетание с гиперликемией натощак; гепатомегалия
2/2	51	36	Ж	У сестры — СД2	-	-	Голод	70	Сочетание с гипoinsулинемической гипогликемией	MADD (ETFDH)	c.1375C>T;p.N459Y (однонуклеотидная замена)	Д	Гетеро-	Кисты почек
2/3	43	42	Ж	Неотягощена по нарушениям углеводного обмена	0	-	Голод	3	гепатоцеллюлярная аденома печени	Врожденный гиперинсулинизм (HNF1A)	c.-40G>T; не описан	Неопределенного значения	Гетеро-	-
2/4	58	55	М	Неотягощена	0,9	0	Физическая нагрузка, голод	3	-	Врожденный гиперинсулинизм (ABCC8)	c.4160 4162del	Патогенный	Гетеро-	-
2/5	29	28	М	Неотягощена	-	-	Голод	17	-	MADD (ETFDH)	c.886G>C; не описан	Неопределенного значения	Гетеро-	-
2/6	38	26	Ж	Неотягощена по нарушениям углеводного обмена	-	-	Голод	24,5	-	Врожденное нарушение гликозилирования (MPPI)	c.602T>A; не описан	Неопределенного значения	Гетеро-	-
2/7	54	50	Ж	Неотягощена по нарушениям углеводного обмена	0	1,4	Физическая нагрузка, голод	3	-	-	-	-	-	-
2/8	27	25	Ж	Неотягощена	-	-	Голод	29	-	-	-	-	-	-
2/9	65	54	Ж	У отца — СД2	0	-	Голод	4	-	-	-	-	-	-
2/10	64	60	Ж	Неотягощена	0,1	1,1	Голод	3	-	-	-	-	-	-
2/11	63	61	Ж	Неотягощена по нарушениям углеводного обмена	0	-	Голод	3,5	-	-	-	-	-	-
2/12	37	36	Ж	Неотягощена по нарушениям углеводного обмена	0,4	-	Голод	23,5	-	-	-	-	-	-

1 На фоне гипогликемии. Гипер-: >2,7 ммоль/л, гипо-: ≤2,7 ммоль/л.
2 На фоне гипогликемии. Референсный интервал: 0–1,8 ммоль/л.

Сокращения: Ж — женский пол; М — мужской пол; НДГ — недиабетическая гипогликемия; гипо — гипoinsулинемический вариант недиабетической гипогликемии; гипер — гиперинсулинемический вариант недиабетической гипогликемии; ч — часы; СД — сахарный диабет; СД1 — сахарный диабет 1 типа; СД2 — сахарный диабет 2 типа; GSD — болезнь накопления гликогена; MADD — множественный дефицит ацил-CoA-дегидрогеназы; MCAD — среднецепочечная ацил-CoA-дегидрогеназа; AAT — аланинаминотрансфераза; ACT — аспаратаминотрансфераза; ГПТ — гамма-глутаматтранспептидаза; ГМГ-CoA — 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А; гетеро- — гетерозиготный вариант.

Abbreviations: F — female; M — male; NDH — nondiabetic hypoglycemia; hypo — hypoinsulinemic variant of nondiabetic hypoglycemia; hyper — hyperinsulinemic variant of nondiabetic hypoglycemia; h — hours; DM — diabetes mellitus; DM1 — type 1 diabetes mellitus; DM2 — type 2 diabetes mellitus; GSD — glycogen storage disease; MADD — multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency; MCAD — medium chain acyl-CoA dehydrogenase; ALT-alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; GGT — gamma-glutamyl-transpeptidase; HMG-CoA — 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A; hetero- — heterozygous variant.

При этом 4 варианта ассоциировано с нарушением окисления жирных кислот (*ETFA* (2 варианта), *FLAD1*, *ACADM*), 3 варианта — с болезнями накопления гликогена (*AGL*), 2 варианта — с врожденным гиперинсулинизмом (*ABCC8*), 2 — с нарушением метаболизма кетоновых тел (*HMGCL*, *CPT1A*) и один — с непереносимостью фруктозы (*ALDOB*). В трех случаях выявлены комбинации генетических вариантов в разных генах: *AGL/HMGCL*, *ABCC8/ETFA* и *ACADM/FLAD1*. В одном случае детектирована комбинация вариантов в одном гене *ABCC8*.

Подчеркиваем, что доброкачественные варианты не учитывались в данном анализе, так как накопленные мировые данные достоверно свидетельствуют об отсутствии их ассоциации с развитием заболевания.

В результате проведенного исследования в группе 2 у 6 пациентов (50%) выявлено 6 генетических вариантов (все гетерозиготные), из них 2 патогенные, 3 неопределенного значения и 1 доброкачественный. Выявлены варианты в следующих генах (в порядке убывания): *ABCC8* (всего — 2; патогенные), *ETFDH* (всего — 2; 1 — доброкачественный и 1 — неопределенного значения), *HNF1A* (1 — неопределенного значения) и *MPI* (1 — неопределенного значения).

Таким образом, у 5 пациентов из 12 (42%, 95% ДИ (15%; 72%)) выявлено 5 вариантов генов, не классифицированных как доброкачественные, со следующими частотами:

- *ABCC8* (2/12=17% (2%; 48%)),
- *HNF1A* (1/12=8% (0%; 38%)),
- *ETFDH* (1/12=8% (0%; 38%)),
- *MPI* (1/12=8% (0%; 38%)).

При этом 3 варианта (1 в гене *HNF1A* и 2 в гене *ABCC8*) ассоциированы с врожденным гиперинсулинизмом (ВГИ), 1 вариант (в гене *MPI*) — с болезнями накопления гликогена и 1 вариант (в гене *ETFDH*) — с нарушениями окисления жирных кислот.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика ВНМГ, ассоциированных с НДГ, весьма актуальна в педиатрической практике. В ряде случаев характерные клинические и биохимические данные позволяют предполагать у пациента эндокринно-метаболическое заболевание, однако, в связи с генетической гетерогенностью ВНМГ, идентификация может вызывать сложности.

При анализе клинических особенностей взрослых пациентов с НДГ неясного генеза группы 1, включенных в исследование, необходимо отметить, что в большинстве случаев эпизоды гипогликемии являлись ведущей жалобой, в то время как другие проявления были неярко выражены и неспецифичны. Как правило, отмечалось легкое и среднетяжелое течение гипогликемического синдрома (длительность нормогликемии на фоне пробы с голоданием составляла 52 [39; 55] ч). Таким образом, отсутствие яркой клинической картины и возможности выполнения дополнительных лабораторных исследований, которые доступны в единичных, часто экспериментальных, лабораториях РФ, не позволило предположить какое-либо конкретное нарушение углеводного обмена. В отличие от детской популяции, в которой, по данным Ponzi E. et al., в 14% случаев при клинко-лабораторном обследовании подозревался определенный генетиче-

ский диагноз [87], в нашем исследовании практически у всех пациентов имелись только неспецифические симптомы (например, гепатомегалия и пр.) за исключением пациента №1/8, у которого на основании чередования эпизодов гипергликемии и гипогликемии был заподозрен ВГИ, что в дальнейшем и подтвердилось генетическим исследованием. При этом в работе Ponzi E. et al. диагноз при молекулярно-генетическом исследовании подтвердился у 78% пациентов. Однако, на наш взгляд, это не является поводом повсеместно внедрять энзимодиагностику (исследование активности ферментов в биологических жидкостях человека с целью выявления тех или иных патологических состояний) и прочие редкие анализы у взрослых пациентов с НДГ неясного генеза с учетом редкой встречаемости ВНМГ и высокой стоимостью этих исследований, которые придется проводить в большом количестве. Таким образом, во взрослой когорте целесообразно именно генетическое тестирование. При этом последовательное исследование отдельных генов является дорогостоящим и времязатратным. В этой связи было актуально секвенирование генетических панелей, включающих множество ассоциированных генов. В качестве генетических зондов в нашей панели в первую очередь рассматривались такие гены, варианты которых уже имели клинические описания у взрослых. Кроме того, были включены гены, которые ассоциировались с ВНМГ у детей, но также с долгосрочным прогнозом выживаемости и с возможным (описанным) мягким течением заболевания, так как предполагалось, что такие больные могут иметь продолжительность жизни, сравнимую с общепопуляционной, и, соответственно, первые симптомы могут проявиться только во взрослом возрасте, когда чаще встречаются провоцирующие факторы: чрезмерные нагрузки, недосыпание, голодание и прием алкоголя.

Необходимо отметить, что с учетом анализа данных литературы (невысокая распространенность ВНМГ; отсутствие при некоторых патологиях четких данных о варианте НДГ (гипо- или гиперинсулинемический)), а также результатов собственных исследований (обнаружение у некоторых пациентов нехарактерных для того или иного заболевания результатов лабораторных исследований), мы посчитали нецелесообразным разделение генетической панели в зависимости от варианта НДГ (гипо- или гиперинсулинемический).

По результатам секвенирования нашей генетической панели в группе 1 в 47% случаев выявлены гетерозиготные варианты, не классифицированные как доброкачественные. Однако для большинства генов нашей панели заболевание описано только при аутосомно-рецессивном наследовании. Исключением являлся случай пациента №1/8 с комбинацией ранее не описанных вариантов гена *ABCC8* с.3455C>A (вероятно патогенный) и с.1943G>A (неопределенного значения).

Как известно, мутации в гене *ABCC8*, наряду с мутациями гена *KCNJ11*, являются наиболее частыми причинами ВГИ, при этом тип наследования может быть аутосомно-доминантным [88]. *ABCC8* кодирует субъединицу АТФ-чувствительных калиевых каналов β-клеток поджелудочной железы — рецептора к сульфонилмочевине (SUR1). Закрывание АТФ-чувствительных калиевых каналов необходимо для глюкозо-стимулированной секреции

инсулина β -клетками, открытие же этих каналов ингибирует секрецию инсулина [89]. Соответственно, активирующие мутации *ABCC8* вызывают развитие диабета MODY, тогда как инактивирующие — ВГИ [90]. Кроме того, в детском возрасте описаны фокальные формы заболевания, которые подразумевают оперативное вмешательство на поджелудочной железе [91].

С учетом клинической картины и лабораторных данных, у пациента №1/8 диагностирован сахарный диабет MODY12 (подтвержден пероральным глюкозотолерантным тестом; гипергликемия в ночные и утренние часы) в сочетании с гипогликемическим синдромом (подтвержден на фоне пробы с голоданием; гипогликемия в основном в дневные и вечерние часы) на фоне ВГИ. При этом мы не исключаем, что один вариант гена у пациента является активирующим, а второй — инактивирующим. До уточнения диагноза проводилась визуализирующая диагностика инсулиномы, в том числе ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE и артериально-стимулированный венозный забор крови, таким образом, фокальные формы заболевания были исключены. На период последнего обследования, в связи с околоцелевыми показателями гликемии на фоне диетотерапии, пациент находился без медикаментозной поддержки.

Также у пациента №1/8, впервые для взрослого возраста, обнаружен вариант гена *ETFA* (вероятно доброкачественный), связанный с глутаровой ацидурией типа 2 (ГА2). С учетом патогенеза заболевания, для которого характерна гипоинсулинемическая гипогликемия, вариант в данном случае мы можем рассматривать как доброкачественный. Однако в литературе мы нашли случай сахарного диабета при ГА2 [92], но обусловленной мутацией *ETFDH* и без гипогликемии.

Обсуждение гетерозиготных вариантов генов, ассоциированных с заболеваниями, наследуемыми по ауто-сомно-рецессивному типу, являются предметом постоянных дискуссий. С одной стороны, данные варианты не могут вызвать развитие соответствующего генетического синдрома, с другой, не исключается доминантно-негативный эффект обнаруженных мутаций, при котором измененные субъединицы белкового комплекса могут нарушать активность белка дикого типа, что часто связано с развитием заболевания с минимальной выраженностью клинических симптомов [93, 94]. Так, описано снижение активности среднепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (MCAD) при гетерозиготном носительстве мутаций в *ACADM* [94]. Развитие заболевания при простых (не компаунд-) гетерозиготных мутациях описано при множественном дефиците ацил-КоА-дегидрогеназы (MADD; ген *ETFDH* [95–97]), дефиците транспортера рибофлавина (ген *SLC52A3* [98]), MCAD [99], фруктоземии [100]. Мы предполагаем, что именно гетерозиготное носительство мутаций может обуславливать «мягкое» течение заболевания, не проявляющегося в детском возрасте. Известным примером является X-сцепленная адренолейкодистрофия, манифестирующая у гетерозиготных носительниц на 4–5-м десятилетии жизни [101]. Однако для подтверждения нашей гипотезы необходимо проведение отдельного исследования.

Кроме того, не исключается, что наличие у одного пациента гетерозиготных мутаций в двух разных генах, регулирующих гомеостаз глюкозы, также может спрово-

цировать развитие заболевания. Так, у пациента №1/16 с гипогликемией, нейропатией и повышением печеночных ферментов в нашем исследовании выявлены гетерозиготные варианты в генах *ACADM/FLAD1* (неопределенного значения и вероятно доброкачественный соответственно), регулирующих окисление жирных кислот. Важно отметить, что вариант в гене *FLAD1* у взрослого пациента с гипогликемией описан впервые.

Особый интерес представляет обнаружение у пациента №1/1 двух генетических вариантов, которые участвуют в регуляции разных видов метаболизма. В частности, не исключается кумулятивный эффект мутаций с.2433+5T>C и с.144+26A>C в генах *AGL* (вовлеченного в регуляцию гликогенолиза) и *HMGCL* (вовлеченного в регуляцию метаболизма кетонов и лейцина) соответственно, приводящий к развитию гипогликемии. Также при анализе лабораторных данных пациента №1/1 обращает на себя внимание меньший уровень бета-гидроксibuтирата по сравнению с другими пациентами с вариантом в гене *AGL* (№1/7 и №1/9). Наиболее вероятно, это обусловлено вариантом гена *HMGCL*, приводящим к нарушению синтеза кетонов, однако не полностью блокирующим его. Все выявленные в нашем исследовании варианты генов *AGL* и *HMGCL* являются либо вероятно доброкачественными, либо неопределенного значения.

Важным вопросом является определение патогенности выявленной мутации, к которому нужно подходить очень взвешенно. Поскольку изучаемые патологии являются орфанными, данные о фенотип-генотипических корреляциях при тех или иных вариантах ограничены. Соответственно, не исключается, что при увеличении числа пациентов и более детальном анализе молекулярно-генетических изменений некоторые «вероятно доброкачественные», «вероятно патогенные» варианты и варианты «неопределенного значения» будут переклассифицированы в «патогенные».

Вместе с тем возможны и обратные тенденции: так, на момент получения результатов генетического тестирования пациента №1/10 в 2020 г. вариант расценивался как «вероятно патогенный», однако на момент подготовки статьи к публикации в 2023 г. его статус изменился на «неопределенного значения». При этом у пациента, помимо гипогликемии, выявлен дефицит карнитина, что дополнительно указывает на наличие предполагаемого генетического диагноза — глутаровой ацидурии типа 2. Пациенту назначено лечение карнитином с положительным эффектом.

При анализе клинко-лабораторных данных других пациентов мы выявили некоторые особенности, требующие дополнительного обсуждения. В частности, наличие гиперинсулинемической гипогликемии у пациента №1/9, в то время как при GSD III описан именно гипоинсулинемический вариант. С другой стороны, в литературе уже описана нетипичная для GSD I гиперинсулинемическая гипогликемия [102]. Как бы то ни было, в данной ситуации нельзя исключить наличие у больного какого-либо дополнительного генетического дефекта, особенно с учетом жалобы пациентки и ее матери на учащение гипогликемических эпизодов на фоне физической нагрузки, характерное для мутаций в гене *SLC16A1*. По нашему мнению, отрицательные результаты могут быть обусловлены

наличием у больных мутаций в некодирующих областях и/или в генах, не включенных в панель. В связи с чем актуален поиск новых генов-кандидатов, а также проведение анализа таргетных генов с помощью полногеномного секвенирования.

Необходимо отметить, что у 53% включенных пациентов группы 1 изменений в исследованных генах не выявлено или они были доброкачественными. При разделении пациентов на подгруппы с гипер- и гипоинсулинемическими вариантами НДГ (пациент №1/14 в связи с неоднозначными результатами из данного анализа исключен) мы определили, что в группе с гипоинсулинемической гипогликемией дефектные гены (не включая доброкачественные варианты) обнаружены в 60% случаев (6 из 10), а в группе с гиперинсулинемической гипогликемией — в 33% случаев (2 из 6). Еще раз подчеркнем, что обнаруженные варианты в подавляющем большинстве случаев сомнительны относительно их клинической значимости и требуют биохимического подтверждения и в рамках настоящего исследования не позволяют диагностировать наличие того или иного типа ВНМГ. Несмотря на значительный прорыв в области визуализирующей и лабораторной диагностики НДГ различного генеза за последние годы, мы все же не можем исключить ложноотрицательные результаты применяемых методов в топической диагностике инсулиномы (в том числе эктопической), в выявлении преднамеренного (артифициального) приема/введения сахароснижающих препаратов или гиперсекреции некоторых гормонов, оказывающих влияние на секрецию инсулина (например, глюкагоноподобный пептид-1). Требуется продолжение научных изысканий в этих направлениях. Также не исключено, что в применяемой панели отсутствуют некоторые, еще не описанные, гены, мутации в которых ответственны за развитие того или иного варианта гипогликемии. Наконец, нельзя исключать возможность физиологического бессимптомного снижения уровня глюкозы у здоровых женщин при длительном голодании, о котором пишут некоторые авторы [86], но что достаточно спорно.

Интересные данные получены при анализе результатов генетического тестирования пациентов из контрольной группы 2.

Не скроем, что выявление патогенной мутации в гене *ABCC8* у пациента №2/1² с генетически подтвержденным синдромом МЭН 1 типа (вариант гена *MEN1* с.1A>G:p.M1V), гиперинсулинемической гипогликемией и наличием множественных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, было для нас неожиданностью. Однако при анализе случая многие особенности стали для нас более понятными. Так, по результатам артериально-стимулированного забора крови из вен поджелудочной железы, ни из одной области органа достоверно подтвердить кратный выброс инсулина не удалось. Кроме того, обращала на себя внимание манифестация симптомов гипогликемии с раннего детства и наличие у пациента гипергликемии³ утром натощак. Учитывая перечислен-

ное, до выявления ВГИ, нами предполагалась мультигормональная опухолевая секреция, влияющая на течение заболевания, что и на текущий момент не исключается. Учитывая множественный характер поражения поджелудочной железы, легкое течение гипогликемического синдрома, от оперативного лечения в настоящее время принято решение воздержаться, эугликемия контролируется диетотерапией.

Но если у пациента №2/1 наличие патогенной мутации в гене *ABCC8* не вызывает сомнений, то у пациента №2/4 получены противоречивые данные. Вариант гена *ABCC8* у пациента №2/4 встречается в популяционной базе данных gnomAD v2.1.1 в гетерозиготном состоянии с частотой 0,002628% и оказывает патогенный эффект на белок согласно компьютерному алгоритму PROVEAN. Таким образом, по совокупности сведений найденный вариант расценивается как патогенный. Однако согласно базе ClinVar, часть сообщений свидетельствует в пользу неопределенной значимости выявленного варианта [105]. Более того, у пациента после хирургического лечения инсулиномы отмечалась полная ремиссия гипогликемического синдрома. К сожалению, из-за отсутствия новых данных о пациенте мы не можем утверждать, есть ли у него гипергликемии или другие признаки ВГИ. Также не следует забывать о наличии фокальных форм данного заболевания [106–112].

Интересные результаты получены у пациента №2/3 с ранее не описанным вариантом неопределенного значения в гене *HNF1A*. Пациенту выполнена дистальная резекция поджелудочной железы с инсулиномой и резекция IV сегмента печени с гепатоцеллюлярной аденомой, наиболее вероятно ассоциированной с мутацией в данном гене [113], как и ВГИ [114]. Как и в случае с пациентом №2/4, у пациента №2/3 после хирургического лечения отмечалась полная ремиссия гипогликемического синдрома, других признаков ВГИ не было.

Каких-либо особенностей у прочих пациентов группы 2 не отмечалось, у всех диагностирована ремиссия гипогликемического синдрома после оперативного лечения.

Мы не встретили в литературе описания случаев инсулиномы и ВГИ. В тоже время наши данные, а именно 3 случая сочетания ВГИ и инсулиномы (один из которых, по нашему мнению, клинически значимый), позволяют сделать смелое предположение о патогенезе инсулиномы как варианте развития ВГИ, а именно как это описано для фокальной формы ВГИ в детском возрасте. Вероятно, из-за воздействия определенных дополнительных генетических факторов или условий окружающей среды заболевание в детском возрасте не манифестирует, а у взрослых диагностируется уже как инсулинома.

В целом, и особенно с учетом данных, полученных в группе 2, можно сделать вывод о том, что распространенность вариантов генов, ассоциированных с ВНМГ (особенно гетерозиготных), в популяции относительно высокая, в связи с чем к интерпретации таких результатов следует подходить скептически и строго соотносить с клинической картиной и семейным анамнезом пациента. Однако выявленные клинически значимые варианты гена *ABCC8* (ВГИ) у пациента из группы с идиопатической НДГ и у пациента из группы с инсулиномой, что составляет

² Случай пациентки описан нами в журнале Genes [103].

³ Важно отметить, что наличие гипергликемии и сахарного диабета (СД) не являлось критерием исключения, так как эти состояния могут сочетаться с гипогликемическим синдромом в рамках различных ВНМГ [92, 104]. В таких случаях мы также применяем термин «НДГ», поскольку развитие гипогликемий у пациентов с ВНМГ в сочетании с СД не ассоциировано с сахароснижающей терапией.

11% случаев в небольшой когорте пациентов с гиперинсулинемической НДГ (n=18), позволяют нам рекомендовать проведение секвенирования таргетной панели, в первую очередь пациентам с идиопатической НДГ.

Клинические описания случаев ВНМГ у взрослых с НДГ, а также системный анализ в мировой литературе, представлены в единичных зарубежных работах [32, 115, 116], тогда как в отечественных источниках есть только в одной публикации (Юкина М.Ю. и соавт., 2018) [40]. В нашем пилотном исследовании проведен анализ результатов секвенирования таргетной генетической панели для диагностики ВНМГ у взрослых пациентов с гипогликемическим синдромом, как с гипопанкреатической, так и с гиперинсулинемическим вариантом. Данная работа — это первый шаг в изучении проблемы ВНМГ у взрослых. В перспективе необходима комбинация исследований как самих ферментов и их метаболитов, так и анализа таргетных генов с помощью полноэкзомного/полногеномного секвенирования, в том числе включая обследование членов семьи пробанда.

Кроме того, почти ежегодно выявляются новые гены, ответственные за те или иные заболевания. Таким образом, доработка панели с включением большего числа генов, которые участвуют в регуляции углеводного обмена, а также углубленное изучение фенотип-генотипических ассоциаций при ВНМГ, по всей видимости, будет актуальным в перспективе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в России проведено исследование, направленное на поиск ВНМГ у взрослых пациентов с НДГ. На основании проведенного анализа литературы нами составлена панель из 30 таргетных генов: *KCNJ11*, *ABCC8*, *GLUD1*, *HADH*, *UCP2*, *HNF4A*, *HNF1A*, *GCK*, *INSR*, *SLC16A1*, *AGL*, *ALDOB*, *FBP1*, *PMM2*, *ALG3*, *PGM1*, *MPI*, *ACADM*, *ETFA*, *ETFB*, *ETFDH*, *FLAD1*, *SLC25A32*, *SLC52A1*, *SLC52A2*, *SLC52A3*, *CPT1A*,

CPT2, *HMGCL*, *DLD*. Выявлены клинически значимые варианты гена *ABCC8* (ВГИ) как в группе пациентов с идиопатической НДГ, так и в группе пациентов с инсулиномой (8%, 95% ДИ (0%; 38%) и 6%, 95% ДИ (0%; 29%) соответственно).

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают возможность выявления ВНМГ во взрослом возрасте и свидетельствуют в пользу внедрения генетического тестирования в алгоритм диагностики НДГ, а также подтверждают необходимость углубленного изучения фенотип-генотипических особенностей ВНМГ у взрослых, в том числе фокальных форм ВГИ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена за счет средств НИР 123021300096-3 «Новые генетические предикторы (варианты) опухолевых и неопухолевых эндокринных заболеваний у взрослых, определяемые методом полноэкзомного секвенирования, в том числе в ядерных семьях» (2023-2025 гг.).

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

Участие авторов. Юкина М.Ю. — анализ литературных данных; разработка концепции и дизайна исследования; проведение обследования пациентов; сбор материала; участие в проведении лабораторных исследований; получение, анализ и интерпретация результатов; написание статьи; Трошина Е.А. — помощь в разработке концепции и дизайна исследования; внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; одобрение финальной версии рукописи; Нуралиева Н.Ф. — помощь в сборе материала; подготовка статьи к публикации; Попов С.В. — проведение генетического исследования пациентам; Мокрышева Н.Г. — утверждение концепции исследования и финального текста статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Nirantharakumar K, Marshall T, Hodson J, et al. Hypoglycemia in Non-Diabetic In-Patients: Clinical or Criminal? Sesti G, ed. *PLoS One*. 2012;7(7):e40384. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040384>
2. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., и др. Гипогликемический синдром (инсулинома): патогенез, этиология, лабораторная диагностика. Обзор литературы (часть 1) // *Проблемы эндокринологии*. — 2017. — Т. 63. — №4. — С. 245-256
3. Меликян М.А., Губаева Д.Н., Болмасова А.В., и др. Диагностика и лечение врожденного гиперинсулинизма у детей. Клинические рекомендации. Москва, 2021
4. McGlacken-Byrne SM, Mohammad JK, Conlon N, et al. Clinical and genetic heterogeneity of HNF4A/HNF1A mutations in a multicentre paediatric cohort with hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Eur J Endocrinol*. 2022;186(4):417-427. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0897>
5. Casertano A, Rossi A, Fecarotta S, et al. An Overview of Hypoglycemia in Children Including a Comprehensive Practical Diagnostic Flowchart for Clinical Use. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.684011>
6. Yau D, Colclough K, Natarajan A, et al. European Journal of Medical Genetics Congenital hyperinsulinism due to mutations in HNF1A. *Eur J Med Genet*. 2020;63(6):103928. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmg.2020.103928>
7. Pinney SE, MacMullen C, Becker S, et al. Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutations. *J Clin Invest*. 2008;118(8):2877-86. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI35414>
8. Kapoor RR, Flanagan SE, James CT, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia and diabetes mellitus due to dominant ABCC8/KCNJ11 mutations. *Diabetologia*. 2011;54(10):2575-83. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2207-4>
9. Gutgold A, Gross DJ, Glaser B, Szalat A. Diagnosis of ABCC8 Congenital Hyperinsulinism of Infancy in a 20-Year-Old Man Evaluated for Factitious Hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):345-349. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3254>
10. Challis BG, Harris J, Sleight A, et al. Familial adult onset hyperinsulinism due to an activating glucokinase mutation: Implications for pharmacological glucokinase activation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(6):855-861. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12517>
11. Tran C, Konstantopoulou V, Mecija M, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia: think of hyperinsulinism/hyperammonemia (HI/HA) syndrome caused by mutations in the GLUD1 gene. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(7-8):873-6. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0441>
12. Babiker O, Flanagan SE, Ellard S, et al. Protein-induced hyperinsulinaemic hypoglycaemia due to a homozygous HADH mutation in three siblings of a Saudi family. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(9-10):1073-7. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0033>

13. Ferrara CT, Boodhansingh KE, Paradies E, et al. Novel Hypoglycemia Phenotype in Congenital Hyperinsulinism Due to Dominant Mutations of Uncoupling Protein 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):942–949. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3164>
14. Kuroda Y, Iwahashi H, Mineo I, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome associated with mutations in the human insulin receptor gene: report of two cases. *Endocr J.* 2015;62(4):353–362. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ14-0547>
15. Otonkoski T, Kaminen N, Ustinov J, et al. Physical exercise-induced hyperinsulinemic hypoglycemia is an autosomal-dominant trait characterized by abnormal pyruvate-induced insulin release. *Diabetes.* 2003;52(1):199–204. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.199>
16. Kapoor RR, Locke J, Colclough K, et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia and maturity-onset diabetes of the young due to heterozygous HNF4A mutations. *Diabetes.* 2008;57(6):1659–63. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-1657>
17. Stanescu DE, Hughes N, Kaplan B, et al. Novel presentations of congenital hyperinsulinism due to mutations in the MODY genes: HNF1A and HNF4A. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):E2026–30. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1356>
18. Schoser B, Gläser D, Müller-Höcker J. Clinicopathological analysis of the homozygous p.W1327X AGL mutation in glycogen storage disease type 3. *Am J Med Genet Part A.* 2008;146(22):2911–2915. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32529>
19. Feillet F, Steinmann G, Vianey-Saban C, et al. Adult presentation of MCAD deficiency revealed by coma and severe arrhythmias. *Intensive Care Med.* 2003; 29:1594–1597. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1871-3>
20. Grünert SC. Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:117. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0117-5>
21. Ryder B, Tolomeo M, Nochi Z, et al. A Novel Truncating FLAD1 Variant, Causing Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (MADD) in an 8-Year-Old Boy. *JIMD Rep.* 2019;45:37–44. doi: https://doi.org/10.1007/8904_2018_139
22. Al Shamsi B, Al Murshedi F, Al Habsi A, Al-Thihli K. Hypoketotic hypoglycemia without neuromuscular complications in patients with SLC25A32 deficiency. *Eur J Hum Genet.* 2022;30(8):976–979. doi: <https://doi.org/10.1038/s41431-021-00995-7>
23. Ho G, Yonezawa A, Masuda S, Inui K, et al. Maternal riboflavin deficiency, resulting in transient neonatal-onset glutaric aciduria Type 2, is caused by a microdeletion in the riboflavin transporter gene GPR172B. *Hum Mutat.* 2011;32(1):E1976–84. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.21399>
24. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SLC52A1>
25. <https://clinvarminer.genetics.utah.edu/variants-by-mondo-condition/20678/gene/SLC52A2>
26. Yoshimatsu H, Yonezawa A, Yamanishi K, et al. Disruption of Slc52a3 gene causes neonatal lethality with riboflavin deficiency in mice. *Sci Rep.* 2016;6:27557. doi: <https://doi.org/10.1038/srep27557>
27. Bischof F, Nägele T, Wanders RJA, Trefz FK, Melms A. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency in an adult with leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2004;56(5):727–730. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.20280>
28. Morales-alvarez MC, Ricardo-silgado ML, Lemus HN, et al. Fructosuria and recurrent hypoglycemia in a patient with a novel c. 1693T > A variant in the 3' untranslated region of the aldolase B gene. *SAGE Open Medical Case Reports.* 2019;7:1–5. doi: <https://doi.org/10.1177/2050313X18823098>
29. Yasawy MI, Folsch UR, Schmidt WE, Schwend M. Adult hereditary fructose intolerance. *World J Gastroenterol.* 2009;15(19):2412–2413
30. Collins SA, Hildes-Ripstein GE, Thompson JR, et al. Neonatal hypoglycemia and the CPT1A P479L variant in term newborns: A retrospective cohort study of Inuit newborns from Kivalliq Nunavut. *Paediatr Child Health.* 2020;26(4):218–227. doi: <https://doi.org/10.1093/pch/pxaa039>
31. Deutsch M, Vassilopoulos D, Sevastos N, Papadimitriou A. Severe rhabdomyolysis with hypoglycemia in an adult patient with carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *European Journal of Internal Medicine.* 2008;19:289–291. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2007.04.025>
32. Douillard C, Mention K, Dobbelaere D, Wemeau J-L, et al. Hypoglycaemia related to inherited metabolic diseases in adults. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):26. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-26>
33. Lu JR, Wang C, Shao LP. A Chinese Adult Patient with Fructose 1,6-bisphosphatase Deficiency. *Chin Med J.* 2017;130:2009–10. doi: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.211890>
34. Sparks SE, Krasnewich DM, PMM2-CDG (CDGla). In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al, eds. GeneReviews [Internet]. Seattle: University of Washington, 1993–2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1110/>
35. de la Morena-Barrio ME, Wypasek E, Owczarek D, et al. MPI-CDG with transient hypoglycosylation and antithrombin deficiency. *Haematologica.* 2019;104(2):e79–e82. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.211326>
36. Sun L, Eklund EA, Chung WK, et al. Congenital disorder of glycosylation id presenting with hyperinsulinemic hypoglycemia and islet cell hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4371–5. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0250>
37. Tegtmeyer LC, Rust S, van Scherpenzeel M, et al. Multiple Phenotypes in Phosphoglucomutase 1 Deficiency. *N Engl J Med.* 2014;370(6):533–542. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1206605>
38. Voermans NC, Preisler N, Madsen KL, et al. PGM1 deficiency: Substrate use during exercise and effect of treatment with galactose. *Neuromuscul Disord.* 2017;27(4):370–376. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.01.014>
39. Alfarsi A, Alfadhel M, Alameer S, et al. The phenotypic spectrum of dihydrolipoamide dehydrogenase deficiency in Saudi Arabia. *Mol Genet Metab Rep.* 2021;29:100817. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmgmr.2021.100817>
40. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., и др. Генетически детерминированные причины гипогликемического синдрома у взрослых пациентов без сахарного диабета // *Медицинский совет.* — 2018. — Т. 4. — С. 66–73. doi: <https://doi.org/10.21518/2079>
41. Zamanfar D, Abbas S, Morteza H. A case of 3-hydroxy-3-methyl glutaric CoA lyase deficiency in north of Iran descent. *International journal of Medical Investigation.* 2014;3:140–142
42. Orphanet: the portal for rare diseases and orphan drugs [Internet]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=469
43. OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Available from: <https://www.omim.org/>
44. Genetics Home Reference. Carnitine palmitoyltransferase I deficiency. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/carnitine-palmitoyltransferase-i-deficiency>
45. Wajner M, Amaral AU. Mitochondrial dysfunction in fatty acid oxidation disorders: insights from human and animal studies. *Biosci. Rep.* 2016;36:e00281. doi: <https://doi.org/10.1042/BSR20150240>
46. Donato SD, Taroni F. Disorders of Lipid Metabolism. In: Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (Fifth Edition), Rosenberg RN, Pascual JM, eds. Academic Press. 2015
47. Deschauer M, Vivo DD. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Neurology Medlink.* 2017. Available from: https://www.medlink.com/article/carnitine_palmitoyltransferase_ii_deficiency
48. Mayorandan S, Meyer U, Hartmann H, Das AM. Glycogen storage disease type III: modified Atkins diet improves myopathy. Mayorandan et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2014;9:196. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0196-3>
49. Zimmermann A, Rossmann H, Bucerzan S, Grigorescu-Sido P. A Novel Nonsense Mutation of the AGL Gene in a Romanian Patient with Glycogen Storage Disease Type IIIa. *Case Reports in Genetics.* 2016;2016:8154910. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/8154910>
50. Angelini C. Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. In: Genetic Neuromuscular Disorders: A Case-Based Approach. 2014. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-07500-6_63
51. PhenoDis. Available from: <http://mips.helmholtz-muenchen.de/pheno/disease/show/3416>
52. Puisac B, Arnedo M, Concepcion M, et al. HMG–CoA Lyase Deficiency. In: *Advances in the Study of Genetic Disorders.* 2011. doi: <https://doi.org/10.5772/20252>
53. Yalcınkaya C, Dinc,er A, Gu'ndu'z E, et al. MRI and MRS in HMG–CoA lyase deficiency. *Pediatr Neurol.* 1999;20:375–380
54. Hegde VS, Sharman T. Hereditary Fructose Intolerance. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2020 Jan– Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559102/#article-22816.s1>
55. Acidurias O, Disorders UC. Inherited Metabolic Disorders and Stroke Part 2. *NEUROLOGICAL REVIEW.* 2010;67(2):148–153

56. Dernoncourt A, Bouchereau J, Acquaviva-Bourdain C, et al. Myogenic Disease and Metabolic Acidosis: Consider Multiple Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. *Case Reports in Critical Care*. 2019;2019:1598213. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/1598213>
57. Naher N, Ln N, Sultana S, Matin A, Mhij F. Carnitine Palmitoyl Transferase Type 1 Deficiency in Fatty acid oxidation disorder: A Case report. *J Shaheed Suhrawardy Med Coll*. 2014;6(1):38-40
58. Fontaine M, Briand G, Largilliere C, et al. Metabolic studies in a patient with severe carnitine palmitoyltransferase type II deficiency. *Clinica Chimica Acta*. 1998;273:161-170
59. Bennett MJ, Santani AB. Carnitine Palmitoyltransferase 1A Deficiency. In: GeneReviews® [Internet]. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020
60. Sakakibara A, Hashimoto Y, Kawakita R, et al. Diagnosis of congenital hyperinsulinism: Biochemical profiles during hypoglycemia. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(2):259-264. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12548>
61. Genetics Home Reference. Congenital hyperinsulinism. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/congenital-hyperinsulinism#:~:text=Congenital%20hyperinsulinism%20affects%20approximately%201,to%201%20in%202%2C500%20newborns>
62. Genetics Home Reference. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/carnitine-palmitoyltransferase-ii-deficiency#inheritance>
63. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med*. 2010;12(7):446-463. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181e655b6>
64. Matern D, Rinaldo P. Medium-Chain AcylCoenzyme A Dehydrogenase Deficiency. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al, eds. GeneReviews [Internet]. Seattle: University of Washington, 1993-2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1424/>
65. Orphanet: the portal for rare diseases and orphan drugs [Internet]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=26791
66. Udhayabanu T, Manole A, Rajeshwari M, et al. Riboflavin Responsive Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *J Clin Med*. 2017;6(5):52. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm6050052>
67. Schiff M, Veauville-Merlié A, Su CH, et al. SLC25A32 Mutations and Riboflavin-Responsive Exercise Intolerance. *N Engl J Med*. 2016;374(8):795-797. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1513610>
68. Izumi R, Suzuki N, Nagata M, et al. A Case of Late Onset Riboflavin-responsive Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency Manifesting as Recurrent Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure. *Intern Med*. 2011;50(21):2663-2668. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.50.5172>
69. Hacıhamdioğlu B, Özgürhan G, Çaran B, Meydan-Aksanli E, Keskin E. Glycogen storage disease type 0 due to a novel frameshift mutation in glycogen synthase 2 (GYS2) gene in a child presenting with fasting hypoglycemia and postprandial hyperglycemia. *Türk J Pediatr*. 2018;60(5):581-583. doi: <https://doi.org/10.24953/turkjped.2018.05.018>
70. Aydemir Y, Gürakan F, Temizel İNS, et al. Evaluation of central nervous system in patients with glycogen storage disease type 1a. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2016;52:12-18.
71. Orphanet: the portal for rare diseases and orphan drugs [Internet]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&Expert=20
72. Morris AAM. Disorders of Ketogenesis and Ketolysis. In: *Inborn Metabolic Diseases*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012:217-222. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-642-15720-2_14
73. Kishnani PS, Chen YT. Defects in Metabolism of Carbohydrates. In: Kliegman R, Stanton B, Geme StJ, Schor N. *Nelson Textbook Of Pediatrics*. 20th Edition. Elsevier. 2015:715-737
74. Baker P, Ayres L, Gaughan S, Weisfeld-Adams J. Hereditary Fructose Intolerance. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al, eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle: University of Washington, 1993-2017
75. Меликян М.А., Карева М.А. Врожденный гиперинсулинизм: Пособие для врачей. — М.: Практика, 2015. — 24с.
76. Меликян М.А. Врожденный гиперинсулинизм // *Проблемы эндокринологии*. — 2010. — Т. 56. — №6. — С. 41-47. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201056641-47>
77. Gilis-Januszewska A, Piątkowski J, Skalniak A, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycaemia in adults—a spotlight on its genetics. *Endokrynol Pol*. 2015;66(4):344-54. doi: <https://doi.org/10.5603/EP.2015.0044>
78. Banerjee I, Salomon-Estebanez M, Shah P, et al. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. *Diabet Med*. 2019;36(1):9-21. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13823>
79. Petraitienė I, Barauskas G, Gulbinas A, et al. Congenital hyperinsulinism. *Medicina (Kaunas)*. 2014;50(3):190-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medic.2014.08.006>
80. Тихонович Ю.В., Петрайкина Е.Е., Рыбкина И.Г., и др. Дефицит фруктозо-1,6-бисфосфатазы: описание первого генетически подтвержденного случая в России // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2015. — Т. 94. — №1. — С. 96-99
81. Altassan R, Radenkovic S, Edmondson AC, et al. International consensus guidelines for phosphoglucomutase 1 deficiency (PGM1-CDG): Diagnosis, follow-up, and management. *J Inher Metab Dis*. 2021;44(1):148-163. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12286>
82. Loewenthal N, Haim A, Parvari R, Hershkowitz E. Phosphoglucomutase-1 deficiency: Intrafamilial clinical variability and common secondary adrenal insufficiency. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(12):3139-43. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37294>
83. Quinonez SC, Thoene JG. Dihydrolipoamide Dehydrogenase Deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022
84. Orphanet: the portal for rare diseases and orphan drugs [Internet]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=EN&data_id=5520&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=DIHYDROLIPOAMIDE-DEHYDROGENASE-DEFICIENCY&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Pyruvate-dehydrogenase-E3-deficiency&title=Pyruvate%20dehydrogenase%20E3%20deficiency&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=EN&data_id=5520&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=DIHYDROLIPOAMIDE-DEHYDROGENASE-DEFICIENCY&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Pyruvate-dehydrogenase-E3-deficiency&title=Pyruvate%20dehydrogenase%20E3%20deficiency&search=Disease_Search_Simple)
85. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. Dihydrolipoamide Dehydrogenase Deficiency. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024
86. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):709-728. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1410>
87. Ponzi E, Maiorana A, Lepri FR, et al. Persistent Hypoglycemia in Children: Targeted Gene Panel Improves the Diagnosis of Hypoglycemia Due to Inborn Errors of Metabolism. *J Pediatr*. 2018;202:272-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.06.050>
88. Yan F-F, Lin Y-W, MacMullen C, Ganguly A, et al. Congenital hyperinsulinism associated ABCC8 mutations that cause defective trafficking of ATP-sensitive K⁺ channels: identification and rescue. *Diabetes*. 2007;56(9):2339-48. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-0150>
89. Овсянникова А.К., Рымар О.Д., Шахтштейндер Е.В., и др. Сахарный диабет, связанный с мутацией гена ABCC8 (MODY 12): особенности клинического течения и терапии // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №1. — С. 88-94. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9600>
90. Li M, Han X, Ji L. Clinical and Genetic Characteristics of ABCC8 Nonneonatal Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *J Diabetes Res*. 2021;2021:9479268. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/9479268>
91. Меликян М.А., Петрайкина Е.Е., Фомина В.Л., и др. Врожденный гиперинсулинизм: диагностика и лечение // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2011. — Т. 90. — №1. — С. 59-65
92. Goh LL, Lee Y, Tan ES, et al. Patient with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency disease and ETFDH mutations benefits from riboflavin therapy: a case report. *BMC Medical Genomics*. 2018;11:37
93. Bergendahl LT, Gerasimavicius L, Miles J, et al. The role of protein complexes in human genetic disease. *Protein Sci*. 2019;28(8):1400-1411. doi: <https://doi.org/10.1002/pro.3667>
94. Zschocke J, Schulze A, Lindner M, et al. Molecular and functional characterisation of mild MCAD deficiency. *Hum Genet*. 2001;108(5):404-8. doi: <https://doi.org/10.1007/s004390100501>
95. Merritt JL, Gallagher RC. Inborn Errors of Carbohydrate, Ammonia, Amino Acid, and Organic Acid Metabolism. In: *Avery's Diseases of the Newborn* (Tenth Edition). Gleason C, Juul S, authors. 2018
96. Zhu M, Zhu X, Qi X, et al. Riboflavin-responsive multiple Acyl-CoA dehydrogenation deficiency in 13 cases, and a literature review in mainland Chinese patients. *J Hum Genet*. 2014;59(5):256-61. doi: <https://doi.org/10.1038/jhg.2014.10>

97. Béhin A, Acquaviva-Bourdain C, Souvannanorath S, et al. Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) as a cause of late-onset treatable metabolic disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(3):231-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.11.008>
98. Carreau C, Lenglet T, Mosnier I, et al. A juvenile ALS-like phenotype dramatically improved after high-dose riboflavin treatment. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(2):250-253. doi: <https://doi.org/10.1002/acn3.50977>
99. Andresen BS, Dobrowolski SF, O'Reilly L, et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) mutations identified by MS/MS-based prospective screening of newborns differ from those observed in patients with clinical symptoms: identification and characterization of a new, prevalent mutation that results in mild MCAD deficiency. *Am J Hum Genet*. 2001;68(6):1408-18. doi: <https://doi.org/10.1086/320602>
100. Santer R, Rischewski J, von Weihe M, et al. The spectrum of aldolase B (ALDOB) mutations and the prevalence of hereditary fructose intolerance in Central Europe. *Hum Mutat*. 2005;25(6):594. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.9343>
101. Новиков П.В., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Воинова В.Ю. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению X-сцепленной адренолейкодистрофии. 2013
102. Christesen H, Nielsen RG, Lund AM, et al. Extreme Hypercalcaemia: Watch for Glycogen Storage Disease Type 1a with Hyperinsulinism. *ESPE Abstracts*. 2019;92:P3-29
103. Yukina M, Solodovnikova E, Popov S, et al. Clinical Case Report of Non-Diabetic Hypoglycemia Due to a Combination of Germline Mutations in the MEN1 and ABCC8 Genes. *Genes*. 2023;14:1952. doi: <https://doi.org/10.3390/genes14101952>
104. Cohn A, Ohri A. Diabetes mellitus in a patient with glycogen storage disease type 1a: a case report. *J Med Case Rep*. 2017;11:319
105. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/196880/?o-q=rs151344624&m=NM_000352.6\(ABCC8\):c.4160_4162del%20\(p.Phe1387del](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/196880/?o-q=rs151344624&m=NM_000352.6(ABCC8):c.4160_4162del%20(p.Phe1387del)
106. Shyng SL, Ferrigni T, Shepard JB, et al. Functional analyses of novel mutations in the sulfonylurea receptor 1 associated with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Diabetes*. 1998;47(7):1145-51. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.7.1145>
107. Glaser B, Blech I, Krakinovsky Y, et al. ABCC8 mutation allele frequency in the Ashkenazi Jewish population and risk of focal hyperinsulinemic hypoglycemia. *Genet Med*. 2011;13(10):891-4. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31821fea33>
108. Nestorowicz A, Glaser B, Wilson BA, et al. Genetic heterogeneity in familial hyperinsulinism. *Hum Mol Genet*. 1998;7(7):1119-28. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/7.7.1119>
109. Dekel B, Lubin D, Modan-Moses D, et al. Compound heterozygosity for the common sulfonylurea receptor mutations can cause mild diazoxide-sensitive hyperinsulinism. *Clin Pediatr (Phila)*. 2002;41(3):183-6. doi: <https://doi.org/10.1177/000992280204100310>
110. Cartier EA, Conti LR, Vandenberg CA, Shyng SL. Defective trafficking and function of KATP channels caused by a sulfonylurea receptor 1 mutation associated with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(5):2882-7. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.051499698>
111. Glaser B, Furth J, Stanley CA, et al. Intragenic single nucleotide polymorphism haplotype analysis of SUR1 mutations in familial hyperinsulinism. *Hum Mutat*. 1999;14(1):23-9. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1999\)14:1<23::AID-HUMU3>3.0.CO;2-#](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1999)14:1<23::AID-HUMU3>3.0.CO;2-#)
112. Nestorowicz A, Wilson BA, Schoor KP, et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene are associated with familial hyperinsulinism in Ashkenazi Jews. *Hum Mol Genet*. 1996;5(11):1813-22. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/5.11.1813>
113. Jeannot E, Lacape G, Gin H, et al. Double heterozygous germline HNF1A mutations in a patient with liver adenomatosis. *Diabetes Care*. 2012;35(5):e35. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0030>
114. Tung JY-I, Boodhansingh K, Stanley CA, De León DD. Clinical heterogeneity of hyperinsulinism due to HNF1A and HNF4A mutations. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(5):910-916. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12655>
115. Douillard C, Jannin A, Vantyghe M-C. Rare causes of hypoglycemia in adults. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020;81(2-3):110-117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jando.2020.04.003>
116. Vantyghe M-C, Mention C, Dobbelaere D, Douillard C. Hypoglycemia and endocrine effects of adults' inborn errors of metabolism. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2009;70(1):25-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jando.2008.12.007>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

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

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

Попов Сергей Владимирович, к.б.н. [Sergey V. Popov, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1172-3557>; e-mail: popov.sergei@endocrincentr.ru

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Нуралиева Н.Ф., Попов С.В., Мокрышева Н.Г. Врожденные нарушения метаболизма глюкозы у взрослых с недиабетической гипогликемией // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №2. — С. 136-150. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13052>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yukina MYu, Troshina EA, Nuralieva NF, Popov SV, Mokrysheva NG. Congenital disorders of glucose metabolism in adults with nondiabetic hypoglycemia. *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):136-150. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13052>

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА D В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ



© Е.А. Пигарова^{1*}, В.С. Глазьева², А.А. Поваляева¹, Л.К. Дзеранова¹, И.М. Беловалова¹, И.И. Дедов¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

Цель. Целью данного исследования стал анализ особенностей ведения, диагностики и лечения пациентов с дефицитом/недостаточностью витамина D эндокринологами в регионах методом социологического опроса.

Материалы и методы. Было проведено одномоментное социологическое неконтролируемое исследование. Для реализации данной работы применялась специально разработанная на базе платформы Google forms онлайн-анкета «Анкетирование врачей по витамину D». Исследование проведено в январе 2021 г.

Полученные данные вносились в электронную базу в программе MS Excel. Статистическую обработку выполняли в программе IBM SPSS Statistics 25.

Результаты. В опросе приняли участие 707 врачей из 86 субъектов РФ. Опрос продемонстрировал, что не все врачи строго придерживаются Клинических рекомендаций: отмечено неоправданно широкое назначение анализа на 25(OH)D в крови (58,5%); отсутствие учета клинической ситуации при выборе дозы препарата респондентами (99,2%); назначение активных метаболитов и/или аналогов витамина D для коррекции низких уровней 25(OH)D в крови (14,7%). При этом основные пожелания по доработке Клинических рекомендаций были связаны с недостатком иллюстративного материала (21,1%), расширением раздела с информацией для пациентов (20,7%), недостаточным охватом вопросов, возникающих в ходе клинической практики (14,6%). Также выявлены ограниченные возможности лабораторной диагностики статуса витамина D у пациентов в Российской Федерации: опрос показал, что 9,2% респондентов имеют возможность определения концентрации 1,25(OH)2D, и лишь 1,4% респондентов могут назначить анализ на 24,25(OH)2D. 8,3% участников не уточнили, какие анализы для оценки статуса витамина D им доступны для назначения. С токсичностью витамина D встречались 25% опрошенных врачей. Среди основных причин случаев токсичности витамина D — прием повышенной дозировки колекальциферола самостоятельно пациентом (62%) или при назначении врачом (40%), прием активных метаболитов и/или аналогов витамина D (21%), неправильная дозировка препаратов колекальциферола, указанная производителем (18%), и дефекты CYP24A1 (13%), гранулематозные и лимфопролиферативные заболевания (11,5%).

Заключение. Действующие в настоящее время Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов «Дефицит витамина D у взрослых» в целом эффективны и широко используются врачами-клиницистами, но при этом не вполне отвечают запросам специалистов. Наблюдаемые в клинической практике случаи токсичности витамина D были преимущественно ассоциированы с некорректным приемом препаратов витамина D. Выявленная высокая частота случаев токсичности витамина D в реальной клинической практике требует дополнительного освещения данного вопроса при обновлении клинических рекомендаций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витамин D; дефицит витамина D; токсичность витамина D; эпидемиология.

FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH VITAMIN D DEFICIENCY IN REAL CLINICAL PRACTICE

© Ekaterina A. Pigarova^{1*}, Valentina S. Glazieva², Alexandra A. Povaliaeva¹, Larisa K. Dzeranova¹, Irina M. Belovalova¹, Ivan I. Dedov¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Moscow State University, Faculty of Medicine, Moscow, Russia

AIM: The purpose of this study was to analyze the characteristics of management, diagnosis and treatment of patients with vitamin D deficiency/ by endocrinologists in the regions of Russian Federation using a sociological survey.

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional sociological uncontrolled study was carried out. To implement this work, we used an online questionnaire "Questioning doctors on vitamin D" specially developed on the basis of the Google forms platform. The study was conducted in January 2021.

All the data obtained were entered into an electronic database in MS Excel. Statistical processing was performed using the IBM SPSS Statistics 25 software.

RESULTS: The survey involved 707 physicians from 86 regions of the Russian Federation. Our study revealed that not all doctors strictly adhere to clinical recommendations in patient management. Issues identified include unjustifiably widespread

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ordering of 25(OH)D blood tests (58.5%), lack of consideration for individual patient characteristics and clinical situations in dose selection (99.2%) and prescription of active metabolite or analogs of vitamin D to correct low 25(OH)D levels in blood (14.7%). Furthermore, recommendations for improving clinical guidelines focused on the lack of illustrative material (21.1%), expanding patient information sections (20.7%), and insufficient coverage of issues arising in clinical practice (14.6%). Our study also highlighted limited capabilities of laboratory diagnostics for assessing vitamin D status in patients in Russia. The survey revealed that only 9.2% of respondents have the ability to measure 1,25(OH)₂D concentrations, and only 1.4% can order tests for 24,25(OH)₂D. About 8.3% of participants did not specify which tests for assessing vitamin D status are available for prescription. Technical enhancement of laboratories and the inclusion of all recommended laboratory study requirements in the compulsory health insurance system could address this.

Regarding vitamin D toxicity, 25% of surveyed doctors encountered it. Main causes included self-administration of elevated doses of cholecalciferol by patients (62%) or prescribed by physicians (40%), the use of active metabolites or analogs of vitamin D (21%), incorrect dosing of cholecalciferol preparations as indicated by the manufacturer (18%), and defects in CYP24A1 (13%). Rare causes included granulomatous and lymphoproliferative diseases (11.5%).

CONCLUSION: The current clinical guidelines of the Russian Association of Endocrinologists for «Vitamin D Deficiency in Adults» are generally effective and widely used by clinicians. However, they do not entirely meet the needs of specialists and require refinement in terms of improving structure and clarity of presentation, expanding illustrative material, and justifying the frequency of laboratory diagnostics. Cases of vitamin D toxicity observed in clinical practice were predominantly associated with incorrect administration of vitamin D supplements. The identified high frequency of vitamin D toxicity in real clinical practice necessitates additional attention to this issue during the update of clinical recommendations.

KEYWORDS: vitamin D; vitamin D deficiency; epidemiology.

ВВЕДЕНИЕ

Основная функция витамина D заключается в регуляции метаболизма костной ткани путем поддержания внутриклеточного и внеклеточного гомеостаза кальция и фосфора. Дефицит витамина D способствует снижению минерализации и увеличению резорбции кости, а следовательно, приводит к развитию остеопении и потере костной ткани. Дефицит витамина D проявляется в раннем детском возрасте (4–12 месяцев) клиническими и радиологическими симптомами рахита и гипокальциемии [1]. Алиментарный рахит является фактором риска возникновения переломов и может приводить к разрушению зубов. Во взрослом возрасте дефицит витамина D проявляется проксимальной мышечной слабостью, а также может приводить к остеопении и являться фактором риска остеопороза [2, 3].

Рецептор к витамину D (VDR) экспрессируется во многих тканях и органах, что указывает на то, что роль витамина D, вероятно, не ограничивается только регуляцией кальций-фосфорного обмена. Множество исследований доказывают существование ряда «неклассических эффектов» витамина D. Так, он участвует во многих физиологических процессах организма, включая нервно-мышечную проводимость, иммунитет и воспаление. На внутриклеточном уровне витамин D оказывает влияние на экспрессию многих генов, участвующих в пролиферации, дифференцировке и апоптозе. Было доказано, что кальцитриол напрямую и косвенно регулирует активность более 200 генов, тем самым влияя на различные физиологические процессы [2, 4].

Дефицит витамина D представляет собой проблему мирового масштаба. В исследовании распространенности дефицита и недостаточности витамина D среди населения, проживающего в различных регионах Российской Федерации, 84,3% обследованных участников имели сниженные концентрации витамина D в сыворотке крови различной степени выраженности, причем распространенность не зависела от географического расположения места проживания [5, 6].

Крупномасштабное исследование, проводившееся в Польше, также продемонстрировало, что большинство жителей имело сниженный уровень 25(OH)D в крови: 9% обследованных лиц имели адекватные уровни 25(OH)D, в то время как у 91% показатели были ниже нормы [7].

На сегодняшний день нижние пороговые значения концентрации витамина D все еще вызывают много споров, однако мнения большинства экспертных групп сходятся на том, что уровни для всех возрастов ниже 12 нг/мл (30 нмоль/л) являются недостаточными и уровни выше 30 нг/мл (75 нмоль/л) — достаточными [8]. Во многих рекомендациях Европейских стран (Финляндия, Норвегия, Швеция) адекватной концентрацией считаются значения выше 20 нг/мл (50 нмоль/л) как «потребность в витамине D почти всех нормальных здоровых людей»; при этом за основу берутся классические костные эффекты витамина D [9]. Пороговый уровень 50 нмоль/л рекомендован Институтом медицины (ИОМ, США) в «Рекомендациях по потреблению витамина D с пищей» [10]. В клинических рекомендациях Эндокринологического общества 2011 г. дефицит витамина D определяется как 25(OH)D ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л), а недостаточность витамина D — как 25(OH)D 21–29 нг/мл (50–75 нмоль/л) [11]. В Клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика», опубликованных в 2016 году, адекватными значениями считаются его концентрации в диапазоне 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л), но целевыми для поддержания у пациентов — 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л) [12].

Клинические рекомендации РАЭ и большинства других стран не регламентируют частоту лабораторного контроля при восполнении дефицита витамина D. Российские эксперты рекомендуют скрининг концентрации 25(OH)D в крови только пациентам групп риска его дефицита, при выявлении дефицита или недостаточности их лечение с контролем его эффективности после фазы насыщения, контроль поддержания целевых значений — 2 раза в год. Согласно итальянским клиническим рекомендациям,

у пациентов в группе риска тестирование следует проводить через 8–12 недель при стойком уровне 25(ОН)D ниже 30 нг/мл (75 нмоль/л). При отсутствии неблагоприятных факторов повторный анализ стоит проводить не чаще, чем через 6 месяцев регулярной терапии [13].

Таким образом, одной из ключевых проблем низкой эффективности терапии является отсутствие четких показателей нижних границ уровня витамина D, установленных сроков сдачи анализов и нормирования доз в терапии, в том числе для групп риска.

Одним из способов решения данной проблемы является обобщение практического опыта врачебного сообщества, что стало основной задачей данного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования стало проведение анализа особенностей ведения, диагностики и лечения пациентов с недостаточностью витамина D эндокринологами в регионах методом социологического опроса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одномоментное социологическое неконтролируемое исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в виде анкетирования врачей с использованием созданной на платформе Google forms онлайн-анкеты «Анкетирование врачей по витамину D» (ссылка на анкету — https://docs.google.com/forms/d/1BDqmmveUxLNigQyo0NYplSfdsHPElpwLLF_6nc3TVxg/edit). Анкета состояла из 12 вопросов, характеризующих респондентов, и 29 тематических, содержащих преимущественно закрытые варианты ответов с возможностью в 7 из них дать собственный ответ. Всего было получено 707 заполненных анкет в период с января по февраль 2021 г. Все полученные данные вносили в электронную базу данных в программе MS Excel. Статистическая обработка выполнялась в программе IBM SPSS Statistics 25 с применением методов описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В опросе приняли участие 707 врачей из 86 субъектов РФ. Исследуемая группа представлена врачами, проживающими во всех регионах страны. Наибольшее количество респондентов на момент опроса проживало в Центральном федеральном округе (41,5%), а именно в его крупных городах — в Москве (24,9%) и Санкт-Петербурге (7,6%). Среди респондентов 80% составляли врачи-эндокринологи.

Особенности причин инициации лабораторной диагностики дефицита витамина D

Наиболее важными функциями витамина D в своей клинической практике врачи расценили профилактику остеопороза (17,7%), комплексную терапию остеопороза (16,3%) и повышение всасывания кальция в кишечнике (12,8%). Следует отметить, что достаточно часто врачи выбирали «неклассические» эффекты витамина D, такие как повышение уровня метаболизма (9,3%), снижение депрессии (8,2%), в то время как профилактику падений указывали редко (6,8%) (рис. 1).

Чаще всего врачи встречались с пациентами следующих групп риска дефицита витамина D: пациенты с ожирением (ИМТ больше 30 кг/м²) (15,5%) и иными нерасшифрованными нарушениями обмена веществ (14,9%), заболеваниями костей (12,8%) и околощитовидных желез (12,7%). Однако самая большая группа (22,7%) представлена пациентами с определенными физиологическими состояниями: беременные и кормящие женщины, пожилые лица, дети, женщины в период менопаузы, женщины, планирующие беременность (рис. 2).

Более половины опрошенных врачей (58,5%) считают необходимым назначать анализ на витамин D большинству пациентов, 39,8% назначают анализ только пациентам с высоким риском дефицита витамина D и 1,7% никогда не назначают данный анализ. При этом возможность диагностики ограничена во всех регионах

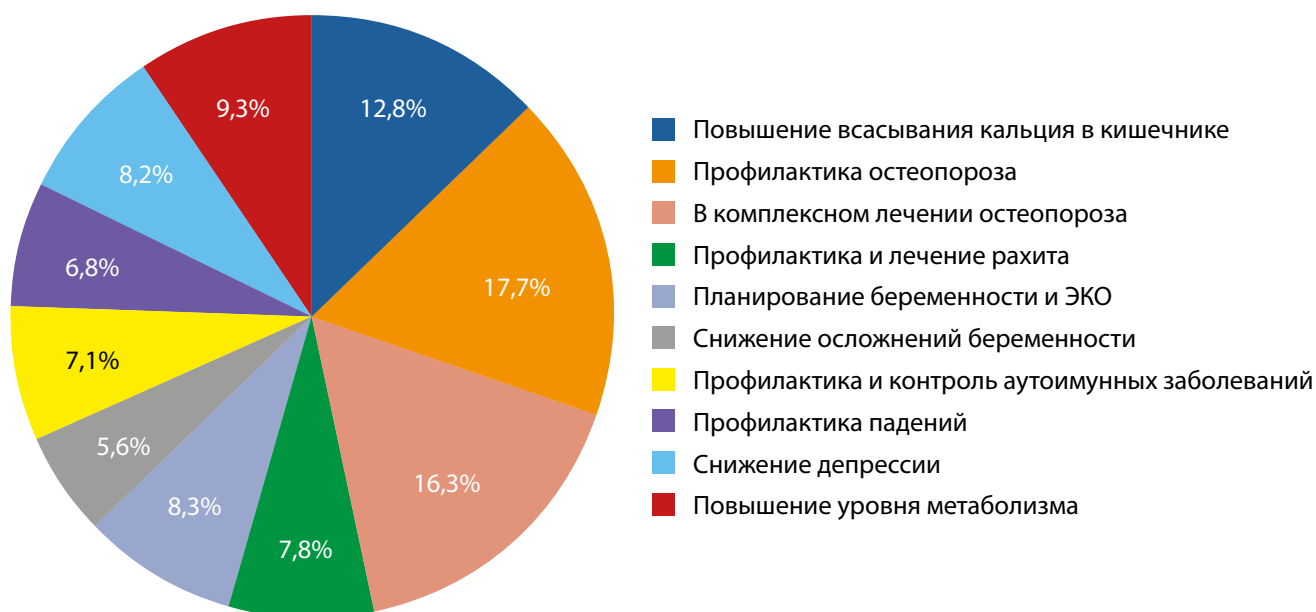


Рисунок 1. Диаграмма распределения наиболее важных функций витамина D, по мнению специалистов.

Figure 1. Diagram of the distribution of the most important functions of vitamin D according to experts.

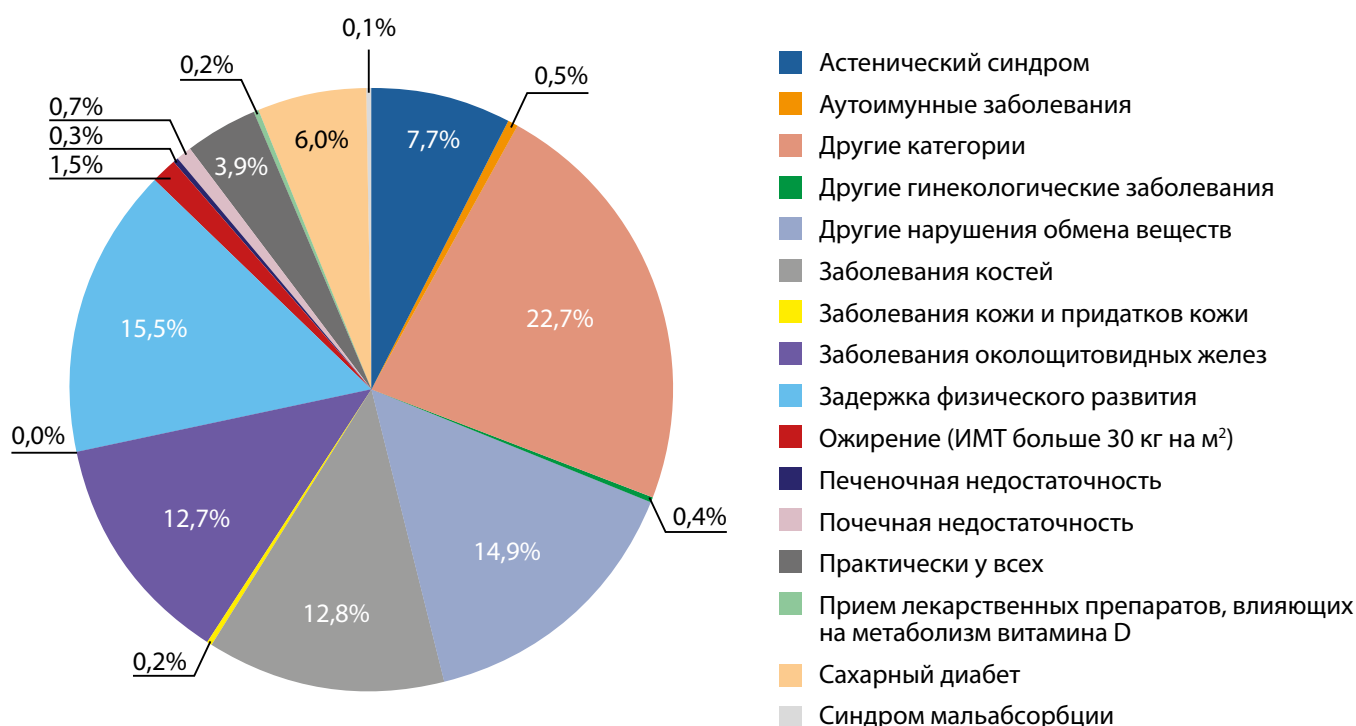


Рисунок 2. Диаграмма распределения диагнозов среди пациентов с дефицитом витамина D, по мнению специалистов.

Figure 2. Diagram of the distribution of diagnoses among patients with vitamin D deficiency according to experts.

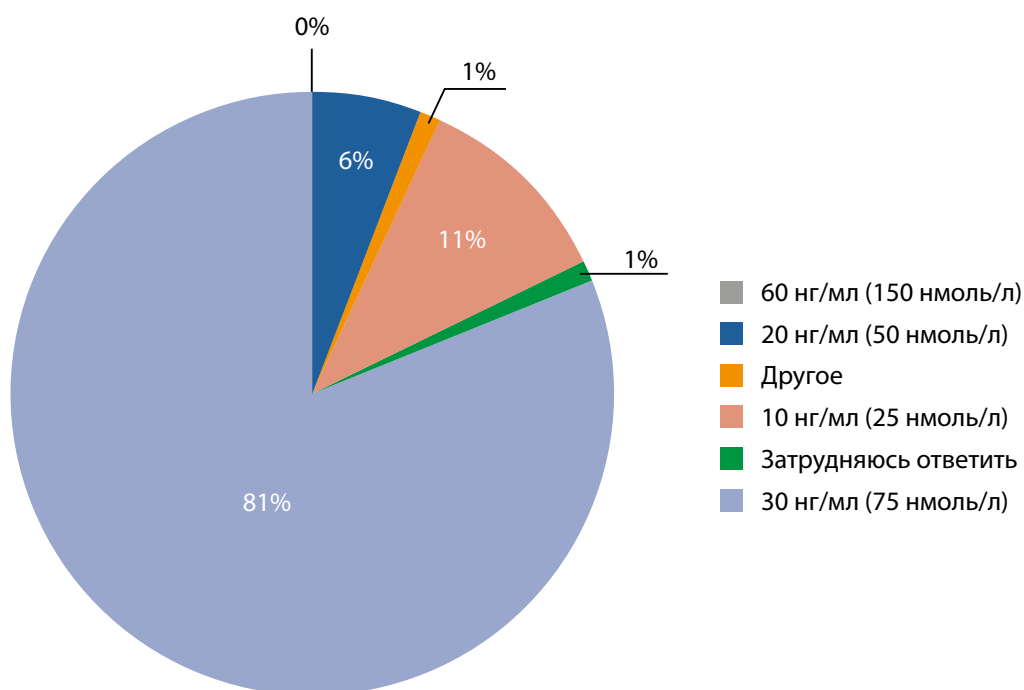


Рисунок 3. Диаграмма распределения значений нижних референтных интервалов по мнению специалистов.

Figure 3. Diagram of distribution of values of the lower reference intervals according to experts.

РФ в связи с недостаточной доступностью исследования за счет бюджетных средств и высокой стоимостью анализа: 53,8% респондентов отметили невозможность сдачи анализа бесплатно по ОМС. Платный анализ доступен повсеместно, и чаще всего врачи отправляют пациентов на диагностику в сетевые лаборатории (40,6%). Большинству врачей (80,6%) достаточно определения концентрации только 25(OH)D, и потребность исследования других метаболитов витамина D (в частности, 1,25(OH)₂D и 24,25(OH)₂D) за время клинической прак-

тики не возникала, при этом 9,2% респондентов имеет возможность определения концентрации 1,25(OH)₂D, и лишь 1,4% респондентов могут назначить анализ на 24,25(OH)₂D. Выбранное респондентами значение нижнего референтного интервала в основном соответствовало значению, указанному в Клинических рекомендациях: 80,7% специалистов отметили нижнюю границу 30 нг/мл (75 нмоль/л), при этом 10,6% врачей сочли, что нижняя граница референтного интервала соответствует 10 нг/мл (25 нмоль/л) (рис. 3). При выборе

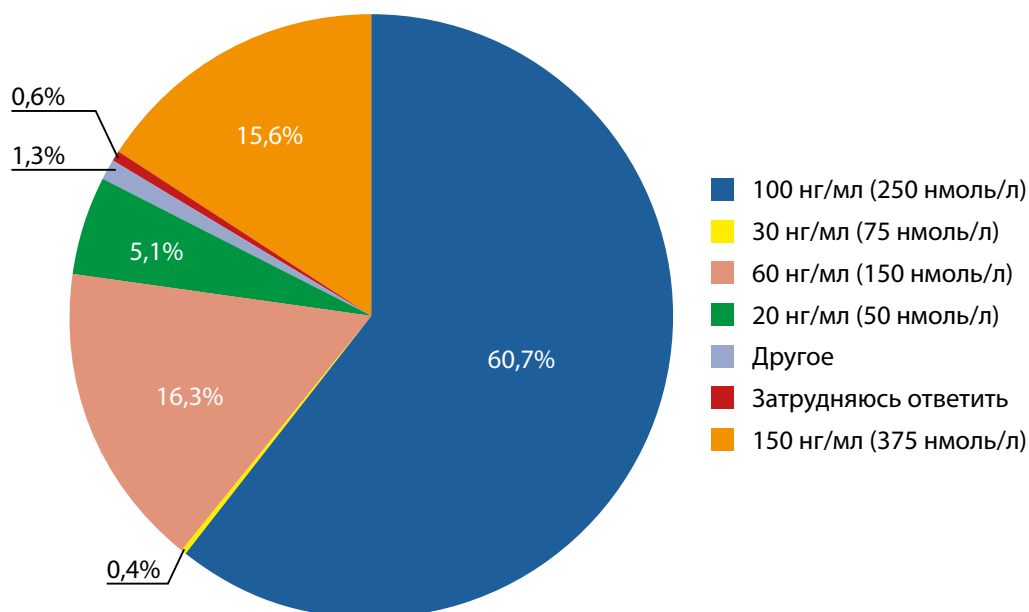


Рисунок 4. Диаграмма распределения значений верхних референтных интервалов, по мнению специалистов.
Figure 4. Diagram of distribution of values of the upper reference intervals according to experts.

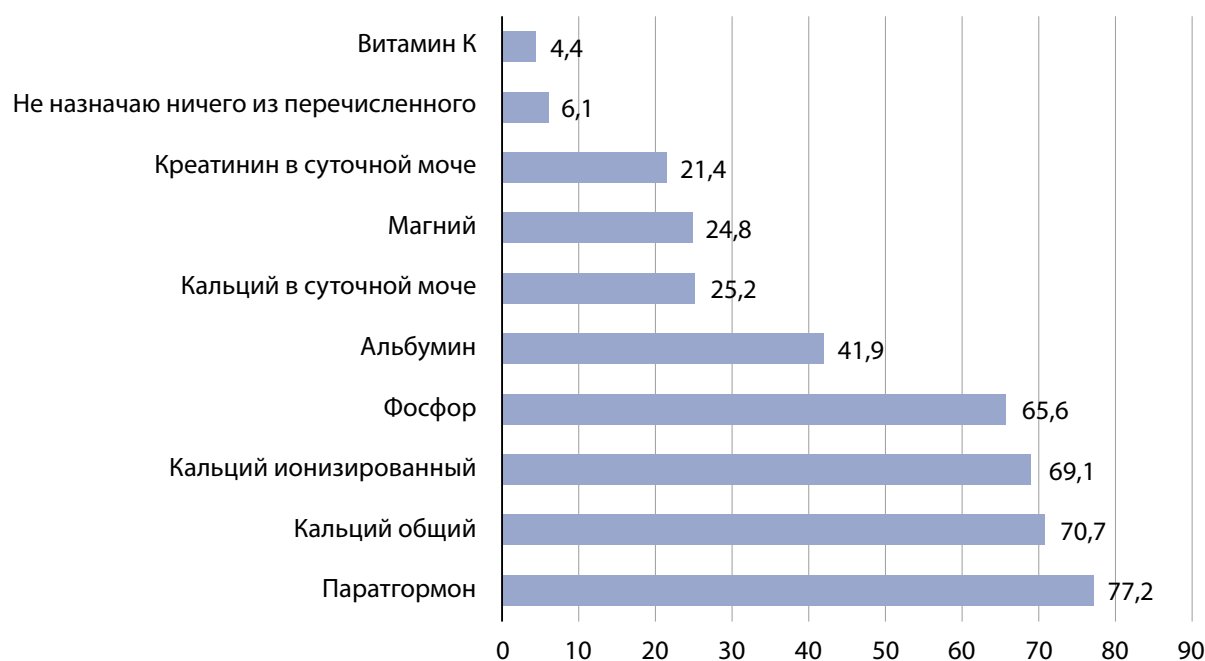


Рисунок 5. Оценка количества дополнительных анализов, назначаемых при дефиците витамина D.
Figure 5. Number of additional tests ordered for vitamin D deficiency.

значения верхнего референтного интервала наблюдался значимый разброс: 60,8% выбрало пороговое значение, равное 100 нг/мл (250 нмоль/л), 16,3% указали 60 нг/мл (150 нмоль/л), 15,6% отметили 150 нг/мл (375 нмоль/л) (рис. 4).

До 2/3 опрошенных участников проводили контрольное исследование сыворотки крови с определением параметров фосфорно-кальциевого обмена до и после терапии: кальций общий, кальций ионизированный, фосфор, паратгормон, и лишь четверть респондентов проводили контроль рекомендованных показателей мочи (кальций и креатинин в суточной моче) (рис. 5).

Лечение

В целях профилактики недостаточности витамина D врачи назначали прием 1000–2000 МЕ в сутки для поддержания уровней витамина D >30 нг/мл. При отсутствии возможностей лабораторного определения витамина D около половины опрошенных врачей (54,2%) следовали клиническим рекомендациям и назначали препарат в дозе до 2000 МЕ в сутки. Важно отметить, что более трети респондентов (41,2%) указали, что в такой ситуации они использовали более высокие дозировки (2000–5000 МЕ в сутки). Большинство специалистов назначали конкретные дозировки, и лишь единичные

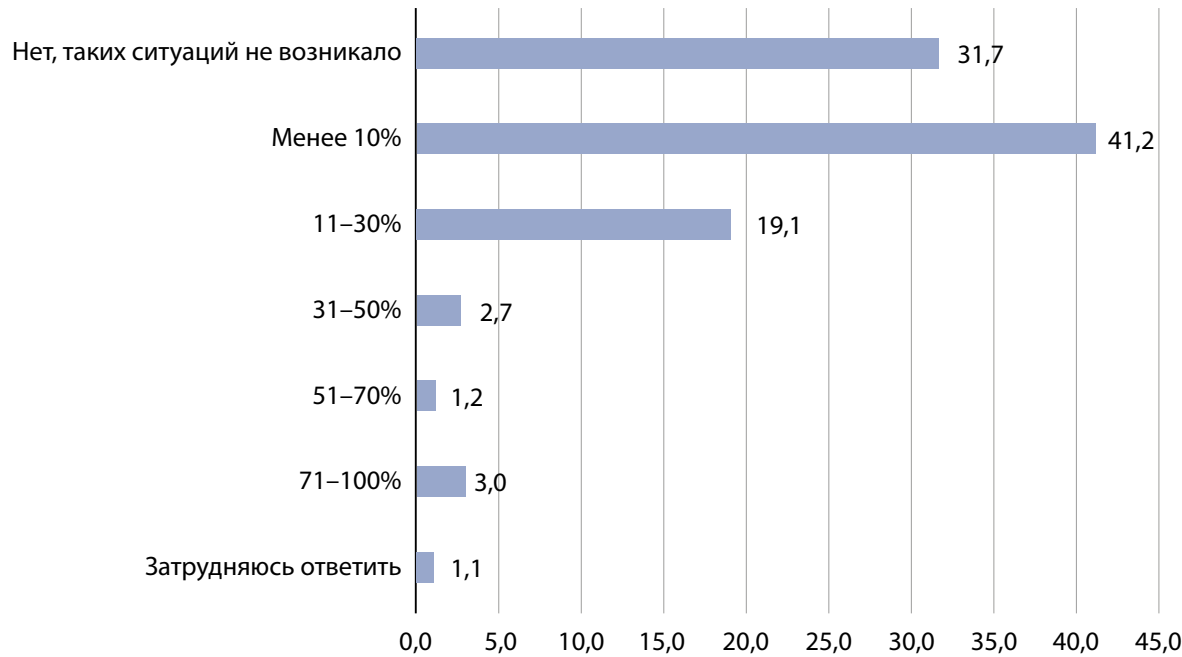


Рисунок 6. Частота случаев, при которых назначенная терапия не приводила к достижению целевых уровней 25(OH)D в крови.
Figure 6. Frequency of cases in which prescribed therapy did not achieve target blood levels of 25(OH)D.

респонденты (0,8%) учитывали особенности клинической ситуации для выбора дозы препарата.

Врачи достаточно редко сталкивались с ситуациями, когда после назначения лечения препаратами колекальциферола терапия была неэффективной (рис. 6). У 31,7% респондентов не возникало таких ситуаций, когда не удавалось достичь целевых уровней 25(OH)D в крови, у 41,2% участников — менее 10% случаев недостижения целевых значений, и у 19,1% респондентов — от 11 до 30% случаев неэффективности назначенного лечения.

Оценка частоты назначений дополнительных микроэлементов продемонстрировала, что примерно треть врачей назначали кальций в комплексной терапии вместе с витамином D: кальция карбонат (38,2%) и кальция цитрат (30,6%), при этом 34,7%, а это треть опрошенных специалистов, никак не прокомментировали свое отношение к препаратам кальция. Достаточно популярными были варианты ответов, которые не регламентированы в клинических рекомендациях: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (15,3%), магний (18,8%), витамин К (8,5%) (табл. 1).

Таблица 1. Частота дополнительного назначения микронутриентов в комплексной терапии дефицита витамина D
Table 1. Frequency of additional administration of micronutrients in complex therapy of vitamin D deficiency.

	Абсолютная частота (%)
Кальция карбонат	270 (38,2%)
Кальция цитрат	216 (30,6%)
Магний	133 (18,8%)
Цинк	54 (7,6%)
Медь	14 (2,0%)
Селен	27 (3,8%)
Витамин К	60 (8,5%)
Витамин К2	81 (11,5%)
Витамин В12 (цианокобаламин)	14 (2,0%)
Витамин В6 (пиридоксин)	11 (1,6%)
Витамин В9 (фолиевая кислота)	17 (2,4%)
Омега-3 ПЖК	108 (15,3%)
Омега-6 ПЖК	22 (3,1%)
Омега-9 ПНЖ	17 (2,4%)
Нет необходимости назначать ничего дополнительно	245 (34,7%)
Зависит от клинической ситуации	27 (3,8%)
Другое	5 (0,7%)

Абсолютное большинство врачей (93,3%) считали необходимым исследовать уровень витамина D после назначения препарата, однако мнения о частоте лабораторного контроля терапии расходятся: 36,5% врачей утверждают, что необходимо назначать анализ на витамин раз в 6 месяцев, а 27,1% считают целесообразным измерять концентрацию витамина D раз в 3 месяца.

Активные формы витамина D чаще всего назначали пациентам со следующими диагнозами и состояниями: хроническая болезнь почек с СКФ менее 60 мл/мин (96,7%), в качестве компонента комбинированной терапии остеопороза, если предшествующее лечение в сочетании с витамином D не было эффективным (57,9%), терминальная хроническая почечная недостаточность (56,2%). Нужно отметить, что 8,6% участников опроса использовали данный препарат в качестве монотерапии остеопороза, а 14,7% всех опрошенных участников сочли необходимым назначение активной формы витамина D всем пациентам при выявлении низких уровней 25(ОН)D в крови, что противоречит клиническим рекомендациям.

Токсичность витамина D

Токсичность витамина D оказалась достаточно распространенным явлением в клинической практике врачей — с ней встречалось 24,9% респондентов. При этом случаи токсичности чаще всего были связаны с приемом препаратов витамина D в высоких дозировках — в большей степени в результате самостоятельного приема пациентами повышенных дозировок колекальциферола (61,9%), однако встречались и случаи, связанные с приемом препарата по назначению врача (39,8%). Существенная часть случаев токсичности (21,2%) была ассоциирована с приемом активных метаболитов или аналогов

витамина D (альфакальцидол, кальцитриол, парикальцитол, дигидротахистерол (AT-10)). Со случаями токсичности, обусловленными генетическим дефектом CYP24A1 (фермента, ответственного за инактивацию витамина D), встречалось меньшее количество респондентов (13,3%), наиболее редкими причинами оказались гранулематозные и лимфопролиферативные заболевания (11,5%).

Участники опроса одинаково часто встречали в практике случаи токсичности вне зависимости от выбранных значений верхней границы референтного интервала для витамина D. Так, при выбранных значениях 60 нг/мл (150 нмоль/л) и 150 нг/мл (375 нмоль/л) встречались с токсичностью витамина D в 28,7 и в 21,8% случаев соответственно. Специалисты, назначающие препараты колекальциферола в дозе 2000–5000 МЕ в сутки, лишь на 4,3% чаще встречались с токсичностью витамина D, чем назначающие дозы до 2000 МЕ в сутки.

Оценка практической значимости клинических рекомендаций

Текущие клинические рекомендации не вполне отвечают потребностям респондентов: пожелания по доработке были связаны преимущественно с недостатком иллюстративного материала (21,1%), дополнением раздела с информацией для пациентов (20,7%), расширением клинических рекомендаций (14,6%). Основными вопросами, требующими дополнительного освещения, оказались препараты совместного применения с витамином D (13,7%), устранение дефицита витамина D во время беременности (13,1%), применение витамина D во время лактации (12,1%), применение витамина D у пациентов с сахарным диабетом (11,2%), применение витамина D у пациентов с хронической болезнью почек (11,1%) (рис. 7).

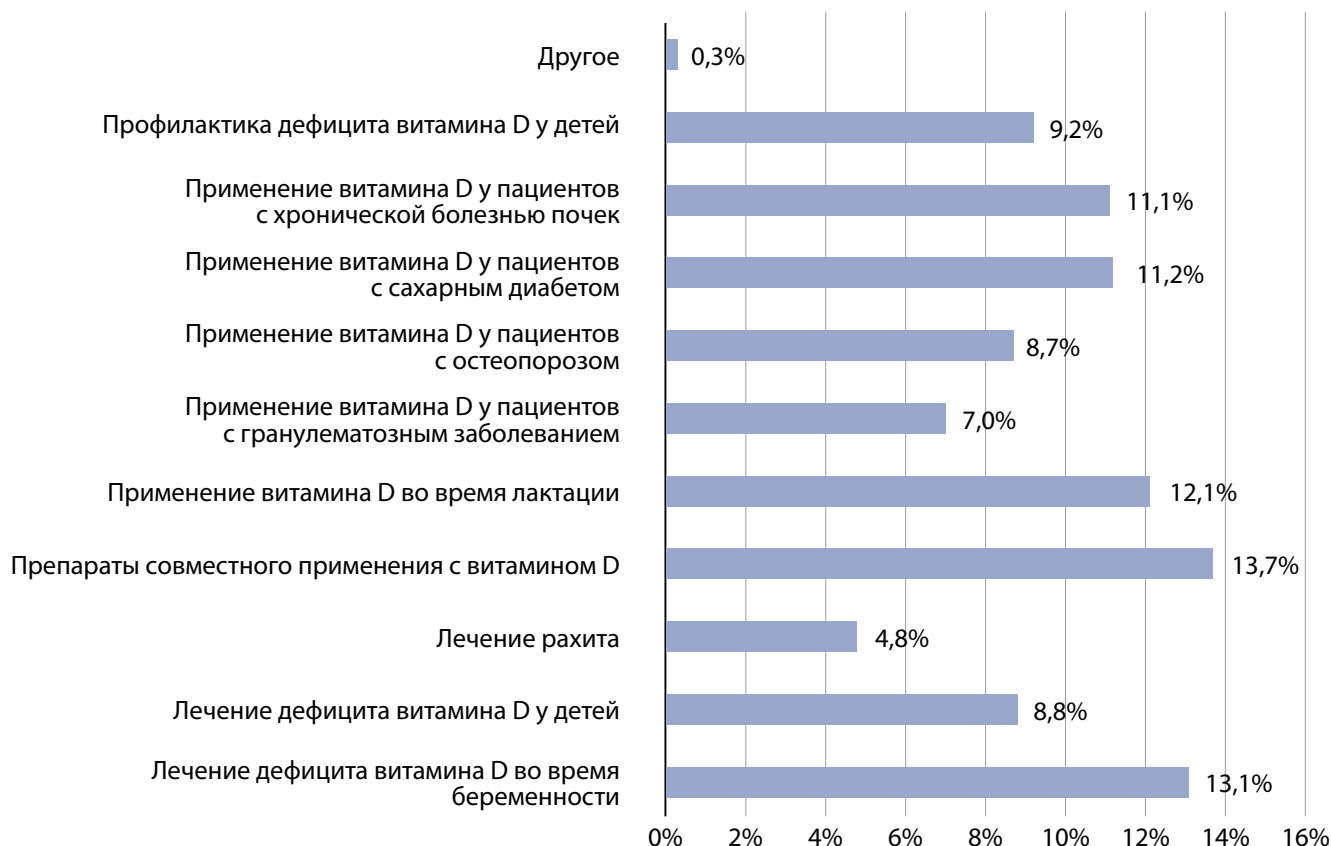


Рисунок 7. Недостающие, по мнению специалистов, разделы в Клинических рекомендациях.

Figure 7. Sections that are missing in the clinical guidelines according to expert's opinion

ОБСУЖДЕНИЕ

Показателем эффективности терапии витамином D является достижение значений в пределах целевого или референтного интервалов. Врачи достаточно редко сталкивались с ситуациями, когда после назначения лечения препаратами колекальциферола не удавалось достичь нормальных концентраций: треть специалистов не сталкивались с такими ситуациями, чуть более 40% выявляли менее 10% подобных случаев. Таким образом, назначение стандартных доз, использующихся в лечении дефицита и недостаточности витамина D, в большинстве случаев имело положительный результат.

Опрос показал, что врачи с разной регулярностью предлагали контролировать эффективность терапии: больше трети специалистов считали правильным назначать анализ на витамин D раз в 6 месяцев; треть рекомендовали сдавать анализ в два раза чаще; 10,8% — раз в год; 18,2% — раз в два года. Столь существенные расхождения свидетельствуют о необходимости проведения дополнительных исследований для обоснования лабораторного контроля в динамике.

Вместе с тем многие врачи отметили несовершенство Клинических рекомендаций в части структуры и ясности изложения, алгоритмов диагностики и лечения, представления иллюстративного материала. Значимое количество респондентов указывают на необходимость дополнения документа рекомендациями вопросами по лечению дефицита витамина D у отдельных категорий пациентов, в частности у пациентов с сахарным диабетом, хронической болезнью почек, а также по применению витамина D во время беременности и лактации.

В то же время не все положения Клинических рекомендаций принимаются врачами во внимание. В частности, тест на выявление дефицита витамина D назначается намного чаще, чем следует из рекомендаций, в которых лабораторная диагностика показана только пациентам с высоким риском дефицита. Также менее 1% врачей из всех опрошенных учитывают особенности клинической ситуации для выбора дозы препарата, несмотря на то, что в клинических рекомендациях указаны определенные дозировки для разных категорий лиц. Из этого следует, что врачи подходят к установлению необходимости и выбору способа лечения не вполне избирательно. Иногда назначение лечения проводится без наличия предусмотренных Клиническими рекомендациями показаний. Так, несмотря на то, что в клинических рекомендациях отмечено, что активная форма витамина D не влияет на концентрацию 25(OH)D и назначается строго по показаниям, 14,7% респондентов считают возможным назначать ее всем пациентам при выявлении низких уровней 25(OH)D в крови. Также 34,7% врачей не контролируют поступление кальция с пищей при восполнении дефицита витамина D.

Следует отметить ограниченность лабораторных возможностей диагностики дефицита витамина D в нашей стране. С одной стороны, действуют финансовые ограничения: возможность сдать анализ бесплатно по ОМС весьма ограничена при достаточно высокой стоимости платного анализа. С другой стороны, есть

проблемы технического оснащения лабораторий. В частности, определение уровня метаболитов витамина D возможно не во всех лабораториях. Многие из опрошенных врачей не склонны считаться с этими ограничениями, рекомендуя контролировать концентрации витамина D неоправданно часто, что потенциально снижает приверженность к лечению.

В клинической практике врачи довольно редко встречаются с токсичностью, что обычно связано с приемом повышенных дозировок препарата пациентами без врачебного назначения и контроля. Однако, поскольку в случае назначения препарата в дозировке 2000–5000 МЕ специалисты лишь на 4,3% чаще встречались с токсичностью витамина D, чем при назначении суточных доз до 2000 МЕ, можно сделать вывод о том, что в указанном диапазоне дозировок не отмечено значимой связи с проявлением токсичности. Частота случаев токсичности также не была связана с выбранными значениями верхних референтных интервалов.

Линейка современных лекарственных препаратов колекальциферола расширилась дозировками 5000 МЕ и 50 000 МЕ препарата Девилам, который широко применяется за рубежом. Препарат предназначен для лечения дефицита и недостаточности дефицита витамина D, а также их профилактики в дискретном режиме [14].

Девилам представляет собой инновационный таблетированный препарат, который содержит микро-низированный колекальциферол в особой форме таблетки. Форма выпуска препарата Девилам в виде матричной таблетки представляет в своей основе матричный каркас — многоуровневую ячеистую структуру из натурального желатина. Из порошка колекальциферола формируются сыпучие микрочастицы, покрытые липидными комплексами, и путем напыления, под высоким давлением, колекальциферол, покрытый липидными комплексами, в виде «бусин» помещается в ячейки матрикса. Множество матричных слоев соединяются между собой и формируют таблетку. Таблетка покрывается снаружи пленочной оболочкой, резистентной к воздействию кислой среды желудочного сока [15].

Преимущества лекарственного препарата Девилам в том числе связаны с особенностями структуры таблетированной формы, которая позволяет обеспечивать сохранность от воздействия факторов окружающей среды, характеризуется точностью дозирования и высокой биодоступностью колекальциферола. Выход колекальциферола из матричной таблетки происходит в тонком кишечнике путем медленной диффузии из матричного каркаса покрытых липидной оболочкой молекул колекальциферола, что как раз и позволяет обеспечить равномерность всасывания и точность дозирования препарата [15].

Препарат Девилам 50 000 МЕ в своей упаковке содержит 8 таких таблеток, что очень удобно для назначения лечения врачом и его выполнения пациентом, согласно принятым клиническим рекомендациям для быстрого и эффективного достижения цели терапии — по 1 таблетке, вне зависимости от приема пищи, 1 раз в неделю в течение 8 недель для лечения дефицита и 1 раз в неделю в течение 4 нед для коррекции недостаточности [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся клинические рекомендации РАЭ «Дефицит витамина D у взрослых» в целом эффективны и широко используются врачами-клиницистами. В рамках опроса даны предложения по их совершенствованию. Наблюдаемые в клинической практике случаи токсичности витамина D были редкими и преимущественно ассоциированными с некорректным приемом препаратов витамина D.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Дедов И.И. — главный редактор журнала «Ожирение и метаболизм»; Дзеранова Л.К. — заведующий редакцией журнала «Ожирение и метаболизм»; Пигарова Е.А. — член редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм».

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

- Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Vitamin D in the Healthy European Paediatric Population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):692-701. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31828f3c05>
- Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D // *Остеопороз и остеопатии*. — 2018. — Т. 20. — №3. — С. 90–101. [PigaroVA EA, Petrushkina AA. Non-classical effects of vitamin D. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2017;20(3):90-101. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2017390-101>
- Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В. и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций) // *Научно-практическая ревматология*. — 2015. — Т. 53. — №4. — С. 403–408. [Lesnyak OM, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, et al. The prevention, diagnosis, and treatment of vitamin D and calcium deficiencies in the adult population of Russia and in patients with osteoporosis (according to the materials of prepared clinical recommendations). *Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(4):403-408. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-403-408>
- Nitsa A, Toutouza M, Machairas N, et al. Vitamin D in Cardiovascular Disease. *In Vivo.* 2018;32(5):977-981. doi: <https://doi.org/10.21873/invivo.11338>
- Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Катамадзе А.А. и др. Распространенность дефицита и недостаточности витамина D среди населения, проживающего в различных регионах Российской Федерации: результаты 1-го этапа многоцентрового поперечного рандомизированного исследования // *Остеопороз и остеопатии*. — 2020. — Т. 23. — № 4. — С. 4–12. [PigaroVA EA, Rozhinskaya LY, Katamadze NN, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in various regions of the Russian Federation: results of the first stage of the multicenter cross-sectional randomized study. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2020;23(4):4-12. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12701>
- Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., и др. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 66. — № 2. — С. 84–92. [Suplotova LA, Avdeeva VA, PigaroVA EA, et al. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, noninterventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(2):84-92. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl127362>
- Pludowski P, Ducki C, Konstantynowicz J, Jaworski M. Vitamin D status in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej.* 2016;126(7-8):530-9. doi: <https://doi.org/10.20452/pamw.3479>
- Giustina A, Bouillon R, Binkley N, et al. Controversies in Vitamin D : A Statement From the Third International Conference. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2020;4(12):e10417. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10417>
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2011;96(7):1911-30. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2011;96(1):53-8. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2704>
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2011;96(7):1911-30. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- Российская ассоциация эндокринологов. Клинический рекомендации. Дефицит Витамина D у взрослых. Министерство здравоохранения. — 2016
- Cesareo R, Id RA, Caputo M, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Position Statement : Clinical Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients.* 2018;10(5):546. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10050546>
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Девилам. https://grls.rosminzdrav.ru/GrLs_View_v2.aspx?routingGuid=1d0d5e5a-37a5-4fa8-8261-888e9194cd06
- Коцур Ю.М., Флисюк Е.В. Современные полимеры в технологии таблеток с пролонгированным высвобождением, Формулы Фармации, 2(1):36-43

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

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

Глазьева Валентина Сергеевна [Valentina S. Glazieva]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4858-0337>; eLibrary SPIN: 4595-5373; e-mail: glazievavalentina@mail.ru

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

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

Беловалова Ирина Михайловна, к.м.н. [Irina M. Belovalova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/000-0002-9954-7641>;
eLibrary SPIN: 7158-0658; e-mail: belovalova.irina@endocrincentr.ru

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; ResearcherID: D-3729-2014; Scopus Author ID: 7101843976;
eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Пигарова Е.А., Глазьева В.С., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., Беловалова И.М., Дедов И.И. Особенности диагностики и лечения пациентов с дефицитом витамина D в условиях реальной клинической практики // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №2. — С. 151-160. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13094>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pigarova EA, Glazieva VS, Povaliaeva AA, Dzeranova LK, Belovalova IM, Dedov II. Features of diagnosis and treatment of patients with vitamin D deficiency in real clinical practice. *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):151-160. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13094>

OBETICHOLIC ACID AND INSULIN SENSITIVITY IN OVERWEIGHT PATIENTS WITH PREDIABETES



© Hanan Mohamed Amer*, Mina Mikhail Nesim, Hany Khairy Mansour, Eman Nasr Omran Nasr, Nesma Hussien Ahmed

Internal Medicine, Endocrinology and Diabetes Department, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt

BACKGROUND. Due to its role as a risk factor for the emergence of metabolic illnesses including type 2 diabetes, cardiovascular disease, and certain cancers with pandemic evolution, obesity is a serious public health concern. Diabetes mellitus type 2 (T2DM) poses a major risk to human health. The byproducts of the breakdown of cholesterol are bile acids, which are crucial for preserving cholesterol homeostasis. Research indicates that bile acids might control insulin sensitivity, energy metabolism, and glucose tolerance. Farnesoid X receptors (FXRs) are crucial for controlling bile acid production and hepatic glucose metabolism. The ligand for FXR The semisynthetic derivative of chenodeoxycholic acid, a bile acid, is obeticholic acid (OCA). Research indicates that bile acids may be a viable therapeutic target for type 2 diabetes (T2DM) given that therapy with oleic acid (OCA) enhanced insulin sensitivity and decreased indicators of liver inflammation and fibrosis in individuals with T2DM and nonalcoholic steatohepatitis (NASH).

AIM. To assess Obeticholic acid's effectiveness in obese individuals with prediabetes.

MATERIALS AND METHODS. Over the course of three months, we performed a randomized single blind placebo controlled trial on eighty-two overweight and obese patients with prediabetes in the outpatient clinic at Ain Shams University Hospital. Through block randomization, patients were split into two groups (Group A received daily oral tablets containing 5 mg of obeticholic acid, while Group B received non-sweet capsules as a placebo). Three follow-up visits were conducted to ensure adherence and monitor for any emergence of side effects.

RESULTS. 82 patients of matched age and sex criteria who underwent block randomization into 2 equal groups, group (A) representing cases and group (B) the placebo controlled group, with 3 months' regular follow up showed at end of treatment statistically significant difference in weight being lower in group (A) with p-value 0.004 with decreased parameters of glyce-mic profile (Fasting insulin, FPG, HOMA_IR, 2h PP, HbA_{1c}) in group (A) with p-value <0.001 except 2hpp which p-value is 0.006. Also ALT was much decreased in group (A) with p-value <0.001. Lipid profile didn't show significant difference between 2 groups except for TGs which decreased in follow up in group (A) with p-value <0.001. Additionally, it should be highlighted that there was no statistically significant difference between the control group's baseline and post-treatment data.

CONCLUSION. In individuals who are overweight or obese and have insulin resistance and prediabetes, activation of FXR by OCA results in enhanced insulin sensitivity. Patients who received OCA also lost weight.

KEYWORDS: obeticholic acid; insulin resistance; overweight; prediabetes.

INTRODUCTION

Due to its role as a risk factor for the emergence of metabolic illnesses including type 2 diabetes, cardiovascular disease, and certain cancers with pandemic evolution, obesity is a serious public health concern [1]. In addition to the physical impairments associated with obesity and diabetes, these illnesses pose a significant threat to society's health and quality of life. They also have significant psychological ramifications [2]. One of the main causes of morbidity and mortality is also metabolic diseases. By 2030, there will be 3.3 billion overweight individuals globally, and more than 400 million people will have diabetes [3]

A condition known as insulin resistance occurs when the biological impact of a particular insulin concentration on glucose levels is less than anticipated [4]. The homeostasis model evaluation of insulin resistance index is now the most viable noninvasive surrogate measure of insulin resistance. $[HOMA-IR = \text{fasting plasma glucose (mmol/L)} \times \text{fasting insulin (}\mu\text{IU/mL)} / 22.5]$. Since HOMA-IR is inexpensive, reproducible, and simple to measure, it is a valuable tool for identifying insulin resistance. ideal insulin sensitivity in cases where HOMA-IR is smaller than 1. Significant insulin resist-

ance is indicated by values above 2.9, whereas early insulin resistance is indicated by levels above 1.9 [5].

Individuals with a fatty liver may be even more predictive in non-obese patients. Patients at high risk of developing insulin resistance and diabetes are obese, have characteristics of the metabolic syndrome, or have a family history of type 2 diabetes [6]. Glycemic values that are above normal but below the diabetes threshold characterize prediabetes, an intermediate condition of hyperglycemia. A delayed diagnosis is inevitable when individuals who are insulin-resistant are not identified and treated in a timely manner [7].

The first medication that targets FXR, obeticholic acid (OCA), has been shown to be beneficial in treating liver fibrosis. The xenosensors Pregnane X receptor (PXR), Constitutive androstane receptor (CAR), and aryl hydrocarbon receptor (AhR) as well as a number of nuclear receptors, including peroxisome proliferator activated receptors (PPARs), liver X receptors (LXR), and farnesoid X receptor (FXR). In order to preserve the essential role of maintaining nutritional homeostasis between the fed and fasting states, these transcription factors incorporate changes in environmental or hormonal cues either directly through gene regulation or indirectly through cross-talk with other transcriptional

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



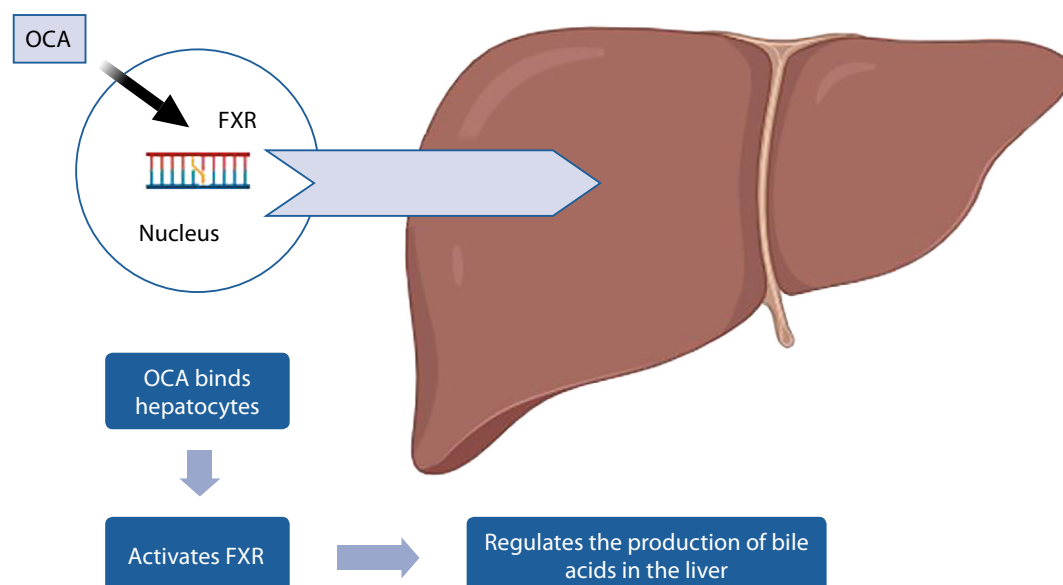


Figure 1. Mechanism of action of OCA.

regulators. Endocrine disturbance is well-represented by insulin resistance, which arises from the improper activation of one of the previously listed nuclear receptors [3–5].

FXRs, or farnesoid X receptors, are crucial for controlling the production of bile acid and the metabolism of glucose in the liver. The bile acid chenodeoxycholic acid is the semi-synthetic derivative of the FXR ligand obeticholic acid (OCA). Research has demonstrated that in individuals with T2DM and nonalcoholic steatohepatitis (NASH), therapy with OCA enhanced insulin sensitivity and decreased indicators of liver inflammation and fibrosis [6–8].

It has been demonstrated that obeticholic acid improves blood enzymes in a number of illnesses, such as primary biliary cholangitis (PBC, also known as primary biliary cirrhosis) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) as shown in the mechanism of action in figure 1. In 2016, obeticholic acid received provisional approval for treatment of primary biliary cholangitis in the United States. It is now being studied for treatment of other liver disorders, such as nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and primary sclerosing cholangitis (PSC). There are 5 and 10 mg pills of obeticholic acid available [9].

AIM OF THE STUDY

This research aims to assess the effectiveness of obeticholic acid in prediabetic obese subjects.

MATERIALS AND METHODS

Site and time of the study

Study site. Ain Shams University hospital.

Time of the study. From September 2021 till July 2022.

Method

Inclusion criteria: Aged 18–65 years, overweight or obese (BMI ≥ 25), diagnosed with prediabetes (defined as impaired fasting glucose [IFG]: fasting plasma glucose between 100–125 mg/dl and/or impaired glucose tolerance [IGT]: a 2-hour plasma glucose between 140–199 mg/dl during

an oral glucose tolerance test [OGTT] and/or HbA_{1c} between 5.7–6.4%) using ADA 2022 for diagnosis of prediabetes, normal liver function tests, and ability to understand and give informed written.

Exclusion criteria: Obeticholic acid hypersensitivity during pregnancy or nursing, Treatment with a hypoglycemic drug, liver disease other than fatty liver, particularly viral hepatitis, or abnormal renal function (serum creatinine > 2 mg/dL).

The withdrawal criteria: failure of follow up or patient desire.

Sampling method from the study population:

This was a randomized single blinded placebo-controlled clinical trial.

Randomization was used, and all patients underwent a thorough history, clinical examination, and informed written consent after being informed about the drug Obeticholic acid 5mg and potential side effects such as itching, fatigue, abdominal pain and discomfort, rashes, mouth and throat pain, dizziness, constipation, joint pain, differences in thyroid function, and eczema. They were also advised to discontinue the medicine and alert the researcher via the contact number if any ill effects occurred. Investigations before obtaining medicine include Glycemic profile (fasting plasma glucose (mg/dl), 2 hours plasma glucose (mg/dl), fasting insulin (micro unit/ml), HbA_{1c}), HOMA-IR = [fasting insulin (μ U/mL) \times fasting glycaemia (mmol/L)]/22.5, lipid profile (total cholesterol (mg/dl), LDL (mg/dl), HDL (mg/dl), triglycerides (mg/dl), serum creatinine, and liver function tests (ALT).

At second visit (1 month after 1st visit)

Patients were examined on previously informed adverse effects and compliance.

At third visit (2 months after 2nd visit)

Patients were reviewed about any developed side effects and their compliance. They were subjected to: **Anthropometric parameters and Follow up investigations after receiving medication for 3 months included**

Glycemic profile (fasting plasma glucose (mg/dl), 2hours plasma glucose (mg/dl), fasting insulin (micro unit/ml), HbA_{1c}), HOMA-IR, Lipid profile (total cholesterol (mg/dl), LDL (mg/dl), HDL (mg/dl), triglycerides (mg/dl)).

Written consent was obtained after explaining the importance of the study, all procedures involved, and the 5% chance of itching, fatigue, abdominal pain and discomfort, rashes, mouth and throat pain, dizziness, constipation, joint pain, differences in thyroid function, and eczema.

Statistical analysis

Version 23 of the Statistical Package for Social Science (IBM SPSS) was used to enter, edit, and review the data. Whereas non-parametric data were shown as median with inter-quartile range (IQR), parametric data were shown as mean, standard deviations, and ranges. Quantitative variables were also shown as percentages and numbers. The following p-value was regarded as significant when P-value <0.05.

Ethical approval

The research ethics committee of Ain Shams University's Endocrinology Department, Faculty of Medicine, accepted the study protocol. The facts of the technique, purpose of the work, benefits, and hazards of the study disclosed to all patients. All data collected remained private and was solely used for research purposes. Protocol number MS 478/2021.

RESULTS

82 patients underwent block randomization into 2 equal groups, group (A) representing cases and group (B) the placebo controlled group, table 1 shows a comparison between case (group A) and control (group B) as regards demographic data (gender, age) and presence of acanthosis nigricans with no difference between the two groups.

Comparison between case (group A) and control (group B) as regards baseline (pre-clinical trial) data including BMI, glycemic profile (Fasting insulin, FPG, HOMA-IR, 2h PP, HbA_{1c}), liver function test and lipid profile was presented in table 2. there was no significant difference between the two groups as regards the baseline investigations. With 3 months' regular follow up showed at end of treatment statistically significant difference in weight being lower in group (A) with p-value 0.004 with decreased parameters of glycemic profile (Fasting insulin, FPG, HOMA-IR, 2h PP, HbA_{1c}) in group(A) with p-value <0.001 except 2hpp which

p-value is 0.006. Also ALT was much decreased in group (A) with p-value <0.001.

Lipid profile didn't show significant difference between 2 groups except for TGs which decreased in follow up in group (A) with p-value <0.001 (table 3).

Additionally, it should be highlighted that there was no statistically significant difference between the control group's baseline and post-treatment data (table 4).

But it should be noted that there was a statistically significant difference between the case group's baseline and post-treatment data as shown in table 5.

There was no any adverse events that occur during the study.

DISCUSSION

A diverse range of metabolic diseases collectively known as diabetes mellitus are typified by hyperglycemia, which can be brought on by either insulin resistance, inadequate insulin production, or both. Along with the other three main non-communicable illnesses (cancer, respiratory disorders, and cardiovascular disease), diabetes mellitus ranks among the top 10 causes of mortality worldwide and accounts for approximately 80% of all premature fatalities [9]. Egypt is among the top nations in the world for the number of persons with diabetes mellitus, with 8.2 million cases in 2017 and an estimated 16.7 million cases in 2045 [10]. Diabetes mellitus requires increased attention in terms of prevention and consequences because of its numerous problems and high cost. Cardiovascular diseases (CVD), including both microvascular and macrovascular disorders, are the main side effects of diabetes. Pre-diabetes, with an annual conversion rate of 5–10%, is the primary risk factor for type 2 diabetes mellitus; as such, prediabetes cannot be seen as wholly innocuous [11].

Glycemic values that are above normal but below the diabetes threshold characterize prediabetes, an intermediate condition of hyperglycemia. Prediabetes is defined by the American Diabetes Association as either impaired glucose tolerance [IGT] — a 2-hour plasma glucose between 140–199 (mg/dl) during an oral glucose tolerance test [OGTT] — or impaired fasting glucose [IFG] — a plasma glucose between 100–125 mg/dl and/or HbA_{1c} between 5.7% and 6.4% [7].

Insulin resistance occurs when a particular insulin concentration has a less biological effect on glucose levels than predicted. To maintain normal glucose tolerance,

Table 1. Comparison between case (group A) and control (group B) as regards demographic data (gender, age) and presence of acanthosis nigricans

		Group (A)	Group (B)	Test value	P-value	Sig.
		No. = 41	No. = 41			
Gender	Female	40 (97.6%)	41 (100.0%)	1.012*	0.314	NS
	Male	1 (2.4%)	0 (0.0%)			
Age (years)	Mean ± SD	42.90±8.43	39.61±9.61	-1.649•	0.103	NS
	Range	26–59	20–54			
Acanthosis	No	17 (41.5%)	15 (36.6%)	0.205*	0.651	NS
	Yes	24 (58.5%)	26 (63.4%)			

Note. P-value >0.05: Non significant; P-value <0.05: Significant; P-value <0.01: Highly significant. *: Chi-square test; •: Independent t-test.

Table 2. Comparison between case (group A) and control (group B) as regards baseline (pre-clinical trial) data including BMI, glycemic profile (Fasting insulin, FPG, HOMA_IR, 2h PP, HbA_{1c}), liver function test and lipid profile

	Pre	Group (A)	Group (B)	Test value	P-value	Sig.
		No. = 41	No. = 41			
Height (cm)	Mean ± SD	159.51±3.81	160.59±3.94	1.254•	0.213	NS
	Range	154–170	153–167			
Weight (kg)	Mean ± SD	100.05±20.05	108.22±17.93	1.945•	0.055	NS
	Range	76–160	85–150			
BMI (kg/m ²)	Mean ± SD	39.20±7.38	42.26±8.18	1.783•	0.078	NS
	Range	30.4–61.7	32.7–61.6			
Fasting insulin (microU/ml)	Median (IQR)	14.1 (10.7–18.7)	13 (10.8–18)	-0.209≠	0.835	NS
	Range	4.5–40.1	8–41.6			
FPG (mg/dl)	Mean ± SD	110.90±9.93	109.34±9.36	-0.732•	0.466	NS
	Range	92–129	99–125			
		(6.2±1.6)	(6±0.5)			
HOMA_IR	Median (IQR)	4.1(2.8–5.5)	4.4 (3.2–5.6)	-0.687≠	0.492	NS
	Range	1.2–12.8	2.1–10.7			
2h PP (mg/dl)	Mean ± SD	144.17±9.71	140.61±8.30	-1.786•	0.078	NS
	Range	128–162	127–157			
		(8±0.53)	(7.8±0.47)			
HbA _{1c} (%)	Mean ± SD	5.94±0.24	5.91±0.24	-0.412•	0.681	NS
	Range	5.4–6.4	5.7–6.4			
Creat (mg/dl)	Mean ± SD	0.62±0.13	0.63±0.15	0.604•	0.548	NS
	Range	0.45–0.99	0.42–0.99			
		(53±11.4)	(55.7±13.2)			
ALT (IU/L)	Median (IQR)	16 (14–21)	20 (16–24)	-1.752≠	0.080	NS
	Range	10–29	7–32			
Cholesterol (mg/dl)	Mean ± SD	201.32±39.88	190.29±23.25	-1.529•	0.130	NS
	Range	143–341	150–231			
		(5.21±1.03)	(4.92±0.6)			
LDL (mg/dl)	Mean ± SD	126.34±36.87	117.39±27.43	-1.247•	0.216	NS
	Range	75–246	63–156			
		(3.27±0.95)	(3.04±0.71)			
HDL (mg/dl)	Mean ± SD	48.95±12.54	45.90±8.41	-1.292•	0.200	NS
	Range	25–81	31–59			
		(1.27±0.32)	(1.19±0.22)			
TGs (mg/dl)	Mean ± SD	144.34±59.51	168.15±53.67	1.902•	0.061	NS
	Range	57–283	85–286			
		(1.63±0.67)	(1.9±0.61)			

Note. P-value >0.05: Non significant; P-value <0.05: Significant; P-value <0.01: Highly significant. •: Independent t-test; ≠: Mann-Whitney test.

pancreatic β cells secrete more insulin. Insulin resistance is the first identifiable aberration in the natural history of type 2 diabetes mellitus, which evolves through abnormalities in both insulin action and production (β cell dysfunction). Specifically, multiple investigations have firmly proven that hyperinsulinemia, which develops in response to insulin resistance, frequently predates the development of type 2 diabetes mellitus by several years [12].

Obesity, metabolic syndrome symptoms, or a family history of Type 2 diabetes mellitus are associated with increased risk of insulin resistance and diabetes while fatty

liver may be even more predictive in non-obese people [13].

The most frequent cause of insulin resistance, obesity, is linked to both a reduction in receptor count and a failure of the post-receptor to activate tyrosine kinase. Furthermore, inflammation in obesity occurs in a number of tissues, including adipose tissue, skeletal muscle, liver, gut, pancreatic islet, and brain. This inflammation, along with increased immune cell polarization and accumulation, may be linked to metabolic dysfunctions in obesity that result in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus [14].

In cases when patients have established vascular problems and overt diabetes mellitus, a delayed diagnosis

Table 3. Comparison between case (group A) and control (group B) after end of treatment (post clinical trial) as regards BMI, glycemic profile (Fasting insulin, FPG, HOMA_IR, 2h PP, HbA1c), liver function test and lipid profile

After end of treatment		Group(A) No. = 41	Group(B) No. = 41	Test value	P-value	Sig.
Weight (kg)	Mean ± SD	96.02–20.11	108.32±17.72	2.937•	0.004	HS
	Range	70–158	85–151			
Fasting insulin (microU/ml)	Median (IQR)	8 (5.9–10)	15 (12–17)	-6.285≠	<0.001	HS
	Range	3.3–15	9–21			
FPG (mg/dl)	Mean ± SD	98.51±7.06	108.29±8.60	5.626•	<0.001	HS
	Range	84–114	99–125			
	(mmol/l)	(5.5±0.39)	(10±0.47)			
HOMA_IR	Median (IQR)	1.9 (1.5–2.6)	3.8 (3–5.2)	-6.452≠	<0.001	HS
	Range	0.9–3.7	2.2–6.4			
2h PP (mg/dl)	Mean ± SD	134.22±7.63	139.17±8.29	2.815•	0.006	HS
	Range	119–149	126–158			
	(mmol/l)	(7.45±0.42)	(7.7±0.46)			
HbA _{1c} (%)	Mean ± SD	5.78±0.22	5.90±0.25	2.398•	0.019	S
	Range	5.4–6.4	5.6–6.4			
ALT (IU/L)	Median (IQR)	15 (14–19)	22 (16–25)	-3.330≠	0.001	HS
	Range	9–24	7–30			
Cholesterol (mg/dl)	Mean ± SD	199.66±32.93	187.59±21.18	-1.974•	0.052	NS
	Range	131–319	152–232			
	(mmol/l)	(5.16±0.85)	(4.85±0.61)			
LDL (mg/dl)	Mean ± SD	125.51±28.94	117.95±27.06	-1.222•	0.225	NS
	Range	78–218	69–157			
	(mmol/l)	(3.25±0.75)	(3.05±0.7)			
HDL (mg/dl)	Mean ± SD	48.32±11.03	46.34±8.14	-0.923•	0.359	NS
	Range	28–73	29–58			
	(mmol/l)	(1.25±0.29)	(1.2±0.21)			
TGS (mg/dl)	Mean ± SD	116.46±39.06	169.39±51.93	5.216•	<0.001	HS
	Range	60–211	85–268			
	(mmol/l)	(3.01±1.01)	(4.38±0.59)			

Note. P-value >0.05: Non-significant; P-value <0.05: Significant; P-value <0.01: Highly significant. •: Independent t-test; ≠: Mann-Whitney test

is inevitable due to inadequate surveillance and care of insulin-resistant individuals. Therefore, early screening for insulin resistance should be recommended, at the very least, in high-risk individuals, such as those with abdominal obesity, and in relatives of diabetes, in order to effectively offset the harmful consequences of chronic hyperinsulinemia. Currently available treatment methods mostly entail lifestyle adjustments once insulin resistance has been identified. However, to successfully address insulin resistance over the long term, pharmaceutical therapy is frequently required due to poor adherence to weight-loss programs and decreased physical activity [15].

After being primarily linked for many years to the intestinal lumen's lipid digestion and the bile's solubilization of cholesterol, bile acids (BA) now seem to have a wide range of metabolic actions as actual hormones that greatly influence energy homeostasis [16]. On the one hand, bile acids not only improve lipid transport and intestinal absorption,

but are also inflammatory agents and signaling molecules that efficiently activate cell signaling pathways that regulate glucose, lipids, and energy metabolism [17]. Conversely, an increasing body of research indicates that bile acids may activate certain receptors that enhance glucose tolerance, insulin sensitivity, and energy metabolism, such as the farnesoid X receptor (FXR) and the transmembrane G protein-coupled receptor 5 (TGR5) (Bouscarel, 2008) [18]. The activities of these receptors imply that bile acids might be a possible therapeutic target for treating Type 2 diabetes mellitus [19].

We have conducted a randomized single blinded placebo controlled study on 82 overweight and obese patients with prediabetes at deleted by editor University hospital outpatient clinic throughout 3 months. Patients with matched age and sex criteria were randomized into two groups (41 per each group), Group (A) who received Obeticholic acid 5 mg oral tablets daily and Group (B) who received placebo

Table 4. Comparison among control group (group B) between baseline (pre-clinical trial) and after end of treatment (post clinical trial) data as regards BMI, glycemic profile (Fasting insulin, FPG, HOMA_IR, 2h PP, HbA_{1c}), liver function test and lipid profile

		Control group (Group B)		Test value	P-value	Sig.
		Pre	Post			
Weight (kg)	Mean ± SD	108.22±17.93	108.32±17.72	-0.443•	0.660	NS
	Range	85–150	85–151			
Fasting insulin (microU/ml)	Median (IQR)	13 (10.8–18)	15 (12–17)	-1.678≠	0.093	NS
	Range	8–41.6	9–21			
FPG (mg/dl)	Mean ± SD	109.34±9.36	108.29±8.60	1.160•	0.253	NS
	Range	99–125	99–125			
(mmol/l)		(6.07±0.52)	(6.01±0.47)			
HOMA_IR	Median (IQR)	4.4 (3.2–5.6)	3.8 (3–5.2)	-1.723≠	0.085	NS
	Range	2.1–10.7	2.2–6.4			
2h PP (mg/dl)	Mean ± SD	140.61±8.30	139.17±8.29	1.635•	0.110	NS
	Range	127–157	126–158			
(mmol/l)		(7.81±0.46)	(7.73±0.46)			
HbA _{1c} (%)	Mean ± SD	5.91±0.24	5.90±0.25	0.628•	0.534	NS
	Range	5.7–6.4	5.6–6.4			
ALT (IU/L)	Median (IQR)	20 (16–24)	22 (16–25)	-1.866≠	0.062	NS
	Range	7–32	7–30			
Cholesterol (mg/dl)	Mean ± SD	190.29±23.25	187.59±21.18	2.002•	0.052	NS
	Range	150–231	152–232			
(mmol/l)		(4.92±0.6)	(4.85±0.55)			
LDL (mg/dl)	Mean ± SD	117.39±27.43	117.95±27.06	-1.024•	0.312	NS
	Range	63–156	69–157			
(mmol/l)		(3.04±0.71)	(3.05±0.7)			
HDL (mg/dl)	Mean ± SD	45.90±8.41	46.34±8.14	-1.204•	0.236	NS
	Range	31–59	29–58			
(mmol/l)		(1.19±0.22)	(1.2±0.21)			
TGs (mg/dl)	Mean ± SD	168.15±53.67	169.39±51.93	-0.974•	0.336	NS
	Range	85–286	85–268			
(mmol/l)		(1.9±0.61)	(1.91±0.59)			

Note. P-value >0.05: Non significant; P-value <0.05: Significant; P-value <0.01: Highly significant. •: Paired t-test; ≠: Wilcoxon Signed Ranks test

in form of non-sweet capsules for 3 months to evaluate efficacy of Obeticholic acid in obese patients with prediabetes.

In our study, use of Obeticholic acid daily for 3 months was found to reduce insulin resistance ($P<0.001$) with improved glycemic parameters (fasting plasma glucose, HOMA-IR, 2h pp and HbA_{1c}).

In a 2014, Daniele et al. discovered that FXR, as a critical regulatory element of free fatty acid metabolism, had a beneficial therapeutic impact on insulin resistance and type 2 diabetes [20]. Elevated plasma-free fatty acids contribute to insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. Reducing plasma-free fatty acids was linked to improved insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus patients ($P<0.001$).

Shihabudeen et al. (2015) found that FXR activation increased the release of anti-inflammatory cytokines and insulin-sensitive adipokines (adiponectin and leptin), and subsequently reversed insulin resistance. Insulin resistance is linked

to increased pro-inflammatory cytokines and decreased anti-inflammatory cytokines released by adipose tissue [21].

Type 2 diabetes mellitus and insulin resistance are significantly regulated by FXR. To validate the treatment efficacy and mechanism of FXR agonists on type 2 diabetes mellitus, further research is still required.

At the conclusion of our investigation, patients who took obeticholic acid had a highly significant effect on weight reduction ($P<0.001$), and this effect was significantly connected with insulin sensitivity.

In a 72-week, randomized controlled trial of Obeticholic acid (OCA) in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in 2018, Hameed et al. discovered that OCA causes weight loss in up to 44% of NASH patients, and that OCA therapy and weight loss have additive benefits on serum aminotransferases and histology. These findings emphasize the need of evaluating the concurrent metabolic consequences of novel NASH treatments [22].

Table 5. Comparison among case group (Group A) between baseline (pre-clinical trial) and after end of treatment (post clinical trial) data as regards BMI, glycemic profile, liver function test and lipid profile

		Case group (Group A)		Test value	P-value	Sig.
		Pre	Post			
Weight (kg)	Mean \pm SD	100.05 \pm 20.05	96.02 \pm 20.11	8.462•	<0.001	HS
	Range	76–160	70–158			
Fasting insulin (microU/ml)	Median (IQR)	14.1 (10.7–18.7)	8 (5.9–10)	-5.217≠	<0.001	HS
	Range	4.5–40.1	3.3–15			
FPG (mg/dl)	Mean \pm SD	110.90 \pm .93	98.51 \pm 7.06	10.961•	<0.001	HS
	Range	92–129	84–114			
		(12.2 \pm 0.55)	(5.4 \pm 0.39)			
HOMA_IR	Median (IQR)	4.1 (2.8–5.5)	1.9 (1.5–2.6)	-5.427≠	<0.001	HS
	Range	1.2–12.8	0.9–3.7			
2h PP (mg/dl)	Mean \pm SD	145.39 \pm 9.94	134.22 \pm 7.63	7.076•	<0.001	HS
	Range	128–162	119–149			
		(8.07 \pm 0.52)	(7.46 \pm 0.42)			
HbA _{1c} (%)	Mean \pm SD	5.94 \pm 0.24	5.78 \pm 0.22	5.466•	<0.001	HS
	Range	5.4–6.4	5.4–6.4			
ALT (IU/L)	Median (IQR)	16 (14–21)	15 (14–19)	-2.351≠	0.019	S
	Range	10–29	9–24			
Cholesterol (mg/dl)	Mean \pm SD	201.32 \pm 39.88	199.66 \pm 32.93	0.667•	0.509	NS
	Range	143–341	131–319			
		(5.21 \pm 1.03)	(5.61 \pm 0.85)			
LDL (mg/dl)	Mean \pm SD	126.34 \pm 36.87	125.51 \pm 28.94	0.378•	0.707	NS
	Range	75–246	78–218			
		(3.27 \pm 0.95)	(3.25 \pm 0.75)			
HDL (mg/dl)	Mean \pm SD	48.95 \pm 12.54	48.32 \pm 11.03	0.897•	0.375	NS
	Range	25–81	28–73			
		(1.27 \pm 0.32)	(1.25 \pm 0.29)			
TGs (mg/dl)	Mean \pm SD	144.34 \pm 59.51	116.46 \pm 39.06	5.163•	<0.001	HS
	Range	57–283	60–211			
		(1.63 \pm 0.67)	(1.32 \pm 0.44)			

Note. P-value >0.05: Non significant; P-value <0.05: Significant; P-value <0.01: Highly significant. •: Paired t-test; ≠: Wilcoxon Signed Ranks test

In 2019, Nyangasa et al. conducted another study to evaluate the connection of body mass index (BMI) and body fat percentage with cardio metabolic risk factors and discovered that a high BMI was strongly associated with hypertension. As a result, effective awareness-raising activities, as well as primary prevention public health policies, are required to avoid cardiometabolic illnesses associated by obesity [23]. The FXR is a key regulator that promotes lipid metabolism and organ-ismal energy metabolism while also lowering inflammation. Based on these findings, targeting FXR may be a useful way to treating obesity-related cardiometabolic disorders.

Despite recent gains in our understanding of the link between FXRs and obesity, further research is needed to determine the particular mechanism by which FXR control obesity.

Our study found a substantial decrease in triglycerides after 3 months of using Obeticholic acid (P<0.001), but no significant difference in other lipid profile indicators.

In accordance with our findings, Lambert et al. 2003 concluded that FXR deficiency increased hepatic cholesterol, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol, as well as a proatherogenic serum lipoprotein profile. FXR activation can boost lipid metabolism [24].

In 2006, Bilz et al. carried out a clinical study and discovered that chenodeoxycholic acid significantly lowers triglycerides (which is consistent with our findings). On the other hand, it decreases very low-density cholesterol; the fact that this change in LDL wasn't statistically significant in our study may be because of its brief duration [25].

Crucially, no adverse events were found throughout the course of the trial. All participants were closely monitored for the possibility of any side effects developing, and they were advised to cease taking the medication if any did. Fortunately, this was not necessary.

Similar results were found in other clinical trials. Trauner et al. used 3-year interim data from the 5-year open-label extension of the pivotal phase 3 POISE trial for patients with primary biliary cholangitis to assess the long-term safety and efficacy of obeticholic acid and ensured drug safety [26].

Study limitations

It would be better if double blinded on larger scale with longer periods of follow up.

Next studies

Studies comparing efficacy of OCA on insulin sensitivity in prediabetics with other conventional therapies

CONCLUSION

In addition to involving obesity, diabetes, and cardiovascular disease, metabolic diseases also have complex pathogenic mechanisms that include abnormal glucose metabolism, oxidative stress, insulin resistance, disorders of lipid metabolism, and inflammatory responses. FXR is essential for maintaining cholesterol homeostasis and the metabolism of bile acids. It may be possible

to control lipid metabolism, preserve cardiovascular health, lessen insulin resistance, and improve glucose tolerance by turning on FXR. As a result, the possible function of FXR as a regulatory factor in improving insulin sensitivity, lowering indicators of liver inflammation, and mending damaged vessels has received increased attention.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. No funding

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

Contribution of authors. There were equal contributions of all authors regarding the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; Drafting the work or revising it critically for important intellectual content. All authors read and approved the final version of the manuscript before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper examination and resolution of issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

Acknowledgments. Selected artwork shown in the figure 1 were used from or adapted from pictures provided by Servier Medical Art (Servier; <https://smart.servier.com/>), licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 Unported License.

REFERENCES

- Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Prediabetes and What It Means: The Epidemiological Evidence. In: *Annual Review of Public Health*. 2021;42(1): 59-77. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-090419-102644>
- Schwabe RF, Tabas I, Pajvani UB. Mechanisms of Fibrosis Development in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1913-1928. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.311>
- Magueresse-Battistoni B Le, Labaronne E, Vidal H, Naville D. Endocrine disrupting chemicals in mixture and obesity, diabetes and related metabolic disorders. *World J Biol Chem*. 2017;8(2):108. doi: <https://doi.org/10.4319/wjbc.v8.i2.108>
- Zhou J, Huang N, Guo Y, et al. Combined obeticholic acid and apoptosis inhibitor treatment alleviates liver fibrosis. *Acta Pharm Sin B*. 2019;9(3):526-536. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.11.004>
- Matuszkiewicz-Rowińska J. Homeostatic model assessment indices in evaluation of insulin resistance and secretion in hemodialysis patients. *Med Sci Monit*. 2013;19:592-598. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.883978>
- Portillo P, Yavuz S, Bril F, Cusi K. Role of Insulin Resistance and Diabetes in the Pathogenesis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Hepatol Reports*. 2014;13(2):159-170. doi: <https://doi.org/10.1007/s11901-014-0229-3>
- American Diabetes Association; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Supplement_1):S15-S33. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
- Rhee E-J. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes: An Epidemiological Perspective. *Endocrinol Metab*. 2019;34(3):226. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.3.226>
- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271-281. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
- Ray K. Obeticholic acid for the treatment of fatty liver disease—NASH no more? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(1):1-1. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.203>
- Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes*. 2015;6(2):296. doi: <https://doi.org/10.4239/wjcd.v6.i2.296>
- Singh B. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes*. 2010;1(2):36. doi: <https://doi.org/10.4239/wjcd.v1.i2.36>
- Fujii H, Kawada N. The Role of Insulin Resistance and Diabetes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3863. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21113863>
- Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ Res*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315896>
- Mercurio V, Carlomagno G, Fazio V, Fazio S. Insulin resistance: Is it time for primary prevention? *World J Cardiol*. 2012;4(1):1. doi: <https://doi.org/10.4330/wjcv.v4.i1.1>
- Vitek L. Bile Acids in the Treatment of Cardiometabolic Diseases. *Ann Hepatol*. 2017;16:S43-S52. doi: <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.5496>
- Kiriyama Y, Nochi H. The Biosynthesis, Signaling, and Neurological Functions of Bile Acids. *Biomolecules*. 2019;9(6):232. doi: <https://doi.org/10.3390/biom9060232>
- Nguyen A, Bouscarel B. Bile acids and signal transduction: Role in glucose homeostasis. *Cell Signal*. 2008;20(12):2180-2197. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2008.06.014>
- Wu Y, Zhou A, Tang L, Lei Y, Tang B, Zhang L. Bile Acids: Key Regulators and Novel Treatment Targets for Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2020;2020:1-11. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/6138438>
- Daniele G, Eldor R, Merovci A, et al. Chronic Reduction of Plasma Free Fatty Acid Improves Mitochondrial Function and Whole-Body Insulin Sensitivity in Obese and Type 2 Diabetic Individuals. *Diabetes*. 2014;63(8):2812-2820. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-1130>
- Shihabudeen MS, Roy D, James J, Thirumurugan K. Chenodeoxycholic acid, an endogenous FXR ligand alters adipokines and reverses insulin resistance. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;414:19-28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.07.012>
- Hameed B, Terrault NA, Gill RM, et al. Clinical and metabolic effects associated with weight changes and obeticholic acid in non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(5):645-656. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.14492>
- Nyangasa MA, Buck C, Kelm S, Sheikh MA, Brackmann KL, Hebestreit A. Association between cardiometabolic risk factors and body mass index, waist circumferences and body fat in a Zanzibari cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025397>
- Lambert G, Amar MJA, Guo G, Brewer HB, Gonzalez FJ, Sinal CJ. The Farnesoid X-receptor Is an Essential Regulator of Cholesterol Homeostasis. *J Biol Chem*. 2003;278(4):2563-2570. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M209525200>

25. Bilz S, Samuel V, Morino K, Savage D, Cheol SC, Shulman GI. Activation of the farnesoid X receptor improves lipid metabolism in combined hyperlipidemic hamsters. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2006. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00355.2005>
26. Trauner M, Nevens F, Shiffman ML, et al. Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year results of an international open-label extension study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30094-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30094-9)

AUTHORS INFO:

***Hanan Mohammed Amer**, Professor; address: El-Khalyfa El-Mamoun Street Abbasya, 11566, Cairo, Egypt; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6546-4953>; e-mail: hanan202@yahoo.com

Mina Mikhail Nesim, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9876-5643>; e-mail: mina@yahoo.com

Hany Khairy Mansour, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8698-9739>; e-mail: hany@yahoo.com

Eman Nasr Omran, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7853-5801>; e-mail: eman2024@yahoo.com

Nesma Hussien Ahmed, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0997-5237>; e-mail: nesmahusseini@yahoo.com

*Corresponding author.

TO CITE THIS ARTICLE:

Amer H, Nesim M, Mansour H, Nasr E, Ahmed N. Obeticholic Acid and Insulin Sensitivity in Overweight Patients with Prediabetes. *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):161-169. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13088>

ИСПРАВЛЕНИЯ: 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>)



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

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Ошибки в статье «Редкий случай сочетания синдрома множественных эндокринных неоплазий и врожденной дисфункции коры надпочечников у одного пациента» авторского коллектива в составе: Бондаренко А.С., Мамедова Е.О., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А., опубликованной в журнале «Ожирение и метаболизм». — 2024. — Т. 21. — №1. — С. 79-84. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13015>

На стр. 82 добавлен текст следующего содержания: «Впервые представленный случай был описан в докторской диссертации Карева М.А. При этом автор обращает внимание читателей, что наличие у пациента ВДКН могло привести к отсроченной диагностике второго моногенного заболевания — МЭН-1: эпизоды неукротимой рвоты в данном случае расценивались как проявление сольтеряющих кризов, но нельзя исключить, что могли быть связаны с развитием выраженной гиперкальциемии у пациента [30]».

Также в раздел «Список литературы» добавлен новый источник под №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».

Авторы сожалеют о допущенной ошибке и понимают важность уважения интеллектуальной собственности других исследователей. Исходная версия статьи была заменена.

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

CORRIGENDUM: 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>)

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

Endocrinology Research Centre

A corrigendum on "A Rare Case of Co-occurrence of Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome and Congenital Adrenal Hyperplasia" by Axenia S. Bondarenko, Elizaveta O. Mamedova, Zhanna E. Belaya, Galina A. Melnichenko (2024). Obesity and metabolism. 2024;21(1):79-84. DOI: 10.14341/omet13015.

On the page 82, the following text was added: "The presented case was first described in the dissertation of Kareva M.A. The author draws the readers' attention to the fact that the presence of CAH in the patient could lead to a delayed diagnosis of the second monogenic disease — MEN-1: episodes of indomitable vomiting in this case were considered as a manifestation of salt-wasting crises, but it cannot be excluded that they could be associated with the development of severe hypercalcaemia in the patient [30]".

A new source has been added in the reference list section under No. 30: «Kareva M.A. Vrozhdannaya disfunkciya kory nadpochechnikov u detej: epidemiologiya, geneticheskaya osnova, personalizirovannyj podhod k diagnostike i lecheniyu, monitoring somaticheskogo i reproduktivnogo zdorov'ya. [dissertation] Moscow; 2018. (In Russ)».

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Бондаренко Аксения Сергеевна [Axenia S. Bondarenko, MD];** адрес: Россия, 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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



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., профессор [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Бондаренко А.С., Мамедова Е.О., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Исправления: 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: 10.14341/omet13015) // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №2. — С. 170-171. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13154>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bondarenko AS, Mamedova EO, Belaya ZE, Melnichenko GA. Corrigendum: A Rare Case of Co-occurrence of Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome and Congenital Adrenal Hyperplasia. (Obesity and metabolism. 2024;21(1):79-84. doi: 10.14341/omet13015). *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):170-171. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13154>

ИСПРАВЛЕНИЯ: 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>)



© Е.А. Старостина*, Н.В. Фролкова, С.М. Сеидова, Е.Г. Пржиялковская, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Ошибки в статье «Синдром тестикулярной феминизации: превентивная гонадэктомия, «за» и «против»» авторского коллектива в составе Е.А. Старостина, Н.В. Фролкова, С.М. Сеидова, Е.Г. Пржиялковская, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина, опубликованной в журнале «Ожирение и метаболизм». — 2024. — Т. 21. — №1. — С. 85-91. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13024>.

На стр. 87 удалено предложени: «Кроме того, препараты тестостерона применяются для лечения бесплодия у пациентов с легкой формой СТФ [3].» Добавлен абзац «Birnbau W et al. 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.»

Также в раздел список литературы добавлен новый источник под №10: «Birnbau W, Marshall L, Werner R, et al. Oestrogen versus androgen in hormone-replacement therapy for complete androgen insensitivity syndrome: a multicentre, randomized, double-dummy, double-blind crossover trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(10):771-780. doi:10.1016/S2213-8587(18)30197-9.».

Авторы сожалеют о допущенной ошибке. Исходная версия статьи была заменена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: андрогенной нечувствительности синдром; тестикулярной феминизации синдром; рецепторы андрогенов; половая дифференциация.

CORRIGENDUM: ANDROGEN INSENSITIVITY SYNDROME: PREVENTIVE GONADECTOMY, "PROS" AND "CONS" (Obesity and metabolism. 2024;21(1):85-91. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13024>)

© Evgenia A. Starostina*, Nadezhda V. Frolkova, Seidbike M. Seidova, Elena G. Przhialkovskaya, Nadezhda M. Platonova, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre

A corrigendum on "Androgen insensitivity syndrome: preventive gonadectomy, "pros" and "cons" (Obesity and metabolism by Evgenia A. Starostina, Nadezhda V. Frolkova, Seidbike M. Seidova, Elena G. Przhialkovskaya, Nadezhda M. Platonova (2024). Obesity and metabolism. 2024;21(1):85-91. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13024>

On page 87 the sentence "In addition, testosterone preparations are used to treat infertility in patients with a mild form of STF [3]" was removed. Added paragraph "Birnbau W et al. conducted a multicenter, double-blind, randomized, crossover study in three university medical centers and three specialized hospitals in Germany. In this study, patients aged 18-54 years with karyotype 46,XY, genetically confirmed CAIS, removed gonads, were treated with either estradiol drugs at a dose of 1.5 mg/day for 6 months, followed by a transition to testosterone 50 mg /day for 6 months (sequence A), or testosterone preparations 50 mg/day for 6 months, followed by a transition to estradiol 1.5 mg/day for 6 months (sequence B).

In the study, testosterone was well tolerated and as safe as estrogen. The authors suggested that testosterone may be an alternative replacement therapy for CAIS, particularly for patients with reduced sexual function."

A new source has been added in the reference list section under No. 30: "Birnbau W, Marshall L, Werner R, et al. Oestrogen versus androgen in hormone-replacement therapy for complete androgen insensitivity syndrome: a multicentre, randomized, double-dummy, double-blind crossover trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(10):771-780. doi:10.1016/S2213-8587(18)30197-9."

The authors regret the error. The original version of the article has been replaced.

KEYWORDS: Androgen insensitivity syndrome; testicular feminization; androgen receptor; sex development disorders.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



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. Przhiyalkovskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; eLibrary SPIN: 9309-3256; e-mail: przhiyalkovskaya.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. Исправления: 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>) // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №2. — С. 172-173. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13159>

TO CITE THIS ARTICLE:

Starostina EA, Frolkova NV, Seidova SM, Przhiyalkovskaya EG, Platonova NM, Troshina EA. Corrigendum: Androgen insensitivity syndrome: preventive gonadectomy, "pros" and "cons". (Obesity and metabolism. 2024;21(1):85-91. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13024>). *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):172-173. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13159>

ОЖИРЕНИЕ. ПРИЧИНЫ, ТИПЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ



© Э.А. Бондарева^{1*}, Е.А. Трошина²

¹Федеральный научно-клинический центр Физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Стремительные изменения морфологических характеристик населения, начавшиеся в середине прошлого столетия, обусловлены изменением среды обитания. «Жирогенная» среда, которая формируется в урбанизированных пространствах, способствует гиподинамии и гиперкалорийному рациону, а процессы глобализации способствуют ожирению населения во всех странах мира. От эпидемии ожирения, провозглашенной ВОЗ в 1988 г., человечество перешло к пандемии ожирения. В данном обзоре проведен анализ мировых и российских трендов в развитии ожирения. Представлены данные о распространенности скрытого ожирения и критерии диагностики этого состояния. Проведен анализ данных о динамике индекса массы тела (ИМТ) в мире и на территории России. Рассмотрены различные варианты топографии жировотложения и их связь с коморбидными заболеваниями. Обсуждается строение подкожного жирового депо в абдоминальной области и влияние наружного (superficial subcutaneous abdominal adipose tissue, SSAT) и глубокого (deep subcutaneous abdominal adipose tissue, DSAT) слоев подкожной жировой клетчатки в области живота на риски развития заболеваний. Представлены результаты оценки диагностической ценности T/A замены в гене *FTO* (*rs9939609*) для прогноза доли жировой массы и абдоминального характера жировотложения у взрослых.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; скрытое ожирение; центральное ожирение; *FTO*; антропоцен.

OBESITY. REASONS, FEATURES AND PROSPECTS

© Elvira A. Bondareva^{1*}, Ekaterina A. Troshina²

¹Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Rapid changes in the morphological characteristics of the population, which began in the middle of the last century, are due to changes in the habitat. The “obesogenic” environment that is formed in urbanized spaces contributes to physical inactivity and a hypercaloric diet, and the processes of globalization contribute to obesity in the population in all countries of the world. From the obesity epidemic declared by WHO in 1988, humanity has moved to an obesity pandemic. The presented review analyzes global and Russian trends in the development of obesity. Data on the prevalence of latent obesity and diagnostic criteria for this condition are presented. An analysis of data on the dynamics of BMI in the world and in the Russian Federation was carried out. Various options for the topography of fat deposition and their relationship with comorbid diseases are considered. The structure of the subcutaneous fat depot in the abdominal area and the influence of the outer (superficial subcutaneous abdominal adipose tissue, SSAT) and deep (deep subcutaneous abdominal adipose tissue, DSAT) layers of subcutaneous fatty tissue in the abdominal area on the risks of developing diseases are discussed. The results of assessing the diagnostic value of the T/A substitution in the *FTO* gene (*rs9939609*) for predicting the proportion of fat mass and abdominal fat deposition in adults are presented.

KEYWORDS: obesity; hidden obesity; central obesity; *FTO*; anthropocene.

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире от последствий избыточного веса и ожирения умирает больше людей, чем от последствий дефицита массы тела (официальный сайт Всемирной организации здравоохранения) [1]. Глобальная эпидемия ожирения продолжает набирать обороты, затрагивая на сегодняшний день более двух миллиардов человек — около четверти населения планеты. В 2017 г. группа по изучению глобального бремени болезней (The Global Burden of Disease Group) заявила: «С 1980 г. чис-

ло людей с ожирением удвоилось в более 70 странах и непрерывно увеличивается во всех остальных государствах» [2]. ЮНИСЕФ в 2017 г. сообщило, что за последние 15 лет прогресс в снижении количества детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением отсутствует [3]. По мнению ведущих специалистов в данной области, если тренд 2000-х сохранится, то вероятность достичь цели по снижению в два раза к 2025 г. общего числа людей с ожирением близка к нулю [4]. Можно с уверенностью заявить, что на текущий момент человечество проигрывает войну ожирению.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

Таблица 1. Значения *AUC* и уровни значимости для некоторых антропометрических признаков и индексов в подгруппах мужчин и женщин

Table 1. *AUC* values and significance levels for anthropometric traits and indices in subgroups of men and women

Признак	Мужчины		Женщины	
	<i>AUC</i>	<i>p</i> _{ВН}	<i>AUC</i>	<i>p</i> _{ВН}
Окружность груди (см)	0,44 [0,33; 0,55]	0,38	0,41 [0,31; 0,52]	0,10
Окружность талии (см)	0,41 [0,29; 0,52]	0,38	0,40 [0,29; 0,51]	0,07
КЖС живота (мм)	0,56 [0,44; 0,69]	0,38	0,38 [0,28; 0,48]	0,06
ЖМ (кг)	0,44 [0,33; 0,55]	0,38	0,39 [0,29; 0,50]	0,06
ИМТ (кг/м ²)	0,44 [0,31; 0,56]	0,38	0,39 [0,28; 0,49]	0,06
ИТР	0,45 [0,32; 0,57]	0,42	0,38 [0,27; 0,48]	0,06

Примечание: *AUC* (*area under the curve*) — площадь под кривой; *p*_{ВН} — уровень статистической значимости с поправкой Беньямини-Хохберга; КЖС — кожно-жировая складка; ЖМ — жировая масса; ИТР — индекс «талия/рост».

Note: *AUC* (*area under the curve*) — area under the curve; *p*_{ВН} — level of statistical significance with Benjamini-Hochberg correction; SF — skinfold thickness; FM — fat mass; WHtR — waist-to-height ratio.

Для поиска статей были использованы российские и международные базы данных: РИНЦ, PubMed, ScienceDirect, Scopus and Google Scholar. Поиск проводили по ключевым словам: obesity, globesity, normal-weight obesity, BMI, ожирение, эпидемия ожирения, скрытое ожирение, ИМТ. В анализ были включены оригинальные исследования и обзорные статьи, опубликованные с 2018 по 2023 гг. на английском или русском языках. Были использованы только полнотекстовые версии статей.

Материалы, которые были использованы авторами для создания иллюстративного материала к данному обзору, были собраны в рамках проектов РФФИ №20-49-040004 (рук. Е.В. Попова), 20-09-00276 (рук. Э.А. Бондарева) и РНФ №22-75-10122 (рук. Н.А. Кулемин). Данные, использованные в таблице 1, а также для создания рисунков 1–5, получены авторами в рамках проведения комплексных антропогенетических обследований взрослого населения (230 мужчин и 234 женщины в возрасте от 18 до 75 лет) г. Москвы. 2D-скан подкожной жировой клетчатки в абдоминальной области (рис. 4) получен авторами в ходе комплексного антропогенетического обследования при помощи УЗИ-сканера BodyMetrix (IntelMetrix, США), визуализация и цифровая обработка сигнала были проведены в программном обеспечении BodyViewProFit (IntelMetrix, США) [5]. Программа обследования и антропометрические характеристики для выборок взрослых жителей г. Москвы, которые были использованы для создания рисунков 1–5, подробно описаны в публикациях [5–11].

КОГДА НАЧАЛАСЬ ЭПИДЕМИЯ ОЖИРЕНИЯ?

В 1988 г. ВОЗ в своем докладе сообщила о проблеме ожирения как о глобальном феномене, тогда же впервые прозвучал вывод об эпидемии ожирения в мире [3]. С тех пор термин «эпидемия или пандемия ожирения» прочно вошел в научный оборот, доклады официальных органов и СМИ. Однако неясно, определяет ли слово «эпидемия» то, что мы наблюдаем в современной популяции человека. Эпидемия начинается со вспышки заболевания, проходит пик, затем наступает спад, и в конце концов она завершается, так как все восприимчивые индивидуумы либо выздоравливают, либо умирают. Вместо рез-

кой вспышки «заболевания» ожирением мы наблюдаем постоянный и неуклонный рост доли людей с высоким индексом массы тела (ИМТ).

Исторические свидетельства эпидемиологических исследований позволяют заключить, что увеличение ИМТ в популяции человека происходит последние 300 лет. Американский экономист Роберт Фогель исследовал взаимосвязь между размером тела и производительностью труда с начала XVIII века [12]. Используя данные о длине и массе тела жителей наиболее экономически развитых государств (Скандинавские страны, Франция, Великобритания) начиная с 1705 и до 1975 гг., Фогель показал, что в 1705 г. средний ИМТ в этих популяциях составлял 19 кг/м², что ниже рекомендованного ВОЗ идеального значения ИМТ в 22 кг/м². Следующие три столетия ИМТ постепенно увеличивался, отражая увеличение среднепопуляционных значений длины и массы тела, и к 1975 г. составил 25 кг/м². После достижения верхней границы нормальных значений ИМТ во многих развитых странах продолжил увеличиваться и к 2014 г. в США составил 27,8 кг/м². Высказывается мнение, что наблюдаемое увеличение ИМТ является не эпидемией, а закономерным итогом биологических процессов по увеличению размеров тела с целью защиты от голода и повышения эффективности в различных столкновениях, в том числе военных. Одновременно с продолжающимся набором массы фиксируется замедление или полная остановка прибавки в длине тела у современного человека. Это может свидетельствовать о том, что большинство популяций реализовало генетический потенциал в линейном росте. На протяжении практически всей истории человеку приходилось бороться с голодом. Эта борьба вышла на новый уровень после создания Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединенных Наций (ФАО) (Food and Agriculture Organization, FAO) после Второй мировой войны. Руководством ФАО были предприняты значительные усилия по увеличению подушевой калорийности и доступности пищи в бедных странах [13]. Постепенно эти инициативы трансформировались в современную индустрию производства продуктов питания для массового потребления и борьбу за «долю в желудке» потребителей между производителями и поставщиками продуктов питания.

От голода по-прежнему страдает население во многих частях света, однако, по мнению большинства экспертов, это связано с неравенством в доступе к пище, а не с ее недостаточным производством в глобальном масштабе.

СИТУАЦИЯ В РОССИИ

Исследования распространенности общего ожирения проводятся и в России [14–18]. Распространенность ожирения оценивается Федеральной службой государственной статистики (Росстат) только по данным обращаемости населения за медицинской помощью. В связи с низкой обращаемостью населения с проблемой избыточного веса и ожирения данные официальной статистики не отражают реальную распространенность данного заболевания. В 2018 г. было проведено выборочное обследование рациона питания взрослого населения, при этом распространенность ожирения оценивалась на основании объективных измерений массы тела и роста членов домохозяйств. Результаты указали на то, что ожирение имеют 17,8% мужчин и 24,5% женщин, а избыточная масса тела зафиксирована у 46,9% мужчин и 34,7% женщин.

По результатам эпидемиологического исследования NATION, проведенного под эгидой ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России [16], распространенность ожирения среди населения РФ составила 31%, а избыточной массы тела — 35%. Однако, по официальной статистике Росстата, численность лиц с ожирением составляет 1 981 730 человек (1,38% населения). По сравнению с 2020 г. отмечается прирост на 72 029 человек. Таким образом, число официально зарегистрированных взрослых пациентов с ожирением в РФ в 13–22 раза меньше реального их количества.

В педиатрической популяции, по данным статистических отчетов (форма №12) на 01.01.2022 г., в РФ за 2021 г. ожирение выявлено у 532 136 детей, что составляет 1,6% от детского населения. Наименьшая распространенность ожирения среди детей и подростков (менее 1000 человек на 100 тысяч детского населения) за 2022 г., по данным формы №12, отмечается в Чеченской республике, Ингушетии, Карачаево-Черкесии, Республике Калмыкия, Сахалинской области, Ульяновской области, Республике Карелия, Вологде, Ленинградской и Псковской областях, Ставропольском крае, Республике Дагестан, Республике Тыве, наибольшие показатели (выше 3100 человек на 100 тыс. детского населения) — в Амурской и Свердловской областях, Алтайском крае, Брянской и Оренбургской областях, Камчатском крае, Республике Бурятия. В среднем по РФ — 3338,0 на 100 тыс. детского населения. Однако при проведении эпидемиологических исследований на территории РФ (Свердловская, Самарская области, Республика Башкортостан, г. Москва) с оценкой ИМТ (ключевой показатель оценки наличия ожирения) процент ожирения среди детей составляет 6–13%, а избыток массы тела — 21–25% согласно нормативам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), то есть истинная распространенность ожирения превышает официальную в 4–6 раз. Таким образом, данные официальной статистики не в полной мере отражают распространенность ожирения у детей.

В отечественных работах суммированы данные о распространенности общего ожирения среди мужчин и жен-

щин в различных городах и регионах России [15, 17]. Данные для Горно-Алтайска (2020–2021 гг.) и Кызыла получены авторами [6], для г. Москвы (2019–2022 гг.) [5, 7–11]. Выборки представлены обследованными мужчинами и женщинами в возрасте 18–35 лет из Республики Алтай.

В целом для территории России характерны общемировые тренды: среднепопуляционное значение ИМТ составляет 27,6 кг/м², ожирение чаще встречается у женщин, доля людей с ожирением увеличивается с возрастом, также увеличивается доля людей с абдоминальным ожирением [17].

В ходе выборочного исследования рациона населения в 2018 г. были проанализированы основные причины набора массы тела пациентами. У населения РФ сохраняется недостаточное потребление свежих фруктов и овощей. Так, только 60,3% респондентов указали, что едят свежие фрукты ежедневно или несколько раз в неделю, 75,6% населения включают в свое меню овощи (за исключением картофеля) в свежем, отварном или тушеном виде. Лишь 69,9% детей в возрасте 3–13 лет употребляют овощи. Сохраняется высокая доля лиц, ежедневно употребляющих сладкие газированные напитки (8,6% среди взрослого населения, 13,9% среди детского), а также лиц, часто потребляющих колбасные изделия (43,7% взрослого населения).

В отчете Министерства спорта РФ о ходе реализации государственной программы «Развитие физической культуры и спорта» за 2022 г. [18] приводятся данные о доле населения, занимающейся спортом в соответствующих сооружениях (на стадионах, залах, бассейнах и др.) — 52,95%, 13,6% лиц занимается в клубах, в том числе по месту жительства. Таким образом, несбалансированное питание и недостаточная физическая активность вносят вклад в распространение избыточной массы тела и ожирения.

В течение последних 5 лет ситуацию с ростом числа лиц с ожирением усугубила пандемия COVID-19. Период самоизоляции способствовал гиподинамией и перееданию, что было обусловлено увеличением числа работников, находящихся на дистанционном режиме работы [19].

ОЖИРЕНИЕ КАК НЕОТЪЕМЛЕМАЯ ЧЕРТА АНТРОПОЦЕНА

Неформальным термином «антропоцен» принято обозначать текущий момент эволюции человека, в котором человеческая деятельность является мощнейшим фактором, влияющим на планетарные процессы. Некоторые компоненты человеческой деятельности затрагивают диету современного человека, что непосредственно влияет на глобальный прирост массы тела. Разрастание городов и увеличение их количества приводит к тому, что все больше населения Земли проживает в городах, где формируется «жирогенная» среда. «Жирогенная» среда (obesogenic environment) — это среда обитания, для которой характерны гиперкалорийное питание и гиподинамия. Высокоурбанизированная среда обитания, которая способствует накоплению избыточной жировой массы за счет гиподинамии и легко доступной энергетически плотной пищи [20]. По прогнозам, к 2035 г. более двух миллиардов человек будут жить в городах [21]. Факторы, формирующие «жирогенное» окружение, находятся под пристальным

вниманием научного сообщества, в свете тесной связи с глобальной эпидемией ожирения современного общества («globesity» — global obesity). Например, было показано, что ИМТ жителей городов отрицательно коррелирует с расстоянием до ближайшего ресторана с фастфудом, что привело к появлению термина *retail food environment* [22]. С другой стороны, наличие тротуаров и доступных рекреационных зон увеличивают расход энергии на 10%. Городские жители, которые пользуются общественным транспортом, делают на 30% больше шагов, чем владельцы автомобилей. В свете постоянного воздействия факторов «жирогенной» среды задача по снижению и удержанию сниженной массы тела, которая рекомендована в связи с развитием коморбидных заболеваний, для многих людей становится действительно крайне сложной задачей [22]. В целом главной проблемой городских жителей является гиподинамия, которая, в зависимости от индивидуальных особенностей, приводит к развитию общего, скрытого или висцерального ожирения, тогда как улучшение физических кондиций (увеличение физической силы и выносливости) приводят к заметному улучшению метаболических показателей, снижению запасов жира в висцеральном депо независимо от снижения массы тела. Глобализация способствует распространению вестернизированного образа жизни, который формирует «жирогенную» среду. «Жирогенное» окружение, в свою очередь, требует изменения адаптационных механизмов, которые сформировались ранее в совершенно иных условиях среды. Таким образом, современный человек как биологический вид находится в совершенно новых условиях: избыток высококалорийной пищи, гиподинамия, термонейтральная среда, которые изменяют адаптивные в прошлом механизмы на дезадаптивные. Физическая активность (ФА), несомненно, является мощным фактором, влияющим на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Роттердамское исследование показало, что люди с избыточной массой тела и ожирением, поддерживающие высокий уровень ФА, и люди с нормальным ИМТ имеют равный риск развития заболеваний [23]. Таким образом, в современных популяциях присутствуют метаболически здоровые (концентрация глюкозы натощак, индекс HOMA-IR, концентрация инсулина) люди с избыточной массой тела и ожирением. По некоторым оценкам, 10–16% среди людей с ожирением в западных обществах [24]. Таким образом, можно констатировать низкую эффективность использования ИМТ в диагностике риска развития коморбидных заболеваний. Предлагается ряд альтернативных подходов по оценке ожирения, которые не предполагают учета ИМТ, например, комплексный подход к оценке рисков, сочетающий оценку доли жировой массы тела пациента, клинических проявлений и других этиологических факторов [24]. Указанные подходы могут стать эффективным инструментом для оценки риска коморбидных заболеваний на индивидуальном уровне, но могут оказаться неэффективными на уровне популяции.

Пристального внимания заслуживает рост случаев ожирения (в том числе абдоминального) среди коренного населения. Этот тренд отмечается зарубежными [25] и отечественными [26] исследователями в популяциях коренных народов, независимо от их этно-расовой принадлежности и климатических условий проживания, т.е. носит глобальный характер.

ИМТ И БОЛЕЗНИ

В масштабном скрининговом исследовании, проведенном в России, было показано, что процент взрослого населения с избыточной массой тела устойчиво увеличивается с возрастом до 55–60 лет, достигая 80–85% у женщин и 75–80% у мужчин. Высокая распространенность избыточной массы тела и ожирения в когорте пожилых людей способствует развитию и усугублению течения коморбидных заболеваний (гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, заболевания опорно-двигательного аппарата и другие) [27]. Развитие коморбидных ожирению заболеваний снижает качество и продолжительность жизни взрослого населения, а также приводит к увеличению расходов на здравоохранение. Говоря о пандемии ожирения, имеют в виду всех, чей ИМТ выше рекомендованной ВОЗ границы в 24,9 кг/м². Однако более 60% всех заболеваний и смертей, связанных с ожирением, происходят в зоне, где ИМТ превышает 30 кг/м². Доля людей с ИМТ ≥ 30 кг/м² в популяции всего около 10% [2]. Предрасположенность к различным заболеваниям людей с ИМТ 25–29,9 кг/м² в настоящий момент является предметом дискуссий и активного изучения. Ряд исследований свидетельствуют, что смертность в этом диапазоне не отличается от уровня в нормальном. Результаты этих и ряда других исследований позволили высказать идею о том, что значение ИМТ в точке минимальной смертности постепенно увеличивается, и, возможно, традиционные рамки нормальных значений ИМТ 18,5–24,9 кг/м² должны быть пересмотрены [28]. Исследование «парадокса ожирения» выходит за рамки данного обзора. Скажем лишь, что существует множество свидетельств, что текущие рамки «здоровых» значений ИМТ остаются актуальными [29]. Противоречивые результаты относительно опасных и безопасных значений ИМТ порождают необоснованные рекомендации для людей с ИМТ 25–29,9 кг/м², которые призывают «стараться не набрать еще больше, нежели снижать вес» [30]. В США такие рекомендации от официальных органов здравоохранения привели к уменьшению числа людей, старающихся снизить вес [31].

Действительно, корреляционные связи между ИМТ и метаболическими нарушениями, такими как инсулинорезистентность, очень низкие. Систематический обзор по результатам исследований 1994–2015 гг. выявил, что ИМТ описывает лишь 16% изменчивости инсулинорезистентности [32]. Результаты других исследований показали, что инсулинорезистентность является гораздо более надежным предиктором развития заболеваний, нежели ИМТ. Проспективное исследование, длившееся 5,5 года, показало, что у людей с ожирением и нормальной чувствительностью к инсулину на 40% реже диагностировали диабет, чем у людей с ожирением и инсулинорезистентностью. Верно и обратное: люди с нормальной массой тела и инсулинорезистентностью имеют на 80% выше риск развития диабета, нежели те, кто имеет нормальную массу тела и нормальную чувствительность к инсулину [33]. Конкретные механизмы и причины, которые приводят к развитию патологических состояний (инсулинорезистентность, дислипидемия, гипертония и т.д.), активно исследуются. Особое внимание уделяется процессам метилирования. Авторы предположили, что жиротложение приводит к изменению метилирования ДНК, что в свою очередь влияет на метаболизм липопротеинов

и процессы воспаления. Исследовав статус метилирования у более 5000 человек, авторы ранжировали их по ИМТ и уровню метилирования. Анализ результатов показал, что уровень метилирования положительно коррелирует с риском развития диабета 2 типа независимо от ИМТ [34].

ОТ ОЖИРЕНИЯ К ОЖИРЕНИЯМ

Среди различных подтипов ожирения морбидное (ИМТ \geq 40 кг/м²) распространяется в популяции современного человека быстрее всего. Заболеваемость и смертность у людей с морбидным ожирением самая высокая, что создает новые вызовы для системы здравоохранения и методов медицинской коррекции для таких пациентов. В США число взрослых людей с ИМТ 40 кг/м² за период с 1986 по 2010 гг. увеличилось в четыре раза. Для ИМТ \geq 50 кг/кв.м. отмечен более чем десятикратный рост. Для сравнения, число людей с ИМТ от 30 до 40 кг/м²

удвоилось. Морбидное ожирение ассоциировано с определенными этническими группами и на 50% чаще встречается среди женщин, чем среди мужчин [35].

ВОЗ определяет ожирение следующим образом: аномальное или избыточное накопление жира, которое приводит к ухудшению здоровья [36]. Этот же документ признает, что ИМТ является крайне грубым индикатором доли жира в организме. Люди с нормальным ИМТ могут иметь долю ЖМ \geq 30% — состояние, которое называется скрытым ожирением, или ожирением при нормальном весе [37]. В таком случае нормальный ИМТ поддерживается за счет заметного снижения тощей массы тела, преимущественно за счет скелетных мышц.

По различным оценкам, распространенность скрытого ожирения варьирует от 13 до 38% [37]. Несмотря на общий консенсус о существовании феномена скрытого ожирения, на сегодняшний день отсутствуют его единые диагностические критерии (табл. 2). De Lorenzo и соавт.

Таблица 2. Критерии ожирения при нормальном весе

Table 2. Normal weight obesity criteria

Страна	Возраст, лет	%Ж	Оценка %ЖМ	Критерии ожирения при нормальном весе		
				ИМТ	%ЖМ М	%ЖМ Ж
Китай	20+	59	БИА	8,5–23,9	\geq 24	\geq 33
	18–24	46	БИА	18,5–24,9	\geq 20	$>$ 30
	18–85	44	БИА	$<$ 25	\geq 25	\geq 30
	18–24	46	БИА	18,5–24,9	\geq 20	$>$ 30
	18–80	66	DXA	18,5–23,9	$>$ 20	$>$ 30
Индия	18–35	68	БИА	18,5–24,9	\geq 23,1	\geq 33,3
	30–60	46	БИА	18,5–24,9	\geq 20,6	\geq 33,4
Тайвань	18+	60	БИА	$<$ 23	$>$ 23	$>$ 27
Таиланд	20+	35	БИА	М $<$ 27 Ж $<$ 25	\geq 25	\geq 35
Корея	30–49	62	DXA	18,5–22,9	\geq 20,6	\geq 33,4
	40–65	45	БИА	18,5–24,9	\geq 25,4	\geq 31,4
	20–79	56	БИА	18,5–24,9	\geq 23,5	\geq 29,2
	19–82	0	DXA	$<$ 25	$>$ 25	-
Иран	35–65	61	БИА	$<$ 25	\geq 25	\geq 30
Швеция	25–74	53	БИА	$<$ 25	\geq 25	\geq 35
Швейцария	35–75	100	БИА	$<$ 25	-	$>$ 38
Италия	20–35	100	DXA	18,5–23,9	-	$>$ 30
	20–40	100	DXA	18,5–24,9		$>$ 30
Польша	20+	40	DXA	18,5–24,9	20÷39 лет $>$ 19 40÷59 лет $>$ 21 60÷79 лет $>$ 24	20÷39 лет $>$ 32 40÷59 лет $>$ 33 60÷79 лет $>$ 35
	30–65	65	DXA	18,5–24,9	$>$ 23	$>$ 30
США	18–24	46	ВЗП	$<$ 25	$>$ 23	$>$ 30
	20–84	36	DXA	18,5–24,9	%ЖМ выше медианного значения	
	60+	50	БИА	18,5–24,9	$>$ 25,0	$>$ 35,0
Колумбия	18–30	83	БИА	18,5–24,9	$>$ 25,5	$>$ 38,9
Бразилия	23–25	55	Калиперометрия	18,5–24,9	\geq 23,1	\geq 33,3

Примечание: БИА — биоимпедансометрия; ВЗП — воздушнозаместительная плетизмография; DXA — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; %ЖМ — доля жировой массы тела; ИМТ — индекс массы тела; М — мужчины; Ж — женщины.

Note: BIA — bioimpedance analysis; ADP — air displacement plethysmography; DXA — dual-energy X-ray absorptiometry; %FM — percent of body fat; BMI — body mass index; M — men; F — women.

предложили фиксированный порог: $\geq 30\%$ жировой массы тела у женщин и $\geq 25\%$ у мужчин [38]. Также были предложены дифференцированные половозрастные пороги: для женщин — в диапазоне от 30 до 37% ЖМ [39]. Другой подход предполагает использование перцентильных оценок %ЖМ, 66-й и 95-й перцентили предлагаются в качестве пороговых значений [40]. Madeira и соавт. предложили использование 90-го перцентиля суммы толщины кожно-жировых складок над трицепсом и под лопаткой в качестве порога для определения скрытого ожирения [41].

По нашим данным, распространенность избыточной массы тела и ожирения, диагностированных по ИМТ, в группе женщин, проживающих в г. Москве, составляет 18 и 10% соответственно. Тогда как оценка ожирения по %ЖМ, определенному в ходе определения состава тела, с порогом $\geq 30\%$ выявляет 47% случаев ожирения в данной группе (рис. 1). Доля женщин со скрытым ожирением составляет 35% от числа обследованных с нормальными значениями ИМТ, т.е. каждая третья москвичка с ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м² имеет скрытое ожирение. В группе обследованных мужчин (120 человек в возрасте от 18 до 73 лет) случаев скрытого ожирения выявлено не было (рис. 1).

Помимо количественных характеристик — абсолютного и относительного количества жировой массы тела — важное значение имеет паттерн распределения жирового депо. Топография жиротложения является независимым фактором, влияющим на риски развития коморбидных заболеваний и на общую смертность. Центральное (трункальное) жиротложение, когда жировая масса расположена главным образом на корпусе, является наиболее опасным типом. Часто выраженность центрального жиротложения оценивают по окружности талии. Окружность талии ≥ 80 см у женщин и ≥ 95 см у мужчин является признаком избыточного жиротложения в области живота, а значения ≥ 88 и ≥ 102 см являются критериями центрального ожирения [42]. Окружность талии в известной степени позволяет выделить подгруппу людей с высоким риском, связанным с висцеральным жиротложением. Следует отметить, что окружность талии в 102 см у человека с ИМТ 24,5 кг/м² и 33 кг/м² соответствует разному %ЖМ. В первом случае можно говорить о центральном ожирении, тогда как во втором — об общем. Очевидно также, что выраженность жиротложения в области живота у женщин с окружностью талии 88 см, но длиной тела в 160 и 180 см будет

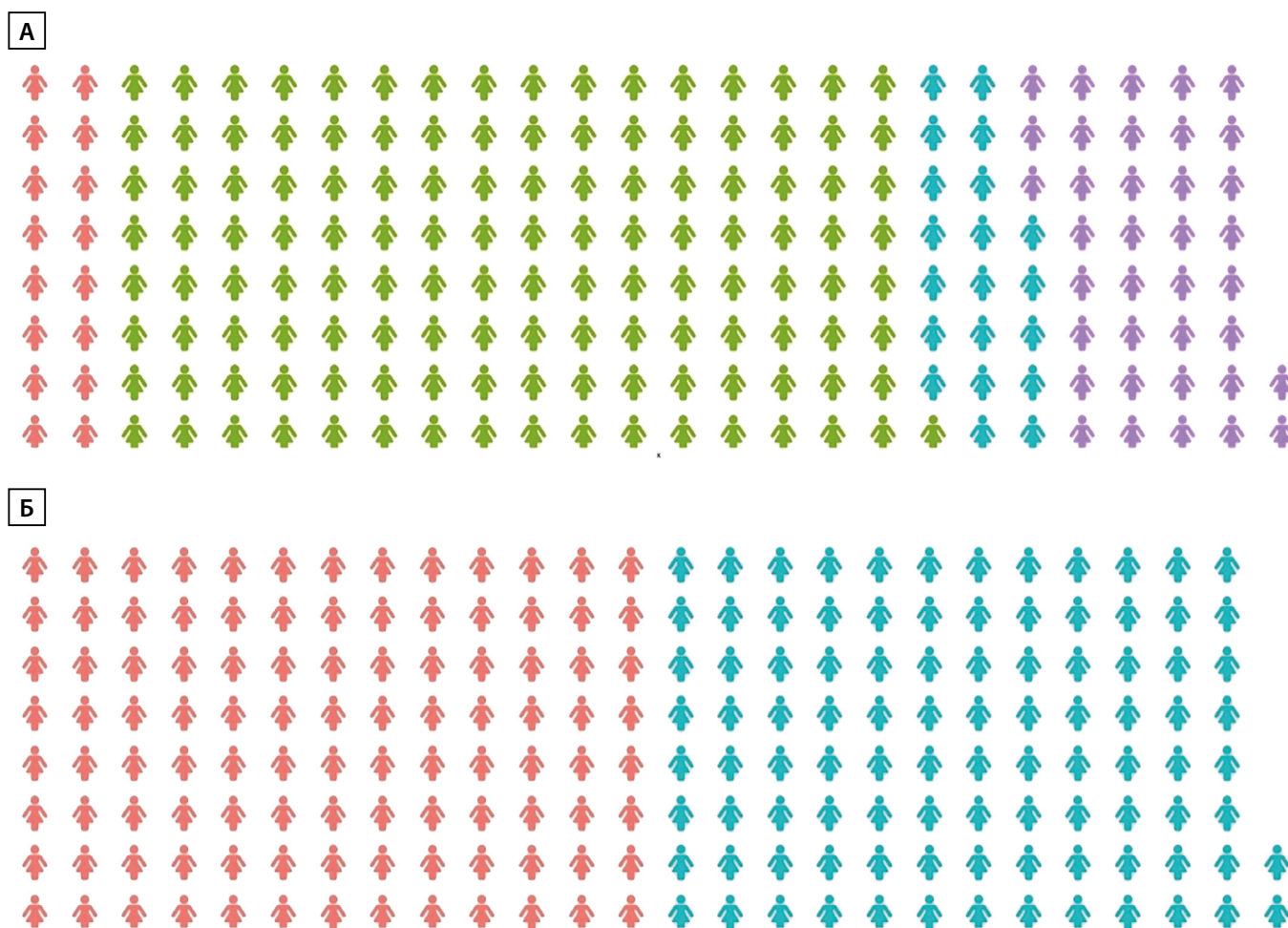


Рисунок 1. Распространенность нутритивных статусов в группе из 202 женщин 18–67 лет, проживающих в г. Москве. А — нутритивный статус диагностирован по значению ИМТ. Красный — недостаток массы тела, зеленый — нормальная масса тела, фиолетовый — избыточная масса тела, голубой — ожирение. Б — ожирение диагностировано по доле жировой массы тела, определенной в ходе биоимпедансометрии. Красный — нет ожирения %ЖМ <30 , голубой — ожирение %ЖМ ≥ 30 .

Figure 1. Prevalence of nutritional status in a group of 202 women aged 18–67 years living in Moscow. A — nutritional status is diagnosed based on BMI value. Red — underweight, green — normal body weight, purple — overweight, blue — obesity. B — obesity was diagnosed by the proportion of body fat mass determined during bioimpedance measurement. Red — no obesity %FM <30 , blue — obesity %FM ≥ 30 .

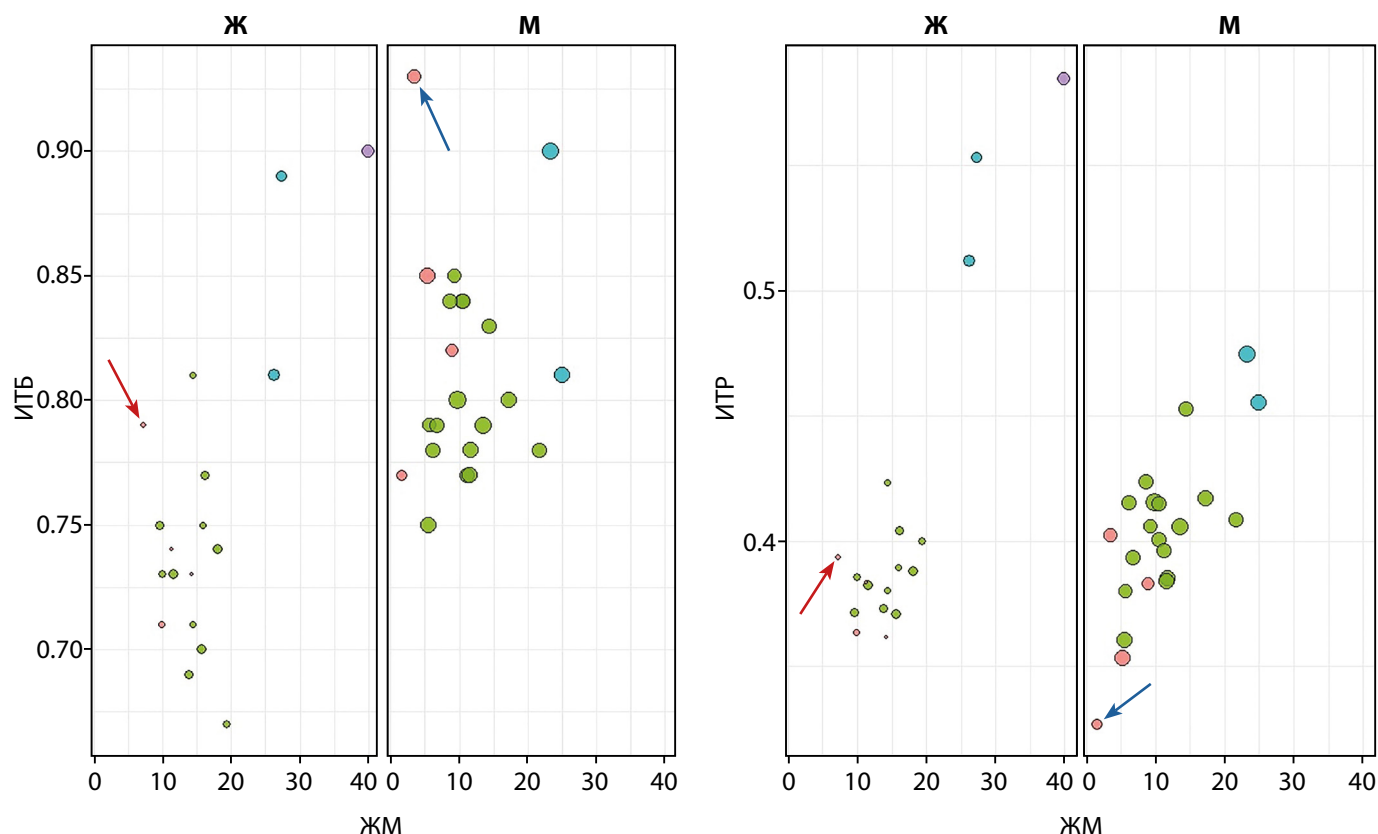


Рисунок 2. Взаимосвязь ИТБ и ИТР с абсолютным значением жировой массы, определенной методом биоимпедансометрии (интегральная схема, ABC-02 Медасс, «Медасс», РФ) в группе юношей и девушек в возрасте от 18 до 20 лет. Красным, зеленым, голубым и фиолетовым цветом обозначены соответственно недостаточная, нормальная, избыточная масса тела и ожирение. Нутритивный статус диагностирован по значению ИМТ.

Figure 2. The relationship between WHR and WHtR with the absolute value of fat mass determined by bioimpedancemetry (integrated circuit, ABC-02 Medas, Medas, Russia) in a group of boys and girls aged 18 to 20 years. Red, green, blue and purple colors indicate underweight, normal, overweight and obesity, respectively. Nutritional status was diagnosed by BMI value.

совершенно разной. Распространенность висцерального ожирения в общемировой популяции оценивается по 20%. Это неравномерное распределение, на которое влияет этническая принадлежность, пол, возраст и особенности образа жизни [43].

Возможным решением является разработка диапазона нормальных и повышенных значений окружности талии для конкретных значений ИМТ, так как увеличение окружности талии в любой категории ИМТ ассоциировано с повышенной смертностью [44]. Были разработаны различные антропометрические индексы, призванные объективизировать оценку топографии жирового отложения. Самым известным является индекс «талия/бедро» — ИТБ (WHR, waist to hip ratio) с пороговыми значениями в 0,85 и 0,95 для женщин и мужчин соответственно. Индекс «талия/рост» (WHtR, waist to height ratio), который широко распространен на Западе, имеет пороговое значение $0,5 \pm 0,6$ и $\geq 0,6$ — для повышенного жирового отложения живота и центрального ожирения соответственно. Все больше данных свидетельствует о том, что ИТР наилучшим образом позволяет диагностировать центральное ожирение, и его значения имеют практически линейную зависимость с риском развития кардиометаболических заболеваний и количественными характеристиками висцерального жирового отложения [45].

Половой диморфизм топографии жирового отложения, а также индивидуальные особенности конституции могут

вносить ошибки в оценку выраженности абдоминального жирового отложения при использовании ИТБ (рис. 2). Люди астенического телосложения с крайне низким уровнем жирового отложения характеризуются очень близкими значениями окружности талии и бедер, что приводит к высоким значениям ИТБ, т.е. ложноположительным результатам диагностики центрального ожирения (на рисунке указаны стрелками). При использовании ИТР наблюдается практически линейная зависимость индекса от абсолютного значения жировой массы.

Между ИТР и ИМТ сохраняется линейная зависимость, что свидетельствует о развитии абдоминального ожирения у москвичей с высокими значениями ИМТ. Также видно, что для ИМТ половой диморфизм отсутствует (рис. 3).

Как уже было сказано выше, окружность талии, как и основанные на ней индексы, представляют суррогатную оценку абдоминального жирового отложения, т.к. они не способны разделить подкожное и висцеральное депо жира в области живота [46]. Было показано, что подкожная жировая ткань в области живота и висцеральный жир различны по своим секреторным профилям, влиянию на патологическое изменение метаболизма и связанным с ними рискам развития коморбидных заболеваний [47]. Дифференциальная оценка подкожного и висцерального жирового отложения необходима для изучения влияния этих тканей

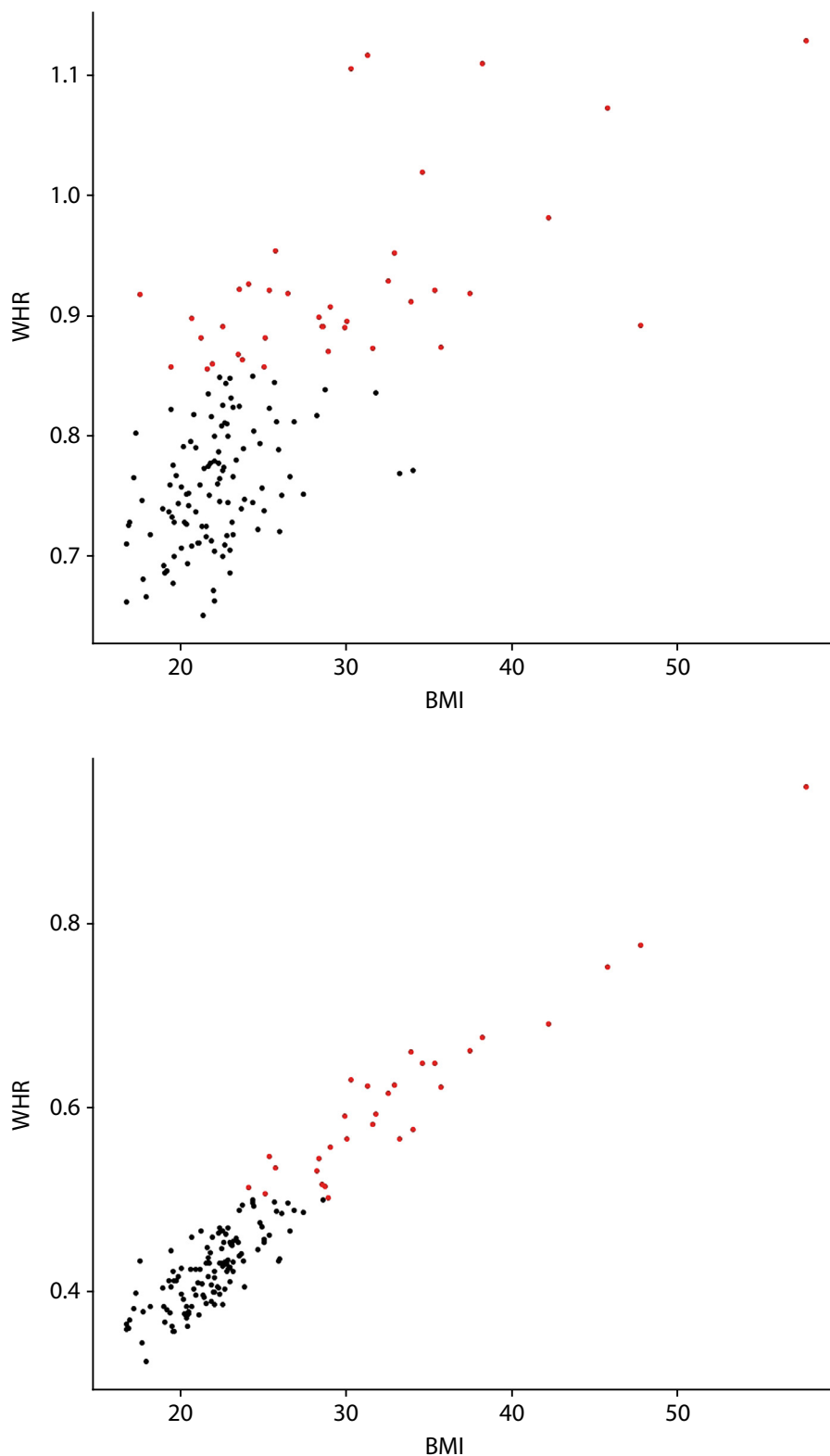


Рисунок 3. Распределение А — ИТБ; Б — ИТР от ИМТ (BMI) в группе взрослых мужчин и женщин, проживающих в г. Москве. Красным обозначены обследованные с превышением рекомендованных пороговых значений для данных индексов.

Figure 3. Distribution A — WHR; B — WHtR from BMI in a group of adult men and women living in Moscow. Those examined with exceeding the recommended threshold values for these indices are indicated in red.

на патологические изменения метаболизма и рисков, связанных с накоплением жира в одной из этих областей, индивидуальной оценке риска и выбора оптимальной стратегии лечения. Ряд исследований направлен на поиск селективного медикаментозного воздействия на висцеральные запасы жира как наиболее опасного депо в организме человека [48].

Не вызывает сомнения негативное влияние висцерального и эктопического жира на здоровье человека. Известно, что от локализации белой жировой ткани в абдоминальной области изменяются ее свойства [49]. Избыточное подкожное жиросотложение в области живота представляется более щадящим по своему воздействию на здоровье. С другой стороны, различные методы

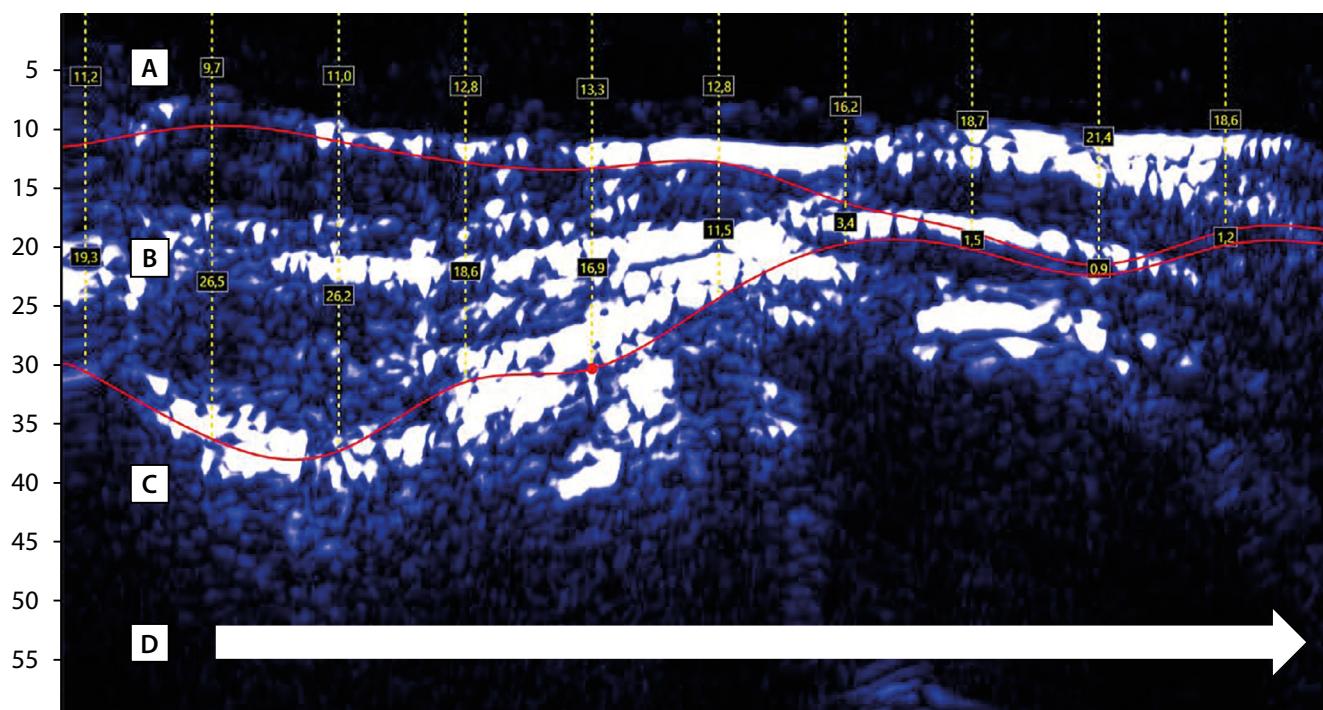


Рисунок 4. Изображение поверхностного и глубокого слоев подкожной жировой клетчатки в области талии, полученное в режиме сканирования с применением ультразвукового сканера BodyMetrix™ BX2000. Женщина 35 лет (г. Москва), скрытое ожирение. А — наружный слой подкожной жировой клетчатки; В — глубокий слой подкожной жировой клетчатки; С — прямая мышца живота; D — полость тела. Красная линия между А и В — фасция Скарпа; красная линия между В и С — граница между подкожной жировой клетчаткой и прямой мышцей живота. Белая стрелка указывает направление движения сканера от пупка к тазовому гребню.

Figure 4. Image of the superficial and deep layers of subcutaneous fat in the waist area, obtained in scanning mode using the Body-Metrix™ ultrasound scanner (IntelMetrix, USA). Woman, 35 years old, hidden obesity. A — outer layer of subcutaneous fat; B — deep layer of subcutaneous fat; C — rectus abdominis muscle; D — body cavity. The red line between A and B is Scarpa's fascia; the red line between B and C is the border between the subcutaneous fatty tissue and the rectus abdominis muscle. The white arrow indicates the direction of movement of the scanner from the navel to the pelvic crest.

диагностики (УЗИ, МРТ, DEXA) позволяют детализировать данную область и выделить наружный (superficial subcutaneous abdominal adipose tissue, SSAT) и глубокий (deep subcutaneous abdominal adipose tissue, DSAT) слои подкожного жира на животе, разделенные поверхностной фасцией (fascia superficialis, фасция Scarpa) (рис. 4). Глубокий слой подкожного жира связан с воспалительными процессами, повышением кровяного давления и рядом других негативных последствий [50], в целом DSAT представляется как переходный тип белой жировой ткани между висцеральным и SSAT [51]. Зафиксирован половой диморфизм в распределении подкожного жира между указанными слоями [51].

Топография жировотложения является неотъемлемой частью физической конституции и оказывает существенное влияние на последствия, которые вызывает избыточное жировотложение, тем не менее о механизмах, определяющих паттерн распределения белой жировой ткани, известно немного. В одном из недавних исследований были выявлены 250 вариантов генов, ассоциированных с висцеральной, подкожной абдоминальной или глутео-фemorальной топографией [52]. Наиболее негативный сценарий связан с развитием висцерального ожирения. Таким образом, прогноз рисков на индивидуальном уровне, связанных с избыточным накоплением белого жира, по всей видимости, должен учитывать абсолютное и относительное количество жировой массы, ее распределение, пол, возраст и этническую принадлежность человека.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ОЖИРЕНИЯ

Несомненно, количество жира и его топография во многом генетически детерминированы [53]. Гипотеза о «бережливых» генотипах (thrifty genotype) предполагает, что варианты генов, которые способствовали более эффективному запасанию жира и увеличению ИМТ, подхватывались естественным отбором у предков современного человека и человекообразных обезьян, так как повышали шансы на выживание в периоды недостаточного и питания или полного его отсутствия [54]. Отбором были закреплены разнообразные мутации, направленные на более полное использование простых углеводов, эффективное всасывание и запасание жира, повышение эффективности отдельных этапов энергетического метаболизма [55]. Современные изменения окружающей среды — гиподинамия и гиперкалорийный рацион — изменили действие «бережливых» генотипов на дезадаптивное. Развитие технологий высокопроизводительного секвенирования позволило проводить полногеномные исследования в области ожирения. Были реализованы масштабные проекты, например, Human Obesity Map [56]. В ассоциативных исследованиях были выявлены сотни вариантов генов, связанные с полигенным риском ожирения. Однако по мере накопления этих данных и попытках воспроизвести полученные результаты на независимых выборках стало очевидно, что выявленные маркеры объясняют не более 5% индивидуальной изменчивости ИМТ [57]. Таким образом,

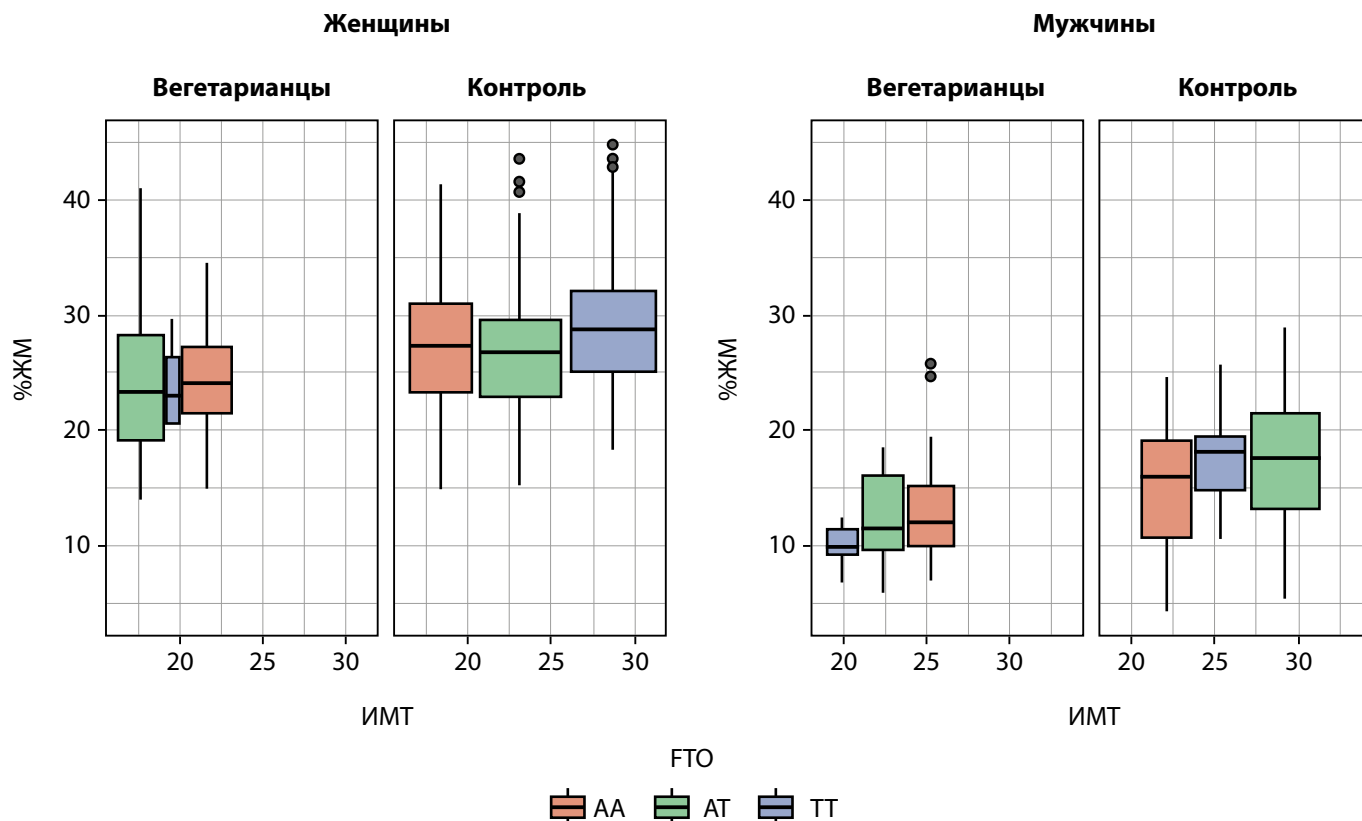


Рисунок 5. Распределение значений доли жировой массы тела (%ЖМ) в зависимости от значения ИМТ в подгруппах мужчин и женщин, придерживающихся вегетарианской и традиционной (контроль) диеты и имеющих различные генотипы *FTO*.

Figure 5. Distribution of percent of body fat (PBF) values depending on the BMI value in subgroups of men (M) and women (F) following a vegetarian and traditional diet, and having different *FTO* genotypes.

за исключением моногенных форм ожирения, которые поражают 1–6% населения, использование данных о многочисленных однонуклеотидных заменах для индивидуального прогноза риска развития ожирения не имеет прогностической ценности.

На рис. 5 представлены распределения %ЖМ, определенного методом биоимпедансометрии, у мужчин ($n=230$) и женщин ($n=234$), придерживающихся различных диет, с альтернативными генотипами в гене *FTO*. Видно, что различия в %ЖМ между подгруппами обусловлены половым диморфизмом и модификацией диеты, а носители альтернативных генотипов не отличаются друг от друга. OR (odds ratio) и RR (risk ratio) для модели AA+AT vs TT составили 1,57 [0,89–2,56] и 1,72 [0,87–3,24], а для модели AA vs TT+AT 1,29 [0,74–2,30] и 1,24 [0,78–2,07] соответственно. 95% ДИ для этих значений накрывает безразличное значение, следовательно, доля ЖМ $\geq 25\%$ не зависит от генотипа *FTO*.

Результаты ROC-анализа, проведенного для модели AA+AT vs TT в подгруппах мужчин и женщин, представлены в табл. 2.

Представленные данные свидетельствуют, что носители «рисковой» А-аллели (генотипы *FTO**AT и *FTO**AA) не имеют значимых морфологических отличий от носителей двух «протективных» Т-аллелей. Также 95% ДИ для AUC накрывает безразличное значение 0,5, что является свидетельством бесполезности данной замены (*FTO* rs9939609) для диагностики индивидуального риска развития ожирения.

МОЖНО ЛИ ОБРАТИТЬ ВСПЯТЬ ЭПИДЕМИЮ ОЖИРЕНИЯ?

Конечной целью борьбы с любой эпидемией является ее полное прекращение, т.е. возвращение популяции к исходному состоянию, в котором никто или практически никто из индивидуумов не является носителем заболевания. В контексте эпидемии ожирения это значит, что средний ИМТ должен вернуться к предэпидемическому «нормальному» распределению. Медианное значение ИМТ в пределах рекомендованных «здоровых» значений — от 18,5 до 24,9 кг/м² составляет 22 кг/м². Например, для США и России возвращение к доэпидемическому значению означает смещение медианного значения ИМТ с 27,8 и 27,6, соответственно до 22 кг/м² [17]. Даже с учетом того, что 5–10% популяции в норме будут иметь повышенный ИМТ, этот разрыв представляется весьма существенным. Является ли эта цель достижимой? Сложно ответить на этот вопрос без соответствующих экспериментальных данных, однако истории известен квазиэксперимент по популяционному снижению ИМТ в отдельно взятом государстве. Последствия событий особого периода в Кубинской истории позволяют прийти к ряду выводов.

«Кубинский эксперимент»

Куба — государство с населением около 10 млн человек, с централизованной системой здравоохранения и государственным распределением социальных благ и гарантий. С распадом СССР в 1990 г. Куба потеряла

возможность получать субсидии Советского Союза, выгодные цены на нефть, что нанесло сокрушительный удар по ее экономике и спровоцировало падение уровня жизни и доходов населения в масштабе целой страны. В результате с 1990 до 1995 гг. сокращение количества продуктов питания затронуло буквально все население Кубы, что привело к существенному снижению поступления калорий с пищей [58]. Одновременно с уменьшением калорийности питания страну постиг топливный кризис в связи с резким сокращением количества доступной нефти, что вынудило широкие слои населения пересесть на велосипеды. Таким образом, уменьшению калорий сопутствовало значительное увеличение уровня физической активности за счет использования велосипедов и передвижения пешком [59]. Неизбежным результатом стал отрицательный энергетический баланс и снижение массы тела населения в стране. Уникальность данной ситуации заключается в том, что в целом здоровая популяция сначала характеризовалась наличием проблемы повышенного ИМТ, а затем была подвергнута мерам по решению данной проблемы. В результате долгосрочного принудительного воздействия «программы по снижению веса» медианное значение популяционного ИМТ сдвинулось влево, а распространенность ожирения снизилась вдвое. Однако по истечении четырех лет медианное значение ИМТ снизилось лишь на 1,5 единицы [59]. Данные результаты представляются крайне интересными в контексте современных вызовов: для населения США и России сдвиг влево означает снижение ИМТ на 5,7 единицы. Более того, после 1995 г., когда экономика Кубы стала восстанавливаться, медианное значение популяционного ИМТ сначала достигло докризисного уровня, а затем перешагнуло его [59]. Вероятнее всего, для ближайших поколений повышенное значение ИМТ будет скорее нормой, нежели исключением. По аналогии с кубинским сценарием, значительные и долгосрочные усилия приведут к незначительному снижению ИМТ на 1,5–2 единицы, что эквивалентно изменению нутритивного статуса с «ожирение» на «избыточная масса тела», т.е. ИМТ большинства индивидуумов в популяции будет в пределах 25–29,9 кг/м². Если принять этот сценарий, то особую актуальность приобретает понимание возможных рисков развития коморбидных заболеваний и оценка нагрузки для системы здравоохранения для указанной категории лиц.

ПЕРСПЕКТИВЫ БОРЬБЫ С ЭПИДЕМИЕЙ ОЖИРЕНИЯ

По оценкам Ward с соавт., к 2030 г. каждый второй взрослый человек будет иметь ожирение, а каждый четвертый — морбидное ожирение [60]. Согласно гипотезе, представленной Silventoinen и Kontinen, ожирение является нейро-поведенческим заболеванием с большим влиянием индивидуального генетического фона, детерминирующего пищевое поведение и чувствительное к факторам окружающей среды [61]. На сегодняшний день 57% населения проживает в городах, по оценкам ООН, к 2050 г. около 70% населения планеты будет жить в городах [62]. Урбанизация приводит к формированию «жирогенной» среды обитания для все большего числа людей, что в перспективе создаст почву для увеличения доли детей, подростков и взрослых с ожирением по всему

миру. За исключением генетических, большая часть факторов, провоцирующих ожирение, — контролируемые, т.е. возможно изменить и/или прекратить их действие. Эти факторы и являются мишенями в стратегиях по предотвращению ожирения, т.е. глобальная цель — возвращение среды к «лептогенному» паттерну [63]. ВОЗ призывает правительства всех стран к внедрению механизмов продвижения употребления здоровой пищи, повышения физической активности, внимательного отношения к образу жизни во время беременности и раннего детства, отдельно выделена необходимость контроля на государственном уровне питания детей в школах и увеличения времени физической активности [64]. Одним из ключевых элементов борьбы с ожирением является необходимость принятия глобальных решений, касающихся производства пищи, урбанизации, экономического неравенства на национальном и общемировом уровнях. Тем не менее одним из значимых направлений, которые необходимо задействовать сейчас, является борьба с детским и подростковым ожирением. Перцентильные таблицы и кривые роста, по которым оценивается нутритивный статус человека от 0 до 20 лет, основаны на устаревших данных и нуждаются в пересмотре [65, 66]. В детском и подростковом возрасте ожирение опасно само по себе. Избыточная масса тела в течение первых 10 лет жизни увеличивает риск ожирения во взрослом возрасте сильнее, чем наличие одного или обоих родителей с ожирением [67]. Ожирение в подростковом возрасте увеличивает риск инвалидизации и смерти в долгосрочной перспективе. Таким образом, фокусировка на детском и подростковом ожирении может стать одним из стратегических пунктов в борьбе человечества с ожирением. Для взрослых важно разработать и внедрить в повседневную практику новые подходы индивидуальной диагностики без опоры на ИМТ [68]. Говоря об эпидемии ожирения, следует иметь в виду, что она затрагивает все государства мира, однако усилия мирового научного сообщества распределены неравномерно между развитыми и развивающимися странами. Так, в докладе ВОЗ, где были проанализированы более 260 инициатив по предотвращению или снижению бремени ожирения, только 13 были реализованы в развивающихся странах [69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глубокое и всестороннее изучение факторов и их взаимодействий, повышающих риск развития ожирения или защищающих от него, позволят перейти от оценки популяционного риска к алгоритму индивидуальной оценки. Этот алгоритм должен учитывать комплекс эндогенных (половозрастные, этногенетические, топография жировотложения) и экзогенных факторов (региональные, социально-экономические, микро- и макроуровни «жирогенной» среды). Рассмотрение этих аспектов в контексте эволюционной и социальной антропологии позволит прогнозировать возникающие при смене образа жизни популяции риски и разрабатывать стратегии снижения потерь. Полученные данные позволят проверить гипотезы о формировании единого адаптационного паттерна в условиях урбанизованного окружения; о дезадаптивном действии некоторых генетических факторов (в частности, бережливые генотипы) в условиях «жирогенной»

среды; о наличии устойчивого комплекса эндогенных и экзогенных факторов, обуславливающих формирование фенотипа, устойчивого к ожирению. Создание прогностических моделей, учитывающих взаимодействие перечисленных предикторов, позволит индивидуализировать профилактические меры, направленные на предотвращение случаев ожирения, а также подбирать персональные траектории терапии и дальнейшего мониторинга для пациентов с ожирением.

Результаты масштабных исследований ожирения, проведенные на территории России [4, 6–11, 15–17, 70], позволяют заключить, что ситуация в нашей стране в целом соответствует глобальным трендам. Поэтому, на наш взгляд, целесообразно оценить наиболее опасные западные тренды в российской популяции. К ним относится взрывной рост людей с морбидным ожирением, развитие абдоминального ожирения при нормальном весе и снижение числа людей, которые прилагают усилия к снижению массы тела. Пристального внимания, на наш взгляд, заслуживают детская и подростковая популяции РФ, диагностика и профилактика скрытого ожирения в когорте женщин 25–45 лет, а также оценка рисков коморбидных заболеваний, связанных с абдоминальным ожирением. Внимания на государственном уровне заслуживает проблема ожирения в популяциях коренных народов РФ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ №22-75-10122 «Оценка влияния эндогенных и экзогенных факторов на развитие различных типов ожирения» (для Э.А. Бондаревой) — проведение комплексных антропологических обследований взрослых мужчин и женщин (спортсмены, вегетарианцы, неспортсмены), проживающих в г. Москве, анализ полученных данных, анализ данных источников литературы, подготовка и написание текста статьи. Работа проведена в рамках выполнения государственного задания Минздрава России №122012100180-0: «Механизмы дезадаптации двухуровневой системы регуляции аппетита при экзогенно-конституциональном ожирении с множественными осложнениями и способы ее коррекции».

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

Участие авторов. Бондарева Э.А. — концепция работы, анализ научных источников, написание основного текста статьи, создание иллюстраций; Трошина Е.А. — анализ научных источников, 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

1. ([Электронный ресурс]. 2020. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 25.08.2020).)
2. Development Initiatives. Global Nutrition Report: Shining a Light to Spur Action on Nutrition. Bristol: Development Initiatives Poverty Research Ltd; 2018. <https://globalnutritionreport.org/>
3. UNICEF, WHO, The World Bank Group. Joint child malnutrition estimates — levels and trends (2017 edition). [Internet] [cited 2017 Dec 16]. Available from: <http://www.who.int/nutgrowthdb/estimates2016/en/>
4. World Health Organization. Obesity — preventing and managing the global epidemic. Report of the WHO Consultation of Obesity. Geneva, Switzerland: WHO; 1998
5. Bondareva EA, Parfenteva OI, Troshina EA, et al. Agreement between bioimpedance analysis and ultrasound scanning in body composition assessment. *Am J Hum Biol.* 2023. doi: <https://doi.org/10.1002/ajhb.24001>
6. Парфентьева О.И., Праведникова А.Э., Айыжы Е.В., и др. Центральное ожирение у современного молодого городского населения Республики Алтай и Республики Тувы // *Вестник археологии, антропологии и этнографии (электронный журнал)*. — 2023. — №1 (60). — С. 130–138. [Parfenteva OI, Pravednikova AE, Aiyzhy EV, et al. Central obesity in the adult populations of the Altai Republic and the Republic of Tuva. *Anthropological and genetic aspects. Vestnik Arheologii, Antropologii i Etnografii.* 2023;1(60):130–138. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20874/2071-0437-2023-60-1-11>
7. Бондарева Э.А., Парфентьева О.И., Васильева А.А., и др. Согласованность оценок доли жировой массы тела, полученных с применением непрямых (косвенных) методов исследования состава тела // *Ожирение и метаболизм*. — 2023. — Т. 20. — №1. — С. 13–21. [Bondareva EA, Parfenteva OI, Vasileva AA, et al. Agreement of body adiposity index (BAI), bioimpedance analysis and ultrasound scanning in determining body fat. *Obesity and metabolism.* 2023;20(1):13–21. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12992>
8. Бондарева Э.А., Парфентьева О.И. Анализ согласованности показателей состава тела, полученных с использованием методов биоимпедансометрии и ультразвукового сканирования // *Экология человека*. 2021. — Т. 28. — №10. — С. 57–64. [Bondareva EA, Parfenteva OI. Body composition parameters using bio-electrical impedance analysis and ultrasound scanning: a reliability study. *Ekologiya cheloveka* (Human Ecology) 2021;28(10):57–64]. doi: <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2021-10-57-64>
9. Bondareva EA, Popova EV, Ketlerova ES, et al. Physical activity Attenuates the effect of the FTO T/A polymorphism on obesity-related phenotypes in adult Russian males. *Human. Sport. Medicine.* 2019;19(3):119–124. doi: <https://doi.org/10.14529/hsm190315>
10. Бондарева Э.А., Задорожная Л.В., Хомякова И.А. А-аллель гена FTO ассоциирован с повышенным накоплением жира у вегетарианцев // *Экология человека*. 2019. — Т. 26. — №8. С. 25–31. [Bondareva EA, Zadorozhnaya LV, Khomyakova IA. A-allele of the FTO gene is associated with increased fat accumulation in vegetarians. *Human Ecology.* 2019;26(8):25–31]. doi: <https://doi.org/10.33396/1728-0862-8-25-31>
11. Бондарева Э.А., Задорожная Л.В., Хомякова И.А. T/A-полиморфизм гена FTO и образ жизни ассоциированы с накоплением жира в разных возрастных группах мужчин. Ожирение и метаболизм. 2019. — Т. 16. — №2. — С. 49–53. [Bondareva EA, Zadorozhnaya LV, Khomyakova IA. T/A polymorphism of the FTO gene and lifestyle are associated with fat accumulation in different age groups of men. *Obesity and metabolism.* 2019;16(2):49–53. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9798>
12. Fogel RW, Grotte N. Major findings from the changing body: health, nutrition, and human development in the Western world since 1700. *J Econ Asymmetries.* 2011;8(2):1–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jeca.2011.02.002>
13. Boyd-Orr J. The food problem. *Scientific American.* 1950;183:5:11–15
14. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/zdrav17.pdf>
15. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деёв А.Д. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Ожирение в Российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний // *Российский кардиологический журнал*. — 2018. — №23(6). — С. 123–130 [Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, et al. O.M. OBESITY IN RUSSIAN POPULATION — PREVALENCE AND ASSOCIATION WITH THE NON-COMMUNICABLE DISEASES RISK FACTORS. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(6):123–130. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>
16. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus.* 2016;19(2):104–112. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>

17. Алферова В.И., С.В. 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). *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):96-105. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12809>
18. <https://docs.edu.gov.ru/document/5cecd37dfe9eec4ea4a82b6b291f8d3/download/5873/>
19. Муканеева Д.К., Концевая А.В., Анциферова А.А., и др. Ассоциация ограничительных мер, обусловленных пандемией COVID-19, с изменением физической активности взрослого населения России // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2021. — Т. 20. — №7. — С. 2938. [Mukaneeva DK, Kontsevaya AV, Antsiferova AA, et al. Association of COVID-19 lockdown measures with changes in physical activity of the adult population of Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):2938]. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2938>
20. Mujahid MS, Maddali SR, Gao X, et al. The Impact of Neighborhoods on Diabetes Risk and Outcomes: Centering Health Equity. *Diabetes Care*. 2023;46(9):1609-1618. doi: <https://doi.org/10.2337/dci23-0003>
21. UN Habitat. Available from: <https://unhabitat.org/habitat-iii/>
22. Algur Y, Rummo PE, McAlexander TP, et al. Assessing the association between food environment and dietary inflammation by community type: a cross-sectional REGARDS study. *Int J Health Geogr*. 2023;22(1):24. doi: <https://doi.org/10.1186/s12942-023-00345-4>
23. Shi J, Liang Z, Zhang X, et al. Association of physical activity and dietary inflammatory index with overweight/obesity in US adults: NHANES 2007-2018. *Environ Health Prev Med*. 2023;28:40. doi: <https://doi.org/10.1265/ehpm>
24. Hebebrand J, Holm JC, Woodward E, et al. A proposal of the European Association for the Study of Obesity to improve the ICD-11 diagnostic criteria for obesity based on the three dimensions etiology, degree of adiposity and health risk. *Obes Facts*. 2017;10(4):284-307. doi: <https://doi.org/10.1159/000479208>
25. Wallace S, Scarcella M, Sealy L, et al. Aboriginal and Torres Strait Islander children with obesity: A review of programmes for children and young people aged 5-17 years. *Journal of paediatrics and child health*. 2022;58(12):2150-2155. doi: <https://doi.org/10.1111/jpc.16267>
26. Kozlov AI, Vershubskaya GG. Overweight and obesity among rural schoolchildren of the Russian Arctic and North in 1994-2019. *Human Ecology*. 2022;29(5):357-366. doi: <https://doi.org/10.17816/humeco105293>
27. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010-2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104-123. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
28. Sorjonen K, Nilsson G, Falkstedt D, et al. A comparison of models with weight, height, and BMI as predictors of mortality. *Obes Sci Pract*. 2020;7(2):168-175. doi: <https://doi.org/10.1002/osp4.473>
29. Wiebe N, Lloyd A, Crumley ET, Tonelli M. Associations between body mass index and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2023;24(10):e13588. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13588>
30. NIH-NHLBI. Available from: https://www.nhlbi.nih.gov/health/educational/lose_wt/risk.htm
31. Poulimeneas D, Anastasiou CA, Kokkinos A, et al. Motives for weight loss and weight loss maintenance: results from the MedWeight study. *J Hum Nutr Diet*. 2021;34(3):504-510. doi: <https://doi.org/10.1111/jhn.12856>
32. Suren Garg S, Kushwaha K, Dubey R, Gupta J. Association between obesity, inflammation and insulin resistance: Insights into signaling pathways and therapeutic interventions. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;200:110691. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110691>
33. Liao C, Gao W, Cao W, Lv J, Yu C, et al. Associations of Metabolic/Obesity Phenotypes with Insulin Resistance and C-Reactive Protein: Results from the CNTR Study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;14:1141-1151. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S298499>
34. Bouchard C. Genetics of Obesity: What We Have Learned Over Decades of Research. *Obesity (Silver Spring)*. 2021;29(5):802-820. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.23116>
35. Keaver L, Xu B, Jaccard A, Webber L. Morbid obesity in the UK: A modelling projection study to 2035. *Scand J Public Health*. 2020;48(4):422-427. doi: <https://doi.org/10.1177/1403494818794814>
36. www.wpro.who.int/mediacentre/factsheets/obesity/en/
37. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):426-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013>
38. De Lorenzo A, Del Gobbo V, Premrov MG, et al. Normal-weight obese syndrome: early inflammation? *Am J Clin Nutr*. 2007 Jan;85(1):40-45. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.1.40>
39. Liu X, Zhao Y, Li Q, Dang S, Yan H. Equation-derived body fat percentage indicates metabolic abnormalities among normal-weight adults in a rural Chinese population. *Am J Hum Biol Off J Hum Biol Counc*. 2017;29(4):e22964. doi: <https://doi.org/10.1002/ajhb.22964>
40. Alvarez JA, Ziegler TR, Millson EC, Stecenko AA. Body composition and lung function in cystic fibrosis and their association with adiposity and normal-weight obesity. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2016;32(4):447-452. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.10.012>
41. Mohammadian Khonsari N, Khashayar P, Shahrestanaki E, et al. Normal Weight Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:857930. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.857930>
42. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11). doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>
43. Zhang X, Sun Y, Li Y, et al. Association between visceral adiposity index and heart failure: A cross-sectional study. *Clin Cardiol*. 2023;46(3):310-319. doi: <https://doi.org/10.1002/clc.23976>
44. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a consensus statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16:177-189. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0310-7>
45. Moltre M, Pala L, Cosentino C, et al. Body mass index (BMI), waist circumference (WC), waist-to-height ratio (WHtR) e waist body mass index (wBMI): Which is better? *Endocrine*. 2022;76(3):578-583. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03030-x>
46. Fang H, Berg E, Cheng X, Shen W. How to best assess abdominal obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(5):360-365. doi: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000485>
47. Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circ Res*. 2021;2;128(7):951-968. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318093>
48. Neeland IJ, Marso SP, Ayers CR, et al. Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(9):595-605. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00179-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00179-0)
49. Trinh L, Stenkula KG, Olsson LE, et al. Favorable fatty acid composition in adipose tissue in healthy Iraqi- compared to Swedish-born men - a pilot study using MRI assessment. *Adipocyte*. 2022;11(1):153-163. doi: <https://doi.org/10.1080/21623945.2022.2042963>
50. Brand T, van den Munckhof ICL, van der Graaf M, et al. Superficial vs Deep Subcutaneous Adipose Tissue: Sex-Specific Associations With Hepatic Steatosis and Metabolic Traits. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;27.106(10):e3881-e3889. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab426>
51. Jung C-H, Rhee E-J, Kwon H, Chang Y, Ryu S, Lee W-Y. Visceral-to-Subcutaneous Abdominal Fat Ratio Is Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fibrosis. *Endocrinol Metab*. 2020;35(1):165. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.35.1.165>
52. Agrawal S, Wang M, Klarqvist MDR, et al. Inherited basis of visceral, abdominal subcutaneous and gluteofemoral fat depots. *Nat Commun*. 2022;30;13(1):3771. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30931-2>
53. Voruganti VS. Precision Nutrition: Recent Advances in Obesity. *Physiology*. 2023;38(1):42-50. doi: <https://doi.org/10.1152/physiol.00014.2022>
54. Neel JV. The «thrifty genotype» in 1998. *Nutrition reviews*. 1999;57(5Pt2):S2-S9. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1999.tb01782.x>
55. Garduño-Espinosa J, Ávila-Montiel D, Quezada-García AG, et al. Obesity and thrifty genotype. Biological and social determinism versus free will. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2019;76(3):106-112. doi: <https://doi.org/10.24875/BMHIM.19000159>
56. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(4):529-644. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2006.71>

57. Tirthani E, Said M.S, Rehman A. Genetics and Obesity. *In StatPearls*. 2023
58. Hedges TR 3rd, Hirano M, Tucker K, Caballero B. Epidemic optic and peripheral neuropathy in Cuba: a unique geopolitical public health problem. *Surv Ophthalmol*. 1997;41(4):341–53. doi: [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(96\)00008-2](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(96)00008-2)
59. Armas Rojas NB, Lacey B, Soni M, et al. Body-mass index, blood pressure, diabetes and cardiovascular mortality in Cuba: prospective study of 146,556 participants. *BMC Public Health*. 2021;21(1):963. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10911-9>
60. Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, et al. Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2440–2450. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1909301>
61. Silventoinen K, Kontinen H. Obesity and eating behavior from the perspective of twin and genetic research. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;109:150–165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.12.012>
62. <https://www.un.org/development/desa/pd/content/urbanization-0>
63. de Albuquerque FM, Pessoa MC, Filgueiras MS, et al. Neighborhood obesogenic environment and cardiometabolic risk in Brazilian children: The mediation role of the mother's body mass index. *Am J Hum Biol*. 2022;17:e23835. doi: <https://doi.org/10.1002/ajhb.23835>
64. World Health Organization. Ending Childhood Obesity. World Health Organization. 2016
65. World Health Organization. WHO Child Growth Standards. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2006
66. Centers for Disease Control. CDC Growth Charts for the United States. 2000. [cited 2018 Jul 29]. Available from: https://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm
67. Thomas-Eapen N. Childhood Obesity. *Primary care*. 2021;48(3):505–515. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2021.04.002>
68. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? *Adv Nutr*. 2019;1.10(suppl_1):S4–S9. doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy055>
69. World Health Organization. Interventions on diet and physical activity: what works. Geneva:WHO. 2009:42
70. Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., и др. Ожирение в российской популяции в период пандемии COVID-19 и факторы, с ним ассоциированные. Данные исследования ЭССЕ-РФ3 // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2023. — Т. 22(8S). — С. 3793. [Balanova Yu.A., Drapkina OM, Kutsenko VA, et al. Obesity in the Russian population during the COVID-19 pandemic and associated factors. Data from the ESSE-RF3 study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3793]. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3793>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Бондарева Эльвира Александровна**, к.б.н. [Elvira A. Bondareva, PhD in biology]; адрес: 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская д. 1а [address: 1a Malaya Pirogovskaya street, 119435 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3321-7575>; eLibrary SPIN: 6732-2072; e-mail: Bondareva.E@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

ЦИТИРОВАТЬ:

Бондарева Э.А., Трошина Е.А. Ожирение. Причины, типы и перспективы // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №2. — С. 174–187. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13055>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bondareva EA, Troshina EA. Obesity. Reasons, features and prospects. *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):174–187. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13055>

ЭВОЛЮЦИЯ ПЛАНИРОВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ



© Л.К. Дзеранова, С.Ю. Воротникова*, Е.А. Пигарова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Гиперпролактинемия имеет множественную этиологию и является наиболее частым эндокринным проявлением патологии гипоталамо-гипофизарной оси. Гиперпролактинемический гипогонадизм представляет большой научный интерес ввиду распространенности эндокринной патологии в репродуктивном периоде и влияния на метаболические процессы. Гиперпролактинемия — одно из серьезных препятствий на пути к реализации детородной функции как у женщин, так и у мужчин. В статье рассмотрены актуальные вопросы диагностики и тактики ведения пациенток с гиперпролактинемией различной этиологии в рамках прекоцепционной подготовки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперпролактинемия; пролактин; аденома гипофиза; беременность; гестация; агонисты дофаминовых рецепторов; каберголин.

EVOLUTION OF PREGNANCY PLANNING IN HYPERPROLACTINEMIA

© Larisa K. Dzeranova, Svetlana Yu. Vorotnikova*, Ekaterina A. Pigarova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Hyperprolactinemia has multiple etiologies and is the most common endocrine manifestation of pathology of the hypothalamic-pituitary axis. Hyperprolactinemic hypogonadism is of great scientific interest due to the prevalence of endocrine pathology in the reproductive period and its effect on metabolic processes. Hyperprolactinemia is one of the serious obstacles to the implementation of reproductive function in both women and men. The article discusses current issues of diagnosis and management tactics for patients with hyperprolactinemia of various etiologies within the framework of pre-conception preparation.

KEYWORDS: hyperprolactinemia; prolactin; pituitary adenoma; pregnancy; gestation; dopamine agonists; cabergoline.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гиперпролактинемия имеет различную этиологию и является наиболее частым эндокринным проявлением патологии гипоталамо-гипофизарной оси.

Пролактинома — опухоль гипофиза, проявляющаяся стойкой выраженной гиперпролактинемией с частотой 60–100 случаев на млн человек с более высокой распространенностью среди женщин. Важно отметить, что в возрасте 20–50 лет соотношение женщин и мужчин в половой структуре данной нозологии оценивается как 10:1, тогда как после пятого десятилетия жизни оба пола представлены в равной степени. Гиперпролактинемия различного генеза вызывает изменения репродуктивной сферы, гипогонадизм, что в свою очередь приводит к нарушению липидного обмена и ожирению. В этой связи значимым аспектом комплексной подготовки женщины к беременности является своевременная диагностика и коррекция гиперпролактинемии.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКИЙ ГИПОГОНАДИЗМ

Изучение патогенеза гиперпролактинемического гипогонадизма представляет значительный интерес ввиду высокой распространенности эндокринной патологии

в репродуктивном периоде. Пролактин оказывает влияние на всех уровнях регуляции репродуктивной системы, а также выступает как метаболически активный гормон, влияющий на жировой и углеводный обмены, снижая готовность организма к зачатию. Показано, что на фоне повышенных уровней пролактина наблюдается снижение частоты и амплитуды ЛГ [1]. Однако лишь небольшое количество нейронов, секретирующих гонадолиберин, экспрессируют рецепторы к пролактину, и гормон не влияет на их мембранную возбудимость [2]. В связи с этим исследователи склонны к гипотезе о вовлечении в механизм супрессии гонадолиберина и гонадотропинов специфических кисспептин-нейронов гипоталамуса. В одном из исследований показано, что кисспептин-нейроны обладают рецепторами к пролактину [3]. У овариэктомированных животных повышение уровня пролактина приводило к снижению экспрессии кисспептина в области аркуатного ядра, а введение нейропептида — к восстановлению репродуктивной функции [4]. У женщин с резистентными пролактиномами инъекции кисспептина способствовали значимому повышению гонадотропинов и эстрогенов [5]. Вопрос о прямом влиянии пролактина на гонадотрофы остается спорным. Физиологическое действие пролактина реализуется через пролактиновые рецепторы, относящиеся к семейству цитокиновых, представленных в виде

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



различных изоформ. Экспрессия пролактиновых рецепторов вариабельна в различные периоды менструального цикла, во время беременности и лактации [6]. Пролактин в физиологических концентрациях выполняет важную роль в стимуляции синтеза прогестерона клетками гранулезы, стимулирует экспрессию 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа [7]. Нарушение пролактинового сигналинга приводит к снижению репродуктивной функции, а мутации генов пролактина или его рецепторов — к бесплодию [6]. При гиперпролактинемии наблюдается ингибирование ароматазной активности в клетках гранулезы и снижение овариального стероидогенеза, что впоследствии приводит к снижению либидо, укорочению лютеиновой фазы, олигоменорее, аменорее и бесплодию [8, 9]. Экспрессия пролактина отмечена в фолликулах, а концентрация гормона в фолликулярной жидкости превышает уровни в плазме. Фолликулы крупного размера характеризуются более высоким содержанием гормона. Прдемонстрировано, что пролактин фолликулярной жидкости модулирует ангиогенез, стимулируя пролиферацию эндотелиальных клеток преимущественно за счет активации рецепторов пролактина, что подчеркивает важную роль гормона в росте и созревании фолликула [10]. Эндометрий также характеризуется локальной секрецией пролактина, структурно и биологически сходного с гипофизарным, однако синтезирующегося под прямым влиянием прогестерона. В лютеиновую фазу менструального цикла концентрации эндометриального пролактина не отличаются у женщин с нормо- и гиперпролактинемией, что свидетельствует о различных факторах, лежащих в основе секреции гормона. Миометрий также обладает способностью секретировать пролактин. В гистологических образцах, полученных после гистерэктомии, выполненной в пролиферативной фазе менструального цикла, продемонстрировано прогрессивное увеличение секреции пролактина через 24, 72 и 96 часов в отсутствие стимуляции экзогенными эстрогенами и прогестероном, что указывает на роль других факторов в регуляции локальной продукции гормона [11]. В настоящее время активно обсуждается роль пролактина в канцерогенезе репродуктивных органов. Концентрация рецепторов пролактина значимо повышена в гиперплазированном эндометрии, злокачественных опухолях матки и яичников, а добавление гормона к клеточной линии карциномы яичников приводит к активации пролиферативной активности [12].

С учетом вышесказанного актуальным является вопрос о тщательном планировании беременности у пациенток с гиперпролактинемией любого генеза с целью своевременной коррекции репродуктивных и метаболических нарушений, как клинически явных, так и скрытых.

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Особую значимость в подготовке женщины с впервые выявленной гиперпролактинемией к беременности приобретает правильная этапность диагностического поиска генеза повышения уровня пролактина, сочетание заболевания с другими эндокринопатиями и органодисфункциями.

При планировании беременности крайне важным является исключение ложноположительных результатов исследования на пролактин. В связи с этим пациентка должна быть инструктирована о правилах корректной сдачи анализа. Особую актуальность у данной категории приобретает рекомендация об исключении полового акта накануне проведения лабораторной диагностики, а также тщательный сбор лекарственного анамнеза в отношении приема не только «классических» стимуляторов секреции пролактина, таких как нейролептики, антидепрессанты, но и использования комбинированных оральных контрацептивов, а также витаминотерапии с содержанием биотина в рамках предгравидарной подготовки [13].

В настоящее время не теряет актуальности наличие у ряда пациенток с бессимптомной гиперпролактинемией феномена макропролактинемии [14]. Макропролактин преимущественно состоит из комплекса молекулы пролактина и иммуноглобулина G, как правило, составляя 5–10% от общей совокупности фракций гормона [15]. Показано, что частота клинических проявлений гиперпролактинемии при преобладании макропролактина достоверно ниже [16], это обусловлено связыванием аутоантител к пролактину с его рецепторами, что приводит к присутствию значимого количества макропролактина в сосудистом русле без возможности проявления биологического действия на органы-мишени [17]. Наиболее приемлемым в клинической практике способом детекции макропролактина признан метод преципитации с полиэтиленгликолем, позволяющий отсепарировать крупномолекулярные фракции от мономерного пролактина. При уровне макропролактина более 60% принято диагностировать феномен макропролактинемии [18]. В отношении репродуктивной функции показано, что у 15,7% пациенток с бесплодием отмечалась гиперпролактинемия, у 11,5% наблюдалась макропролактинемия [19]. Кроме того, у 5,8% пациенток с синдромом поликистозных яичников также верифицирован данный феномен [20]. Важно подчеркнуть, что пациентки с макропролактинемией могут иметь достаточную высокую частоту нарушений менструальной функции, бесплодия различного генеза, однако гестационный и послеродовый периоды не характеризуются развитием осложнений [15, 21, 22]. Данный факт диктует необходимость дифференцировки макропролактинемии от истинной гиперпролактинемии с целью избежать необоснованного применения визуализирующих методов диагностики и назначения агонистов дофаминовых рецепторов. В ряде долгосрочных проспективных исследований показано, что, несмотря на длительное присутствие макропролактина, у пациенток не происходит значимого изменения соотношения фракций пролактина [23], прогрессирования клинической симптоматики, а спонтанные беременности возникают более чем у половины женщин [24]. В одном из недавних исследований продемонстрировано присутствие макропролактина у новорожденных детей от матерей с макропролактинемией. Данный факт свидетельствует о возможном трансплацентарном переносе аутоантител к пролактину или иммунокомплексов от матери к плоду, что, однако, не несет дополнительных рисков для ребенка [25]. Согласно международному консенсусу гипофизарного общества, исследование макропролактина целесообразно

у пациенток с умеренной гиперпролактинемией (менее 200 нг/мл), в особенности при несоответствии клинических проявлений и данных визуализирующих методик [26]. С учетом высокой распространенности гиперпролактинемии и феномена макропролактинемии при бесплодии целесообразно исследование макропролактина у асимптоматических женщин. В ряде случаев у пациенток с клиническими проявлениями гиперсекреции пролактина наряду с наличием феномена макропролактинемии верифицируется истинная гиперпролактинемия, которая является показанием к назначению специфического лечения.

В рамках планирования беременности исследование функции щитовидной железы у пациенток с гиперпролактинемией особенно важно с точки зрения уточнения возможного повышения уровня пролактина при гипотиреозе, его гормональной коррекции и проведения прегравидарной подготовки для профилактики йододефицита [27].

Другим аспектом диагностики гиперпролактинемии и выявления сопутствующих заболеваний в рамках планирования беременности является исключение генетических синдромов, сопровождающихся развитием пролактин-секретирующей опухоли гипофиза.

Большинство опухолей гипофиза возникают спорадически, однако незначительная часть имеет в основе патогенеза генетические мутации, которые предрасполагают к развитию либо изолированной опухоли (как в случае мутации в гене *AIP*, при которой развитие пролактиномы наблюдается в 10–16% случаев) [28, 29], либо пролактиномы в рамках синдромов: синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН) 1 типа, ассоциация опухоли гипофиза и параганглиомы [30], комплекс Карни, синдром МакКьюна-Олбрайта. Практическое ведение пациентов, таким образом, неизменно должно включать настороженность в отношении генетически детерминированной опухолевой гиперпролактинемии, основывающуюся прежде всего на сборе семейного анамнеза, возрасте начала заболевания, адекватности и эффективности проводимой медикаментозной терапии, дополнительных клинических особенностях пациентки. В данных случаях характерными проявлениями являются ранний дебют болезни, в том числе из поколения в поколение (опухоли у детей и внуков возникают раньше, чем у их родителей, бабушек или дедушек), агрессивный рост и значимый объем опухолей, низкая чувствительность или резистентность к медикаментозному лечению [31]. При МЭН 1 типа клиническая картина наиболее часто дополнительно характеризуется наличием гиперплазии или аденомы околощитовидных желез, нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы. Генетическое исследование необходимо не только для выявления скрытой эндокринной патологии и, соответственно, предотвращения и профилактики осложнений гестации, но и для определения наиболее оптимального пути реализации репродуктивного потенциала пациента. Так, в случаях подтверждения генетической детерминанты паре, планирующей беременность, следует предложить использование вспомогательных репродуктивных технологий с последующим выполнением преимплантационного генетического исследования эмбрионов с целью рождения здорового ребенка [32].

В настоящее время до конца не очевидна связь уровня пролактина с рядом системных аутоиммунных заболеваний. Показано, что у пациенток с гиперпролактинемией наблюдается присутствие многих аутоантител в сыворотке крови: к кардиолипину, к цитоплазматическому антигену SS-A (RO), к цитоплазматическому антигену SS-B (анти-La), которые являются лабораторными маркерами антифосфолипидного синдрома (АФС), болезни Шегрена и системной красной волчанки [33]. В отношении планирования беременности у пациенток с гиперпролактинемией отдельным акцентом может выступить настороженность в отношении наличия АФС, являющегося одной из причин акушерской патологии: привычное невынашивание (три и более необъяснимых последовательных прерываний беременности в сроках до 10 недель с исключением хромосомной патологии, анатомических и гормональных причин), необъяснимая внутриутробная гибель морфологически нормального плода в сроках 10 недель и более, преждевременные роды до 34 недель беременности, протекающей с тяжелой преэклампсией и плацентарной недостаточностью [34]. В одном из исследований среди пациенток с АФС гиперпролактинемия различного генеза наблюдалась статистически чаще в сравнении со здоровыми добровольцами и составляла 12%. Кроме того, отмечена корреляция уровня пролактина с волчаночным антикоагулянтом, частотой задержки роста плода, самопроизвольных абортов, но не тромботических осложнений [35]. Тем не менее в ряде последних исследований продемонстрирована связь гиперкоагуляции с пролактином, который рассматривается как фактор риска тромбоза, поскольку действует как мощный коактиватор агрегации тромбоцитов [36]. На экспериментальных животных моделях показан позитивный эффект применения агонистов дофаминовых рецепторов при лечении системной красной волчанки и АФС, вероятно, за счет индукции неспецифического супрессора CD8 T-лимфоцитов [37]. Таким образом, в рамках планирования беременности особенно актуален тщательный сбор личного и семейного анамнеза пациентки с гиперпролактинемией о факторах риска тромбоза, таких как предшествующие венозные тромбозы, воспалительная полиартропатия или воспалительное заболевание кишечника, нефротический синдром, курение.

При проведении диагностического поиска при гиперпролактинемии у пациенток репродуктивного возраста визуализирующее исследование гипоталамо-гипофизарной системы необходимо для исключения объемного образования, как гормонально-неактивного, так и пролактиномы. Согласно постулатам международного консенсуса Гипофизарного общества, МРТ головного мозга следует выполнить всем пациенткам с гиперпролактинемией, за исключением только очевидных случаев неопухолевого генеза повышения пролактина.

В случаях несоответствия уровня пролактина размерам объемного образования целесообразно проведение дополнительного исследования уровня гормона с разведением сыворотки пациента 1:100 для нивелирования так называемого hook-эффекта, связанного с особенностями лабораторной методики детекции молекул пролактина и утраты способности к образованию

комплексов «антиген-антитело» в условиях чрезвычайно высоких концентрациях пролактина при иммуноферментном или иммунохемилюминесцентном анализе. В настоящее время «hook-эффект» не так часто встречается в клинической практике ввиду высокой чувствительности анализаторов, однако, согласно одному из недавних исследований, при сравнении 14 лабораторных тест-наборов в одном случае зафиксировано занижение уровня пролактина [38]. Правильная постановка диагноза при наличии объемного образования приобретает особую значимость у пациенток репродуктивного возраста ввиду возможности роста опухоли в период гестации.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Традиционная тактика ведения пациенток репродуктивного возраста с идиопатической гиперпролактинемией или пролактиномой подразумевает медикаментозную терапию агонистами дофаминовых рецепторов [26]. В случае отсутствия аденомы активное планирование беременности возможно сразу после инициации терапии. Агонисты дофаминовых рецепторов обладают высокой эффективностью в отношении «купирования» гиперпролактинемического гипогонадизма в течение короткого периода лечения [39], что приводит к возникновению спонтанной овуляции и беременности в ряде случаев даже до полного восстановления менструальной функции [40]. В этой связи целесообразно проводить инструктирование пациенток о целесообразности проведения адекватной прегравидарной подготовки в течение трех месяцев, включающей физикальное обследование, оценку результатов лабораторных исследований, вакцинопрофилактику, выявление явных и скрытых инфекционных и хронических неинфекционных заболеваний, дотацию витаминов и микроэлементов, в частности фолиевой кислоты и йода [41].

В связи с высокой эффективностью терапия агонистами дофамина в настоящее время признана методом выбора лечения пациенток с гиперпролактинемией опухолевого генеза, планирующих беременность [26, 42].

Агонисты дофаминовых рецепторов являются эффективными препаратами лечения пролактином, приводящими не только к нормализации уровня пролактина в сыворотке крови, но оказывающими антипролиферативное противоопухолевое действие. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы два препарата данной фармакологической группы — каберголин и бромокриптин. Каберголин (оригинальный препарат Достинекс®) обладает большей эффективностью и меньшим числом побочных эффектов за счет повышенной аффинности к D2-рецепторам и длительной элиминации из организма. Эффективность препарата продемонстрирована в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях и метаанализах, достижение нормопролактинемии наблюдалось у 81–96% пациентов, уменьшение опухоли у 48–83% [43]. С учетом хорошей переносимости и высокой эффективности общепризнанной является тактика назначения каберголина у пациенток с микро- и макропролактиномами, планирующих беременность [26, 42]. Следует подчеркнуть и хороший эффект препарата в от-

ношении уменьшения размеров гигантских пролактином, достижения нормопролактинемии в 60,4% случаев, улучшения функции зрительного анализатора у 90,9% пациентов, уменьшения размеров опухоли на 76,1% [44], что позволяет избежать травматического хирургического вмешательства, послеоперационного гипогонадизма, и, соответственно, дает широкие возможности сохранения репродуктивного потенциала у молодых пациенток и достижения самостоятельной беременности при условии должной компенсации основного заболевания.

При хорошем контроле заболевания и стойкой нормопролактинемии возникает вопрос о рациональной дозе каберголина при зачатии и дальнейшей тактике. В настоящее время эксперты придерживаются мнения о необходимости использования минимальной дозы препарата в прекоцепционном периоде с последующей отменой терапии сразу после установления факта беременности [42]. Согласно крупному обзору, включившему более 7000 пациенток, получающих каберголин (1061) и бромокриптин (6272) на ранних стадиях гестации, не отмечено повышения среднепопуляционной частоты пороков развития плода, самопроизвольных абортов, преждевременных родов [45]. При анализе базы данных об исходах беременностей у 57 408 женщин, 183 из которых получали агонисты дофаминовых рецепторов, отмечено повышение частоты преждевременных родов без статистически значимого увеличения пороков развития или отклонений в психомоторном развитии детей в возрасте 9 и 24 месяцев [46]. Полученные данные указывают на безопасность применения перечисленных лекарственных средств для достижения овуляции и зачатия и отсутствие необходимости изменения подобранной терапии (смены каберголина на бромокриптин) в прекоцепционный период во избежание развития ухудшения переносимости терапии и снижения комплаентности пациентки. Также в одном из ретроспективных исследований показано повышение частоты самопроизвольных выкидышей при смене терапии [47]. В отличие от данных о применении агонистов дофаминовых рецепторов в ранние сроки гестации вопрос безопасности пролонгирования терапии в течение всей беременности остается открытым, как ввиду небольшого количества наблюдений, так и оценки разных исходов. Так, на фоне приема каберголина среди 46 пациенток в одном случае произошла антенатальная гибель на фоне преэклампсии, в трех наблюдались дефекты нервной трубки плода, что, однако, может свидетельствовать об отсутствии своевременной и достаточной профилактики фолатной недостаточности [48].

Другим актуальным вопросом планирования беременности при пролактиноме является достижение оптимального размера опухоли с учетом физиологического увеличения размеров гипофиза в период гестации и роста пролактином на фоне высокой эстрогенизации и отмены терапии агонистами дофаминовых рецепторов. По данным исследований, при наблюдении 800 пациенток с микропролактиномами и 288 с макропролактиномами увеличение размеров опухоли отмечено в 2,5 и 18% случаев соответственно, а среди 148 женщин с макроаденомами после хирургического или лучевого лечения — в 4,7% случаев [49]. Оптимальным и безопасным объемом аденомы в рамках планируемой беременности считается

уменьшение пролактиномы до интраселлярного размера. Наиболее важным на этапе планирования является оценка исходного размера аденомы, тенденция роста, особенно супраселлярного, выполнение нейроофтальмологического обследования непосредственно перед прекоцепционным периодом для получения «нулевой точки» наблюдения и основы для динамического сравнения состояния гипоталамо-гипофизарной области.

Целесообразность хирургического лечения пролактином в настоящее время дискуссионна. С одной стороны, по данным ряда исследований, наблюдаются положительные результаты в достижении нормопролактинемии до 93% у пациентов с микропролактиномами и 75% с макропролактиномами [50]. Однако следует акцентировать внимание, что, во-первых, эффективность хирургического лечения прежде всего зависит от квалификации нейрохирурга, а во-вторых, ремиссия заболевания не стойкая, и рецидивы наблюдаются примерно в 20% случаев [51], при макропролактиномах — в 40% [52]. Другим неотъемлемым аспектом оперативного лечения является возможное развитие гипопитуитаризма, данные о частоте которого среди пациенток репродуктивного возраста немногочисленны, однако в целом частота варьирует в широких пределах и минимальная — при микроаденомах [51]. Тем не менее в настоящее время концепция возможного хирургического лечения неинвазивных микропролактином все чаще предлагается международными профессиональными сообществами [22, 42]. Однако наиболее рационально прибегнуть к транссфеноидальной аденомэктомии в случаях непереносимости или резистентности к терапии агонистами дофаминовых рецепторов, при категорическом отказе пациентки от операции или макропролактиноме, граничащей с хиазмой, с целью редукции размера опухоли и дальнейшим продолжением терапевтического лечения.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПРИМЕНЕНИЕ ВРТ

Отдельного внимания заслуживают пациентки, планирующие беременность с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Гиперпролактинемия любого генеза может оказывать негативный эффект на успешность ВРТ [53]. На фоне ингибирования фолликулогенеза повышенные уровни пролактина способствуют развитию лютеиновой недостаточности, сни-

жению рецептивности эндометрия, аномальной имплантации или некорректному развитию эмбриона [54, 55]. В настоящее время не разработаны единые подходы к ведению пациенток с гиперпролактинемией в протоколах ВРТ. В исследовании, оценивающем исходы ЭКО у пациенток, достигших компенсации гиперпролактинемии на фоне терапии агонистами дофаминовых рецепторов, не отмечено статистически значимой разницы в совокупных показателях живорождения, количестве беременностей и перинатальных в сравнении с женщинами с нормальным уровнем пролактина [54]. Дискуссионными остаются и вопросы наиболее оптимального времени отмены медикаментозной терапии, необходимости лечения транзиторного повышения пролактина на фоне стимуляции суперовуляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперпролактинемический гипогонадизм сопровождается метаболическими нарушениями и является одной из частых причин бесплодия. Дифференциальная диагностика повышения уровня пролактина, тактика ведения пациенток с идиопатической и опухолевой гиперпролактинемией, планирующих беременность, характеризуются рядом особенностей и имеют принципиальное значение для определения степени клинической безопасности зачатия и гестации. Полноценное обследование и адекватная прегравидарная подготовка данной категории пациенток обеспечивает благоприятное течение беременности и родов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Дзеранова Л.К. — внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Воронцова С.Ю. — анализ литературных данных, написание основного текста и редактирование статьи; Пигарова Е.А. — концепция работы, 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

- Grattan DR, Jasoni CL, Liu X. et al. Prolactin regulation of gonadotropin-releasing hormone neurons to suppress luteinizing hormone secretion in mice. *Endocrinology*. 2007;148(9):4344-51. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2007-0403>
- Brown RS, Piet R, Herbison AE. et al. Differential actions of prolactin on electrical activity and intracellular signal transduction in hypothalamic neurons. *Endocrinology*. 2012;153(5):2375-84. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2011-2005>
- Kokay IC, Petersen SL, Grattan DR. Identification of prolactin-sensitive GABA and kisspeptin neurons in regions of the rat hypothalamus involved in the control of fertility. *Endocrinology*. 2011;152(2):526-35. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2010-0668>
- Sonigo C, Bouilly J, Carré N. et al. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3791-5. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI63937>
- Millar RP, Sonigo C, Anderson RA. et al. Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis Reactivation by Kisspeptin-10 in Hyperprolactinemic Women With Chronic Amenorrhea. *J Endocr Soc*. 2017;1(11):1362-1371. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2017-00328>
- Donato J Jr, Frazão R. Interactions between prolactin and kisspeptin to control reproduction. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(6):587-595. doi: <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000230>
- Vlahos NP, Bugg EM, Shambloott MJ. et al. Prolactin receptor gene expression and immunolocalization of the prolactin receptor in human luteinized granulosa cells. *Mol Hum Reprod*. 2001;7(11):1033-8. doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/7.11.1033>

8. Репродуктивная эндокринология Йена и Джаффе. Физиология, патофизиология, клиника, диагностика и лечение / Джером Ф. Штраус III, Роберт Л. Барбьер, Антонио Р. Гарджуло. — 8-е изд. — Москва : ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2022. — 1200 + XVI с. : ил.
9. Андреева Е.Н. Гиперпролактинемия у женщин репродуктивного возраста: что должен помнить врач / Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева, О.Р. Григорян // *Акушерство и гинекология*. — 2021. — Т. 9. — С. 204-210
10. Castilla A, García C, Cruz-Soto M. et al. Prolactin in ovarian follicular fluid stimulates endothelial cell proliferation. *J Vasc Res*. 2010;47(1):45-53. doi: <https://doi.org/10.1159/000231720>
11. Auriemma RS, Del Vecchio G, Sciariti R. et al. The Interplay Between Prolactin and Reproductive System: Focus on Uterine Pathophysiology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:594370. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.594370>
12. Levina VV, Nolen B, Su Y. et al. Biological significance of prolactin in gynecologic cancers. *Cancer Res*. 2009;69(12):5226-33. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4652>
13. Alvarez-Payares JC, Bello-Simanca JD, De La Peña-Arrieta EJ. et al. Common Pitfalls in the Interpretation of Endocrine Tests. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:727628. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.727628>
14. Koniarek K, Benadiva C, Engmann L. et al. Macroprolactinemia: a mini-review and update on clinical practice. *F S Rep*. 2023;4(3):245-250. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xfre.2023.05.005>
15. Shimatsu A, Hattori N. Macroprolactinemia: Diagnostic, clinical, and pathogenic significance. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:167132. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/167132>
16. Thirunavakkarasu K, Dutta P, Sridhar S. et al. Macroprolactinemia in hyperprolactinemic infertile women. *Endocrine*. 2013;4:750-5. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-9925-y>
17. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of macroprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58:9-22. doi: <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003002>
18. Yang W, Guo Z, Zhou Y. et al. Optimization of a screening method for macroprolactinemia. *J Chromatogr B*. 2021;1175:122723. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2021.122723>
19. Thirunavakkarasu K, Dutta P, Sridhar S. et al. Macroprolactinemia in hyperprolactinemic infertile women. *Endocrine*. 2013;4:750-5. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-9925-y>
20. Hayashida SAY, Marcondes JAM, Soares JM. et al. Evaluation of macroprolactinemia in 259 women under investigation for polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2014;80:616-8. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12266>
21. Kalsi AK, Halder A, Jain M. et al. Prevalence and reproductive manifestations of macroprolactinemia. *Endocrine*. 2019;63(2):332-340. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1770-6>
22. Hu Y, Ni J, Zhang B, Cheng W, Zhang H, Ye H, Ji L, Lu B, Guan M. Establishment of reference intervals of monomeric prolactin to identify macroprolactinemia in Chinese patients with increased total prolactin. *BMC Endocr Disord*. 2021 Oct 7;21(1):197. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00861-z>
23. Hattori N, Ishihara T, Saiki Y, Shimatsu A. Macroprolactinaemia in patients with hyperprolactinaemia: composition of macroprolactin and stability during long-term follow-up. *Clin Endocrinol*. 2010;73:792-7. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03880.x>
24. Wallace IR, Satti N, Courtney CH. et al. Ten-year clinical follow-up of a cohort of 51 patients with macroprolactinemia establishes it as a benign variant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95: 3268-71. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0114>
25. Nishiyama N, Hattori N, Aisaka K. et al. Macroprolactin in mothers and their babies: what is its origin? *Clin Chem Lab Med*. 2024. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2024-0235>
26. Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF. et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(12):722-740. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00886-5>
27. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR. et al. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273-88. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>
28. Coopmans EC, Korbonits M. Molecular genetic testing in the management of pituitary disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;97(4):424-435. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14706>
29. Тарасова Т.С., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Тюльпаков А.Н., Дедов И.И. Выявление метаболических изменений у пациентов с семейными аденомами гипофиза, ассоциированными с мутациями в гене AIP // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т. 14. — №1. — С. 48-51. [Tarasova TS, Pigarova EA, Dzeranova LK, Tiulpakov AN, Dedov II. Metabolic changes in patients with familial pituitary adenomas associated with mutations in the AIP gene. *Obesity and metabolism*. 2017;14(1):48-51. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2017148-51>
30. de Laat JM, Dekkers OM, Pieterman CR, et al. Long-term natural course of pituitary tumors in patients with MEN1: results from the DutchMEN1 study group (DMSG). *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:3288-3296. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2015-2015>
31. Chahal HS, Chapple JP, Frohman LA. et al. Clinical, genetic and molecular characterization of patients with familial isolated pituitary adenomas (FIPA). *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(7):419-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.02.007>
32. Lima AD, Alves VR, Rocha AR, Martinhago AC, et al. Preimplantation genetic diagnosis for a patient with multiple endocrine neoplasia type 1: case report. *JBRA Assist Reprod*. 2018;22(1):67-70. doi: <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20180010>
33. Buskila D, Berezin M, Gur H. et al. Autoantibody profile in the sera of women with hyperprolactinemia. *J Autoimmun*. 1995;8(3):415-24. doi: <https://doi.org/10.1006/jaut.1995.0033>
34. Кривонос М.И., Зайнулина М.С., Сельков С.А. Антифосфолипидный синдром и ранние репродуктивные потери // *Акушерство, гинекология и репродукция*. — 2016. — Т. 10. — №4. — С. 114-122
35. Praprotnik S, Agmon-Levin N, Porat-Katz BS, et al. Prolactin's role in the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2010;19(13):1515-9. doi: <https://doi.org/10.1177/0961203310373781>
36. Wallaschofski H, Lohmann T, Hild E, et al. Enhanced platelet activation by prolactin in patients with ischemic stroke. *Thromb Haemost*. 2006;96(1):38-44. doi: <https://doi.org/10.1160/TH05-09-0634>
37. Sherer Y, Blank M, Shoenfeld Y. Immunomodulation of experimental antiphospholipid syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1998;107:48-52. doi: <https://doi.org/10.1080/03009742.1998.11720761>
38. Raverot V, Perrin P, Chanson P, et al. Prolactin immunoassay: does the high-dose hook effect still exist? *Pituitary*. 2022;25(4):653-657. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01246-8>
39. Saei Ghare Naz M, Rostami Dovom M, Ramezani Tehrani F. The Menstrual Disturbances in Endocrine Disorders: A Narrative Review. *Int J Endocrinol Metab*. 2020;18(4):e106694. doi: <https://doi.org/10.5812/ijem.106694/>
40. Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(5):R205-13. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0848>
41. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 3.1 / [Коллектив авторов]. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2024. — 124 с.
42. Luger A, Broersen LHA, Biermasz NR, et al. ESE Clinical Practice Guideline on functioning and nonfunctioning pituitary adenomas in pregnancy. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(3):G1-G33. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0462>
43. Giraldi EA, Ioachimescu AG. The Role of Dopamine Agonists in Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(3):453-474. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.05.006>
44. Huang HY, Lin SJ, Zhao WG, Wu ZB. Cabergoline versus bromocriptine for the treatment of giant prolactinomas: A quantitative and systematic review. *Metab Brain Dis*. 2018;33(3):969-976. doi: <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0217-3>
45. Huang W, Molitch ME. Pituitary Tumors in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(3):569-581. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.05.004>
46. Hurault-Delarue C, Montastruc JL, Beau AB. et al. Pregnancy outcome in women exposed to dopamine agonists during pregnancy: a pharmacoepidemiology study in EFEMERIS database. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290:263-70
47. Sant' Anna BG, Musolino NRC, Gadelha MR. et al. A Brazilian multicentre study evaluating pregnancies induced by cabergoline in patients harboring prolactinomas. *Pituitary*. 2020;23(2):120-128. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01008-z>

48. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas in pregnancy: considerations before conception and during pregnancy. *Pituitary*. 2020;23(1):65-69. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01010-5>
49. Huang W, Molitch ME. Pituitary Tumors in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(3):569-581. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.05.004>
50. Zamanipour Najafabadi AH, Zandbergen IM, de Vries F, Broersen LHA, et al. Surgery as a Viable Alternative First-Line Treatment for Prolactinoma Patients. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):e32-41. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz144>
51. Primeau V, Raftopoulos C, Maiter D. Outcomes of transsphenoidal surgery in prolactinomas: improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(5):779-86. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-1000>
52. Buchfelder M, Zhao Y, Schlaffer SM. Surgery for Prolactinomas to Date. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):77-81. doi: <https://doi.org/10.1159/000497331>
53. Magro E, Graillon T, Lassave J. et al. Complications Related to the Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Approach for Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas in 300 Consecutive Patients. *World Neurosurg*. 2016;89:442-53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.02.059>
54. Kamel A, Halim AA, Shehata M. et al. Changes in serum prolactin level during intracytoplasmic sperm injection, and effect on clinical pregnancy rate: a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18:141. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1783-4>
55. Herman T, Csehely S, Orosz M, et al. Impact of Endocrine Disorders on IVF Outcomes: Results from a Large, Single-Centre, Prospective Study. *Reprod Sci*. 2023;30(6):1878-1890. doi: <https://doi.org/10.1007/s43032-022-01137-0>
56. Duan Y, Liu X, Hou W, et al. No impact of treated hyperprolactinemia on cumulative live birth rate and perinatal outcomes in in vitro fertilization-embryo transfer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45:1236-1244

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Воротникова Светлана Юрьевна**, к.м.н. [Svetlana Y. Vorotnikova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; eLibrary SPIN: 6571-1206; e-mail: bra_svetix@list.ru

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

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

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

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Дзеранова Л.К., Воротникова С.Ю., Пигарова Е.А. Эволюция планирования беременности при гиперпролактинемии // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №2. — С. 188-194. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13144>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dzeranova LK, Vorotnikova SYu, Pigarova EA. Evolution of pregnancy planning in hyperprolactinemia. *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):188-194. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13144>

ПОРАЖЕНИЕ СУСТАВОВ У ПАЦИЕНТОВ С АКРОМЕГАЛИЕЙ: ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ



© М.А. Перепелова*, А.С. Луценко, М.В. Уткина, Н.В. Тарбаева, Е.Г. Пржиалковская

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Акромегалия — орфанное нейроэндокринное заболевание, обусловленное повышенной продукцией гормона роста (ГР) и инсулиноподобного фактора роста — 1 (ИФР-1), которое вызывает поражение суставов, являясь пусковым механизмом для разрушения хрящевой ткани.

У пациентов с акромегалией, особенно в активной стадии, преобладают жалобы на боль в суставах различной локализации. Боль в суставах может быть одним из первых симптомов нейроэндокринного заболевания, интенсивность которой прогрессирует при отсутствии необходимого лечения. Повышенная продукция ГР вызывает изменение конфигурации сустава, что, в свою очередь, запускает деструктивные процессы, характерные для дегенеративных заболеваний, таких как остеоартрит (ОА). Несмотря на успешное лечение акромегалии, проблемы, связанные с поражением суставов, могут сохраняться и значительно ухудшать качество жизни пациентов. В связи с этим актуален поиск потенциальных маркеров раннего поражения суставов при акромегалии для применения в прогнозировании тяжести течения артропатии и динамического наблюдения данной когорты пациентов.

В обзоре представлена общая характеристика влияния ГР на хрящевую ткань, особенности патологии опорно-двигательного аппарата у пациентов с акромегалией и потенциальные маркеры, ассоциированные с ранним поражением суставов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акромегалия; опорно-двигательный аппарат; суставы; маркеры деструкции хрящевой ткани; остеоартрит.

JOINT INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH ACROMEGALY: POTENTIAL MARKERS FOR EARLY DIAGNOSIS

© Margarita A. Perepelova*, Alexander S. Lutsenko, Marina V. Utkina, Natalia V. Tarbaeva, Elena G. Przhialkovskaya

Endocrinology Research Centre, Moscow

Acromegaly is a rare neuroendocrine disease caused by excessive production of growth hormone (GH), which acts as a trigger for cartilage tissue destruction leading to joint damage.

Patients with acromegaly, especially in the active stage, often complain of joint pain in various locations. Joint pain can be one of the first symptoms of the disease, the intensity of which worsens without proper treatment. Increased production of GH leads to configuration changes in the joints, which in turn trigger destructive processes typical of degenerative diseases such as osteoarthritis. Despite successful treatment of acromegaly, joint-related issues can persist and significantly worsen the quality of life for patients. In this regard, the search for potential markers of early joint involvement in acromegaly is relevant for use in predicting the severity of arthropathy progression and monitoring this cohort of patients.

This review provides a general overview of the effects of growth hormone on cartilage tissue, the characteristics of musculoskeletal pathology in patients with acromegaly and possible markers associated with early joint damage.

KEYWORDS: acromegaly; musculoskeletal system; joints; arthropathy; markers of cartilage tissue destruction.

ВВЕДЕНИЕ

Акромегалия — редкое, медленно прогрессирующее нейроэндокринное заболевание, характеризующееся повышенным уровнем ГР. Постепенное проявление симптомов приводит к развитию осложнений на момент диагностики. Обнаружение поражения суставов на поздних стадиях и отсутствие динамического мониторинга прогрессирования серьезно ухудшает качество жизни пациентов [1].

Повышение эффективности лечения акромегалии смещает фокус внимания врачей на борьбу с различными осложнениями этого заболевания, которые неизменно

возникают из-за длительного воздействия ГР на все ткани организма.

К наиболее распространенным заболеваниям опорно-двигательного аппарата у пациентов с акромегалией относят артропатии периферического и осевого скелета, заболевания височно-нижнечелюстного сустава, синдром запястного канала, переломы тел позвонков, выраженный кифоз и компенсаторный гиперлордоз [2–5].

Отличительной особенностью поражения суставов при акромегалии является гипертрофия хряща, сопровождающаяся выраженным остеофитозом, в то время как при первичном ОА, наоборот, наблюдается истощение хрящевой ткани [6]. Возникновение на поверхности

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

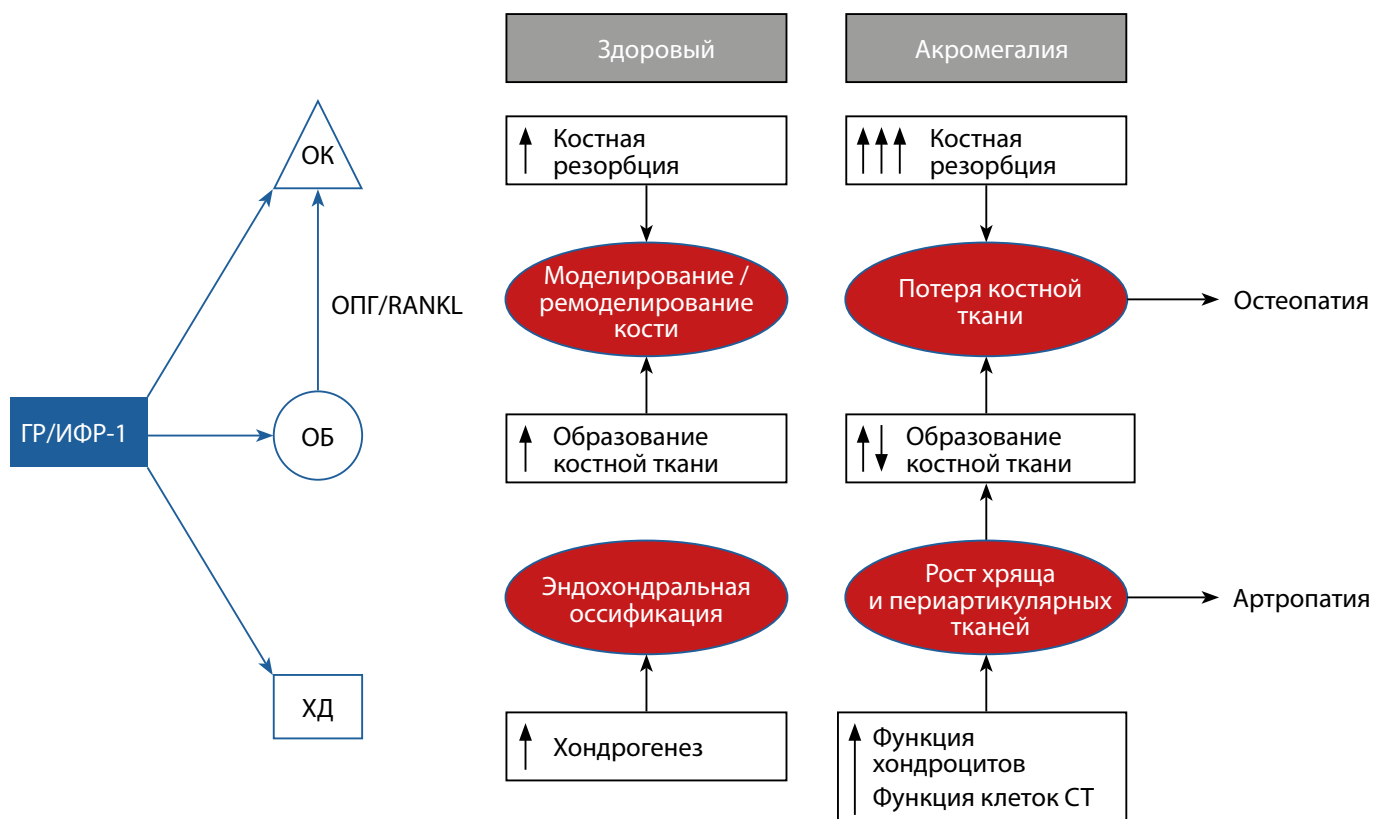


Рисунок 1. Эффекты ГР и ИФР-1 на кости и хрящевую ткань.

ОК — остеокласты, ОБ — остеобласты, ХД — хондроциты, СТ — соединительная ткань, ОПГ — остеопротегерин. Адаптировано из Eur J Endocrinol, Volume 181, Issue 2, Aug 2019, Pages R45–R56.

хряща трещин, которые могут распространяться до субхондральной пластинки кости, в запущенных случаях приводит к образованию эрозий хряща, а вследствие кальцификации — выраженному остеофитозу. Все эти изменения характерны для дегенеративной стадии ОА [7]. Важно отметить, что у пациентов с акромегалией наблюдается прогрессирование ОА, несмотря на адекватный биохимический контроль основного заболевания [8]. Специфическое лечение не разработано, реабилитация проводится не всем пациентам, маркеры для оценки тяжести артропатии при акромегалии отсутствуют. У пациентов с акромегалией лечение поражения суставов назначается при развитии ОА и не отличается от лечения первичного ОА.

Таким образом, проблемы поражения суставов у пациентов с акромегалией до сих пор остаются актуальными, а поиск прогностически значимых биохимических маркеров имеет первостепенное значение.

Поиск литературы проводился в базах данных: PubMed, Google Scholar, дополнительные ссылки выявлены путем ручного просмотра библиографий и цитирования в выбранных статьях. Ключевые слова при выборе источников: акромегалия, поражение опорно-двигательного аппарата, маркеры деструкции хрящевой ткани, суставы. Последний поиск литературы осуществлялся 1 мая 2024 года.

ВЛИЯНИЕ ГОРМОНА РОСТА НА ХРЯЩЕВУЮ ТКАНЬ

ГР — пептидный гормон, состоящий из 191 аминокислотного остатка, продуцируется соматотрофами в передней доле гипофиза. ГР воздействует на все орга-

ны и ткани либо напрямую, либо опосредованно через ИФР-1 (рис. 1). Под воздействием ИФР-1 в хрящевой ткани происходит отложение мукополисахаридов, включая глюкозамингликаны, гиалуроновую кислоту, хондроитин сульфат, усиливается продукция коллагена и сульфирование протеогликанов [9].

Под влиянием гиперпродукции ГР и ИФР-1 на начальной стадии артропатии происходят утолщение хряща и гипермобильность околосуставных связок, приводящие к ограничению диапазона движений. Увеличение капсулы сустава, расширение суставного пространства изменяют нормальную геометрию суставных структур, что приводит к повторным внутрисуставным микротравмам и избыточным репаративным реакциям с образованием субхондральных кист, остеофитов, приводящих к ухудшению функционального состояния сустава. При рентгенографии визуализируются расширение суставной щели и увеличение объема мягких тканей около суставной области [10]. При своевременном лечении акромегалии эти изменения в суставе считаются частично обратимыми. В некоторых исследованиях это объясняется уменьшением отека тканей, по данным МРТ (увеличение релаксации хряща на T2), вследствие чего нормализуется размер суставной щели [11–13]. Расширение суставной щели имеет важное значение, поэтому отсутствие этого признака в опросниках оценки тяжести артропатии является значимым ограничением для специалистов.

При сохраняющемся избытке ГР патология приобретает дегенеративный характер: возникают рубцы, кисты, сужение суставной щели (ССЩ) и остеофиты, что ведет к дальнейшему нарушению архитектоники суставов.

Считается, что на данном этапе суставные изменения становятся необратимыми и независимыми от достижения ремиссии акромегалии [14].

В некоторых исследованиях установлено, что даже при нормальном уровне ИФР-1 может продолжаться гиперсекреция СТГ, что приводит к прогрессированию артропатии у таких пациентов. Вероятно, это обусловлено тем, что СТГ оказывает непосредственное влияние на хрящевую ткань, не только в сочетании с ИФР-1.

При акромегалии поражаются все суставы, как осевые, так и периферические. Патология осевого скелета при акромегалии имеет характерные особенности. Tagliafico A. и соавт. указали основные рентгенологические признаки акромегалической артропатии: увеличение толщины межпозвонковых дисков, фестончатость позвонков, диффузный идиопатический скелетный гиперостоз, спондилолистез и синдром Бааструпа («целующиеся» позвонки) [15].

ПОРАЖЕНИЕ СУСТАВОВ ПРИ АКРОМЕГАЛИИ

Распространенность акромегалии по обращаемости составляет 5,9:100 000 населения, точную цифру назвать затруднительно ввиду длительного периода диагностики заболевания — от 5 до 15 лет [16].

Одним из наиболее инвалидизирующих осложнений акромегалии является артропатия, поражающая как периферические, так и осевые суставы. Проблема поражения опорно-двигательного аппарата у пациентов с акромегалией интересовала исследователей с XX в. В 1988 г. Dons R.F. и соавт. обследовали 90 пациентов с акромегалией. Средние интервалы между установлением диагноза акромегалии и развитием артралгии были короче (4,1 года) для пациентов старше 40 лет и длиннее (9,7 года) для лиц моложе 31 года, артралгии отмечались у 76% пациентов, при этом у 17% из этих больных появились боли в суставах возникали в дебюте акромегалии [17].

Prencipe N. и соавт. показали, что акромегалическая артропатия не имеет аутоиммунной природы и обусловлена дегенеративными изменениями [18]. По сравнению с общей популяцией распространенность поражения суставов в 2–9 раз выше в зависимости от локализации сустава, несмотря на достижение биохимической ремиссии основного заболевания [19].

По данным различных источников, распространенность артропатии у пациентов с акромегалией варьируется в зависимости от локализации поражения суставов (табл. 1).

Наиболее часто поражаются суставы нижних конечностей (коленный и тазобедренный) [23]. Ранее освещалось поражение данных суставов у пациентов с акромегалией, однако основной проблемой остается отсутствие специфического лечения [7, 23, 75]. Отдельное внимание хотелось бы уделить поражению височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) у пациентов с акромегалией. Morselli L.L. и соавт. указали, что данное состояние встречается в одной трети случаев акромегалической артропатии [24]. Зачастую поражение ВНЧС не имеет яркой клинической симптоматики, характерна миофасциальная боль, крепитация и дискомфорт при жевании [25, 26]. МРТ позволяет выявить патологические изменения ВНЧС, а лечение проводят челюстно-лицевые хирурги.

Диффузные боли в поясничной области являются наиболее частой жалобой у пациентов с акромегалией, они не связаны с физической нагрузкой и могут возникать в покое [27].

По данным некоторых исследователей, аксиальная артропатия диагностируется примерно у 60% пациентов с акромегалией, что свидетельствует о распространенности поражения осевого скелета [27, 28]. При поражении периферических суставов и позвоночника сохраняется нормальный объем движений, что, вероятно, связано с гипертрофией межпозвонковых дисков, хрящей и растяжением связок. На компьютерной томографии и рентгенографии визуализируется выраженный остеофитоз, увеличение межпозвонкового пространства (рис. 2). Основная проблема, связанная с позвоночником у пациентов с акромегалией, — переломы тел позвонков, частота которых, по мнению исследований, зависит от длительности активной стадии акромегалии [29–31].

При акромегалии может возникать оссификация задней продольной связки [32, 33]. Так, Katakura D. описали пациентку 47 лет, которая передвигалась при помощи трости из-за оссификации задней продольной связки. В ходе госпитализации диагностирована акромегалия, однако на первом этапе принято решение прооперировать позвоночник из-за риска ухудшения неврологической симптоматики. Через два месяца после проведенного лечения выполнена транссфеноидальная аденомэктомия, в послеоперационном периоде пациентка смогла самостоятельно передвигаться [34].

Факторы, оказывающие влияние на возникновение и тяжесть течения артропатии, у пациентов с акромегалией разнообразны.

Акромегалическая артропатия ассоциирована с известными факторами риска первичного ОА, такими как

Таблица 1. Распространенность и локализация поражения суставов

Распространенность и локализация поражения суставов	Исследования
60–70% — плечевые, коленные и тазобедренные 50% — позвоночник	Killinger Z. и соавт. [20] Barkan A.L. [14]
80% — коленные, тазобедренные и суставы кисти	Romijn J.A. и соавт. [21]
46% — коленные 35% — плечевые 13% — тазобедренные	Kropf L.L. и соавт. [22]
99% — рентгенологические признаки ОА одного и более суставов 63% — позвоночник и суставы кисти	Wassenaar M.J. и соавт. [19]

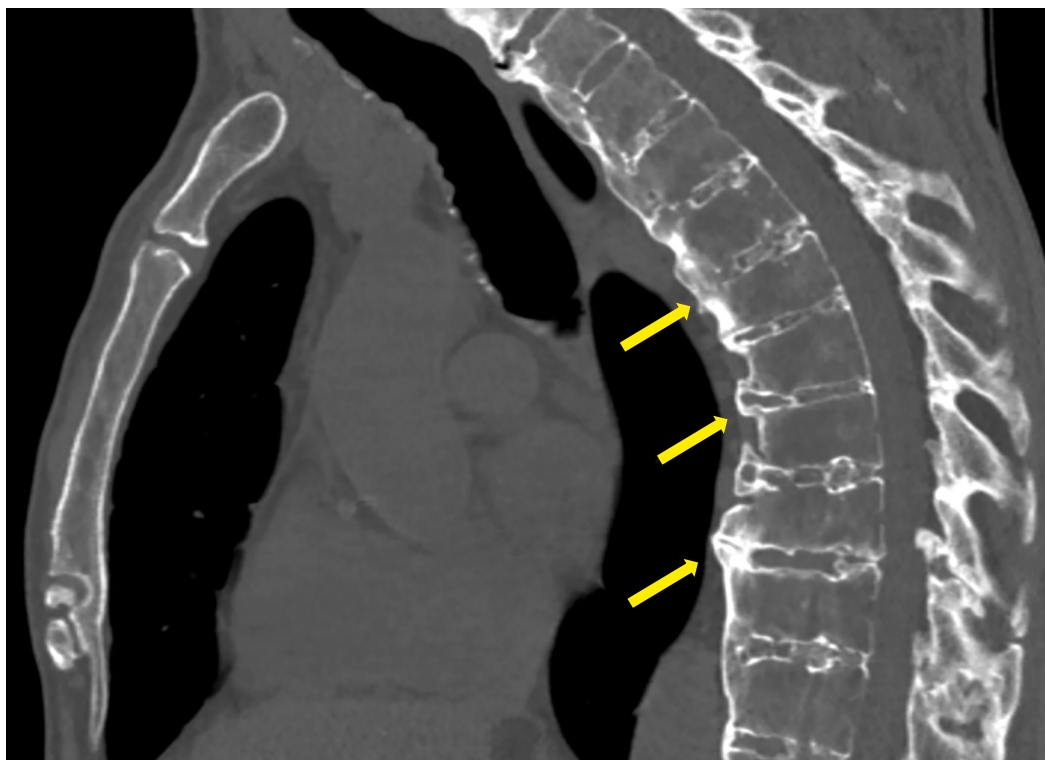


Рисунок 2. Поражение позвоночника у пациента с акромегалией.

МСКТ, сагиттальная проекция. Остеофиты по контурам тел позвонков, формирующие «костные мостики» (стрелки), клиновидная деформация тел позвонков, снижение высоты межпозвонковых дисков.

женский пол, увеличение возраста и увеличение индекса массы тела (ИМТ) [35]. У пациентов старше 60 лет с длительной активной стадией акромегалии выявлены более выраженные изменения суставов на рентгенограммах, чем у лиц молодого возраста [8]. Kropf L.L. и соавт. отметили, что тяжесть артропатии взаимосвязана с повышенным ИМТ и более низким уровнем ИФР-1. В исследование были включены 50 женщин (22–80 лет) и 21 мужчина (26–69 лет) со средним возрастом $49,5 \pm 14,5$ года, 56% пациентов предъявляли жалобы на боли в суставах различной локализации [22].

Длительное течение активной стадии, высокие уровни ГР и ИФР-1 до начала лечения акромегалии могут способствовать прогрессированию артропатии. Так, исследование, проведенное R. Dons и соавт., выявило, что более высокие уровни ГР в начале заболевания оказывают влияние на развитие акромегалической артропатии [17]. При этом в некоторых исследованиях взаимосвязь между уровнями ИФР-1 до лечения акромегалии и артропатии не была выявлена [22]. Возможные противоречия объясняются различиями в дизайне исследований, гетерогенностью и малым объемом выборки пациентов, продолжительностью ремиссии и критериями диагностики ОА.

Пациенты с более высоким уровнем ИФР-1 и имеющие исходно суставные изменения в дебюте, а также получавшие терапию аналогами соматостатина, чаще страдали от прогрессирования ОА по данным рентгенограмм. В исследовании Chiloiro S. и соавт. отмечено, что у 30% пациентов с акромегалией старше 60 лет ОА протекал тяжелее, с ограничением физической трудоспособности, однако четкой взаимосвязи с возрастом не установлено [36].

Несмотря на достижение стойкой ремиссии, у пациентов с акромегалией наблюдается прогрессирующий остеофитоз [21]. В исследование Pelsma I.C.M. и соавт. было включено 56 пациентов с акромегалией со средней длительностью ремиссии 18,3 года. Рентгенологические признаки ОА присутствовали у 46 пациентов (90,2%), практически у всех пациентов (95,7%) были вовлечены два и более суставов [37]. Авторы предложили следующий алгоритм диагностики ОА у пациентов с акромегалией (рис. 3).

При сохранении жалоб на боли в суставах после достижения ремиссии акромегалии, изменения образа жизни, проведения реабилитации необходимо дифференцировать акромегалическую артропатию с ревматологическими заболеваниями.

В одном из исследований у 31 пациента с длительностью ремиссии более 2 лет оценивали прогрессирование поражения шейного отдела позвоночника, коленных, тазобедренных и суставов кисти. Средний возраст на момент обследования составил 60 лет, ремиссия была достигнута различными методами лечения (хирургическое, комбинированное с лучевой терапией или аналогами соматостатина). В течение 9 лет наблюдалось постепенное прогрессирование рентгенологической артропатии всех суставов, в то время как клинические симптомы в основном проявлялись в ухудшении функции кисти. Важно отметить, что наиболее медленное поражение наблюдалось в коленных суставах [37].

Пациенты с первичным ОА чаще нуждаются в эндопротезировании суставов, особенно тазобедренного, в сравнении с пациентами, страдающими от акромегалии. Это объясняется отсутствием деформации периферических суставов за счет сохранения нормальных размеров суставной щели пораженных суставов [38].

Pelsma I.C.M. и соавт. опубликовали исследование, где провели сравнение пациентов с семейным, генерализованным, симптоматическим ОА без акромегалии ($n=337$, средний возраст: $59,8 \pm 7,4$ года, 82% женщин) с контрольной группой ($n=456$, средний возраст: $59,8 \pm 6,8$ года, 51% женщин). Испытуемых оценивали клинически и рентгенографически, измеряли уровни ИФР-1 в сыворотке крови, генотипировали 10 локусов количественных признаков в генах *FOXO3*, *IGFBP3/TNS3*, *RPA3*, *SPOCK2*, ранее ассоциированных с повышением уровня ИФР-1. Однонуклеотидный полиморфизм в генах *FOXO3* и *RPA3* ассоциировался с повышенным риском развития ОА, как и более высокие уровни ИФР-1 [39].

Рецептор к ГР кодируется геном *GHR*. У человека данный ген представлен двумя изоформами: полная форма *GHRH* и аллельный ген *GHRd3* с делецией экзона 3. Wassenaar M.J.E. и соавт. выявили, что у пациентов с длительно текущей акромегалией полиморфизм *GHRd3* ассоциирован с повышенной распространенностью необратимых осложнений, таких как ОА, и резистентным течением акромегалии [19]. Множественный регрессионный анализ Mercado M. и соавт. показали, что гомо- или гетерозиготная делеция экзона 3 была наиболее статистически значимым предиктором стойкой биохимической ремиссии (отношение шансов — 1,29; 95% доверительный интервал — 0,65–2,58). Они также

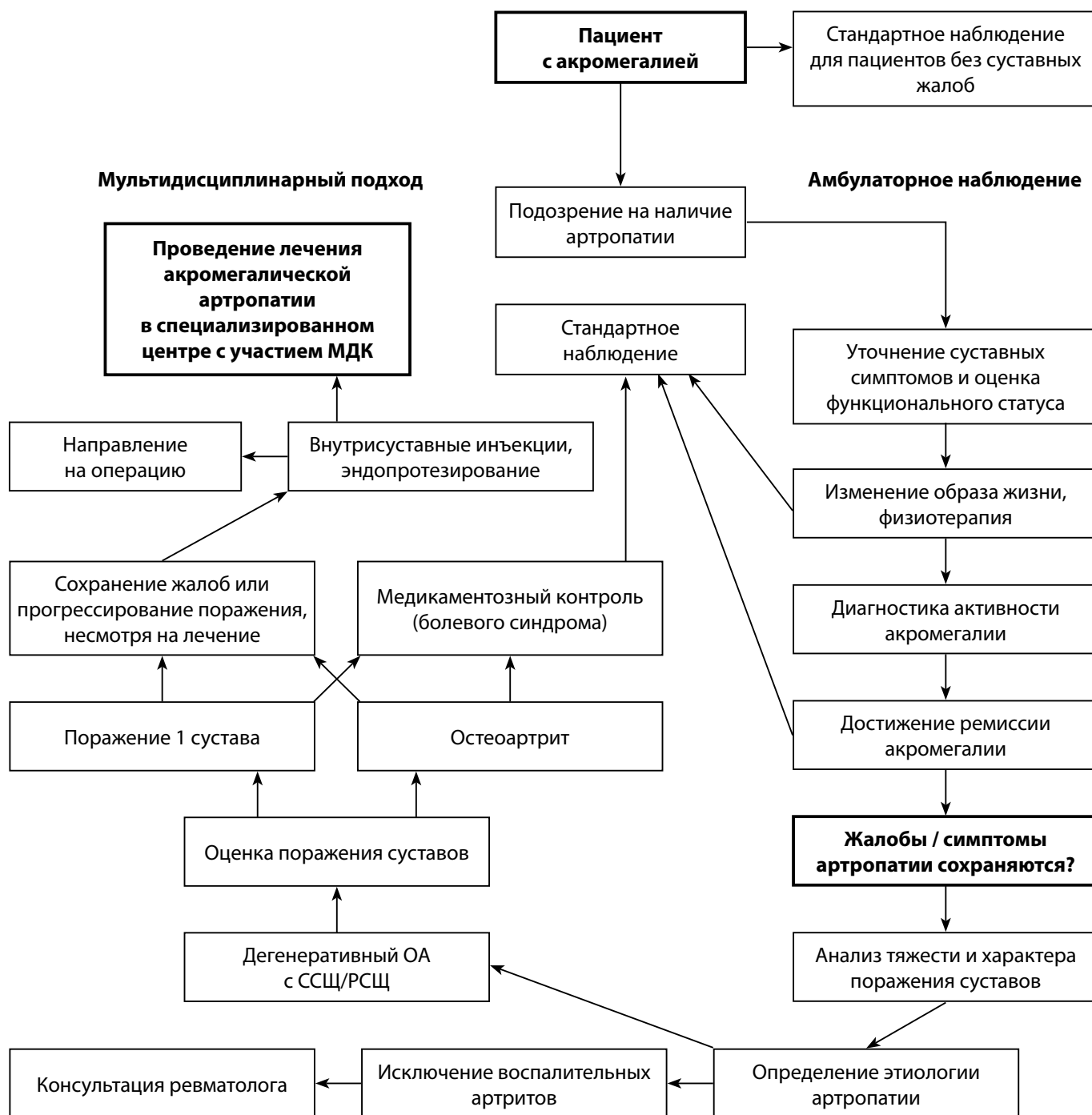


Рисунок 3. Алгоритм диагностики ОА у пациентов с акромегалией

МДК — мультидисциплинарная команда. Адаптировано из Pelsma I.C.M., Kroon H.M., van Trigt V.R. et al. Clinical and radiographic assessment of peripheral joints in controlled acromegaly. *Pituitary* 25, 622–635 (2022).

предположили, что делеция экзона 3 может быть связана с более ярким клиническим течением акромегалии и меньшей вероятностью нормализации ИФР-1 после лечения [40, 41]. Противоречие исследований о взаимосвязи стойкой ремиссии и делеции экзона 3, вероятно, связано с малым объемом выборки и различиями в дизайне.

Таким образом, полиморфизм рецептора ГР может быть перспективным маркером неблагоприятного течения артропатий у пациентов с акромегалией. У пациентов с высокими значениями ИФР-1 в дебюте и у тех, у кого обнаружен полиморфизм гена рецептора ГР (*GHRd3*), выявлен повышенный риск развития ОА, особенно тазобедренного сустава [42]. Изучение влияния генетических факторов на патогенез акромегалической артропатии является перспективным направлением на сегодняшний день.

Обращает на себя внимание, что у пациентов, получающих медикаментозное лечение, артропатия прогрессировала чаще, чем у тех, кто достиг ремиссии после нейрохирургического вмешательства. Так, Romijn J.A. и соавт. выдвинули гипотезу, что аналоги соматостатина оказывают непосредственное влияние на хрящевую ткань и способствуют прогрессированию артропатии [43].

В литературе встречается описание возникновения поражения других органов, возникающего вследствие патологии опорно-двигательного аппарата у пациентов с акромегалией. Fujita M. и соавт. представили клинический случай мужчины 67 лет с акромегалией, у которого возникла дисфагия на фоне выраженного остеофитоза в шейном отделе позвоночника. Они предложили рассматривать нарушение глотания у пациентов с акромегалией как проявление артропатии, так как разрастание остеофитов шейного отдела позвоночника может компримировать глотку [44]. В исследовании Karataş A. и соавт. отмечено, что тендинит ахиллова сухожилия у пациентов с акромегалией встречался чаще по сравнению с пациентами с анкилозирующим спондилитом или контрольной группой без поражения опорно-двигательного аппарата. Вероятно, это обусловлено увеличением толщины сухожилия вследствие гиперпродукции ГР [45].

Акромегалическая артропатия значительно ухудшает качество жизни пациентов. Sangianno B. и соавт. выявили, что тяжелое течение депрессии коррелировало с ограничением двигательной активности на фоне поражения суставов [1]. Fatti L.M. и соавт. продемонстрирована эффективность реабилитации у молодой пациентки 30 лет с поражением плечевых суставов и грудного отдела позвоночника. Изменения в опорно-двигательном аппарате привели к ограничению двигательной активности и выраженному болевому синдрому — 7 баллов по данным визуально-аналоговой шкалы. По результатам рентгенографии, выявлены прогрессирующая артропатия акромиально-ключичных и плечевых суставов, а также антеролистез по всему грудному отделу позвоночника. Пациентке проведен курс из 16 занятий лечебной физкультуры в течение 10 недель, что привело к уменьшению болевого синдрома (2–3 балла по данным визуально-аналоговой шкалы) и восстановлению двигательной активности [46].

Wechsler S. продемонстрировал эффективность реабилитации при поражении ВНЧС на примере клинического случая. Пациент 47 лет с ремиссией акромегалии

после двух аденомэктомий и на фоне лечения аналогами соматостатина обратился с болью в ВНЧС и трудностью открывания рта. Проводился курс внутрисуставного введения глюкокортикоидов, несмотря на положительный эффект, лечение было прекращено по инициативе пациента. С целью уменьшения болевого синдрома и восстановления функциональной активности ВНЧС пациент направлен на реабилитацию, после 8 сеансов физиотерапии отмечалась положительная динамика [47]. Также эффективность реабилитационных мероприятий демонстрируют в своем наблюдении Lima T.R.L. и соавт. После курса лечебной физкультуры, которая длилась два месяца (три раза в неделю по 60 минут за сеанс), включающей общую растяжку, укрепление мышц и упражнения на выносливость, пациент отметил значимое улучшение физического и психологического состояния [48]. Маркеры деструкции хрящевой ткани могут отражать не только наличие поражения суставов, но и эффективность реабилитационных мероприятий.

МАРКЕРЫ ДЕСТРУКЦИИ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ В ДИАГНОСТИКЕ АРТРОПАТИЙ

Определение стадии патологического процесса и выбор метода лечения ОА основаны на клинических и рентгенологических данных. Однако типичные симптомы этого заболевания — утренняя скованность, боли при движениях или в покое — могут не сопровождаться изменениями на рентгенологических изображениях. В таких случаях важно провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, например, с ревматоидным артритом, и исключить их с помощью лабораторных исследований. Современные методы диагностики ОА, включая оценку биохимических маркеров деструкции хрящевой ткани, активно исследуются в экспериментальных работах, но их роль в повседневной клинической практике остается недостаточно изученной.

Особенности строения хрящевой ткани и сустава

Хрящевая ткань состоит из клеток (хондроцитов), продуцирующих компоненты внеклеточного матрикса (ВКМ). Хондроциты составляют лишь 1–2% (по некоторым данным, до 5%) от общего объема хряща, а ВКМ — 98–99% [49–51]. Выделяют несколько типов хрящей: гиалиновый, волокнистый (встречающийся в местах прикрепления к костям связок и сухожилий), эластичный (из него состоят мениски и межпозвонковые диски) и хрящ зоны роста, расположенный в местах формирования костной ткани. ВКМ составляет каркас соединительной ткани, обеспечивает механическую поддержку клеток и транспорт химических веществ. ВКМ представлен разнообразными компонентами: коллагены, фибронектин, эластин, протеогликаны, гиалуронан, гликопротеины и матриксные белки с содержанием воды до 80% [52, 53].

Отсутствие сосудов является особенностью хрящевой ткани. Обеспечение питательными веществами и удаление ненужных метаболитов из хондроцитов происходит путем диффузии через синовиоциты [54]. Баланс между катаболическими и анаболическими процессами обеспечивает обновление хрящевой ткани, за исключением случаев, когда разрушение преобладает над образованием, что приводит к нарушениям в структуре

хрящевого матрикса. Под воздействием протеолитических ферментов ВКМ хрящевой ткани постепенно теряет устойчивость к механическим нагрузкам, а вследствие метаболических повреждений хондроцитов утрачивается эластичность хряща, и начинается его фрагментирование [55]. Хрящ лишен нервных окончаний. Болевые импульсы и проприоцептивная чувствительность опосредованы многочисленными ноцицепторами и проприоцепторами, присутствующими в других структурах сустава: капсуле, связке, мышце [54, 56], что указывает на необходимость диагностики поражения всех компонентов сустава.

Синовиальная оболочка (СО) представляет собой соединительную ткань толщиной от 0,5 до 5 мм, покрывающую внутреннюю поверхность сустава, суставной капсулы и влагалищ сухожилий. СО состоит из двух слоев. Внутренний слой ткани (интима), прилежащий к полости сустава, представлен 1–4 слоями синовиоцитов. Субинтима содержит разнообразные типы коллагена (I, II, III, IV, V и VI), фибронектина, ламинина и протеогликанов, образующих сеть эластических волокон. Кроме того, в субинтима присутствуют кровеносные и лимфатические сосуды, а также нервные волокна [57, 58]. Поражение СО считается важным диагностическим критерием ОА [59]. К биохимическим маркерам воспаления СО относятся белки острой фазы: С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов, а также медиаторы воспаления. Цитокины ослабляют способность хондроцитов восстанавливать хрящевой матрикс, индуцируют апоптоз хондроцитов, усугубляют повреждение суставов и вызывают необратимые изменения.

Общие сведения о патогенезе артропатий

Патогенез ОА можно разделить на три основные фазы. Он начинается со снижения прочности хряща из-за деградации коллагеновой сети и увеличения содержания воды, за которым следует компенсаторное повышение анаболизма хондроцитов для репарации. В итоге репаративный процесс становится неустойчивым, что приводит к разрушению хрящевой ткани. ОА — мультифакторное заболевание, на которое оказывают влияние генетические факторы, наличие травм в анамнезе, ИМТ и возраст пациентов.

Маркеры артропатий

Согласно классификации «BIPED», каждый биомаркер может быть отнесен к одной или нескольким из следующих пяти категорий от потенциального использования в клинической практике для: **B** (burden of disease) — оценки заболеваемости; **I** (investigative) — исследовательских целей; **P** (prognostic) — прогноза; **E** (efficacy of intervention) — оценки эффективности лечения; **D** (diagnostic) — диагностики ОА. Идеальный биомаркер должен быть специфичным для пораженной ткани и патологии, чувствительным к изменениям в прогрессировании заболевания или терапевтическому вмешательству и предсказывать исход заболевания.

Хотя в хрящевой ткани идентифицировано множество макромолекул, основными его составляющими являются фибриллы коллагена и агрекан, протеогликаны [60].

Агрекан, крупный агрегирующий протеогликан, является одним из основных структурных компонентов

хрящевой ткани. Он заполняет промежутки в коллагеновой сети, образуя большие агрегированные комплексы, взаимодействующие с гиалуроновой кислотой и связующими белками. Агрекан составляет 10% сухой массы хряща и состоит из 87% хондроитина сульфата и 6% кератан-сульфата [61]. Обладает высокой гидратационной способностью из-за своих отрицательно заряженных длинных полисахаридных цепей и, таким образом, придает хрящу способность противостоять нагрузкам. Потеря агрекана считается ранним проявлением ОА, возникающим первоначально на поверхности сустава и прогрессирующим в более глубокие зоны. За этим следует деградация коллагеновых фибрилл и механическое разрушение ткани [62].

Коллагеновые волокна, присутствующие в хряще, в основном являются коллагеном II типа — около 90–95%, к оставшимся 5% относятся: коллаген типа VI, IX, X, XI и XII [61]. Коллаген II типа, структурный белок, преимущественно содержащийся в хрящевой ткани, способствует стабильности и эластичности суставов. Коллаген II типа, генерируемый хондроцитами, равномерно распределен по всем слоям хряща, составляя более 80% ткани.

С-телопептид коллагена II типа (CTX-II) позволяет оценить степень прогрессирования заболевания. В 2002 г. сразу в двух исследованиях было показано, что повышенный уровень маркеров деградации коллагена I и II типов определяет рентгенологическое прогрессирование ОА через 1 год и 5 лет независимо от текущих изменений активности и исходной рентгенологической стадии заболевания [63, 64]. Повышение CTX-II выявляется лабораторно позже, когда патологию сустава уже видно на рентгенологических снимках, что делает его менее точным показателем раннего поражения хряща. По данным исследования Røtterud J.H. и соавт., концентрация CTX-II в моче была выше у пациентов с патологией коленного сустава, а после проведения реабилитации снижалась [65]. Это исследование показывает ценность этого маркера в оценке эффективности реабилитационных мероприятий у пациентов с ОА.

Олигомерный матриксный белок хряща (КОМП) — неколлагеновый гликопротеин, который играет важную роль в поддержании свойств и целостности коллагеновой сети. При воспалительных заболеваниях суставов уровень КОМП в сыворотке крови может служить прогностическим маркером, связанным с деградацией хряща. В ходе исследования Shah S.S. выдвинута гипотеза, что уровень КОМП в сыворотке крови отражает не только повреждение хряща, но и наличие синовита. На сегодняшний день КОМП является единственным биомаркером, который напрямую связан с определенной локализацией ОА — в тазобедренных суставах [66]. Östlind E. и соавт. исследовали взаимосвязь физической активности, функционального состояния сустава и молекулярных маркеров, где КОМП в сыворотке крови количественно определяли с помощью иммуноферментного анализа. По результатам отмечено снижение сывороточного КОМП через 10 недель физических упражнений [67]. В другом исследовании стресс-опосредованное повышение уровня КОМП во время физической нагрузки отражало ремоделирование и восстановление ткани сустава, что демонстрировало значимость этого маркера в оценке эффективности

реабилитации пациентов с ОА [68]. Arellano R.D. и соавт. подчеркнули важность учета суточных колебаний уровня КОМП во избежание гипердиагностики ОА, так как этот показатель повышается после 12 часов дня [69].

В ответ на воздействие механических факторов на сустав высвобождаются медиаторы воспаления, такие как фактор некроза опухоли альфа, трансформирующий фактор роста — β и интерлейкины (ИЛ1–ИЛ7). Они, в свою очередь, стимулируют выработку металлопротеиназ (ММП), способных разрушать все компоненты ВКМ. ММП — семейство цинк-зависимых эндопептидаз, которые разлагают белки внеклеточного матрикса. ММП представляют собой группу из более чем 20 протеолитических ферментов, ответственных за расщепление белковых компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Многочисленные исследования демонстрировали взаимосвязь тяжести ОА и уровня ММП [70–73]. Основное значение имеет ММП-1, продуцируемая синовиоцитами, и ММП-13, продуцируемая хондроцитами. ММП могут повышать продукцию цитокинов и хемокинов, способствуя воспалению и атрофии сухожилий. Chen и соавт. установили, что при ОА III степени отмечена более высокая экспрессия ММП-3, чем у пациентов с ОА I и II степени [74]. Это указывает на связь между повышением уровня ММП-3 и тяжестью течения поражения суставов. Уровень ММП-13 отражает степень активности синовиита, связан с изменениями суставов на рентгенограммах и может служить предиктором серьезных деструктивных изменений при ревматоидном артрите. У пациентов с акромегалической артропатией данные маркеры не изучены.

Специфические маркеры тяжести и прогрессирования артропатии у пациентов с акромегалией на данный момент требуют дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражения суставов являются частым проявлением акромегалии. Гетерогенность патогенеза ОА при акромегалии не позволяет ограничиться одним прогностическим маркером для ранней диагностики и динамического наблюдения прогрессирования деструкции хрящевой ткани.

Маркеры метаболизма гомеостаза хряща, такие как ММП, КОМП, СТХ-II, по всей вероятности, могут использоваться для ранней диагностики, оценки прогрессирования ОА и эффективности реабилитации у пациентов с акромегалией, однако требуются дополнительные исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках гранта РФФИ №23-75-01151 «Генетические и молекулярные маркеры неблагоприятного течения артропатий у пациентов с акромегалией».

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

Участие авторов. Перепелова М.А. — анализ и интерпретация данных литературы, написание текста; Пржиялковская Е.Г. — разработка концепции и дизайна, написание текста; Луценко А.С. — анализ данных, редактирование рукописи; Уткина М.В. — редактирование текста рукописи; Тарбаева Н.В. — внесение в рукопись важной правки.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Cangiano B, Giusti E, Premoli C, et al. Psychological complications in patients with acromegaly: relationships with sex, arthropathy, and quality of life. *Endocrine*. 2022;77(3):510-518. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03106-8>
- Giustina A, Barkan A, Beckers A, et al. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):e937-e946. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz096>
- Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:17. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-17>
- AlDallal S. Acromegaly: a challenging condition to diagnose. *Int J Gen Med*. 2018;11:337-343. doi: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S169611>
- Brue T, Rahabi H, Barry A, et al. Position statement on the diagnosis and management of acromegaly: The French National Diagnosis and Treatment Protocol (NDTP). *Ann Endocrinol (Paris)*. 2023;84(6):697-710. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2023.08.003>
- Claessen KM, Mazziotti G, Biermasz NR, Giustina A. Bone and Joint Disorders in Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):86-95. doi: <https://doi.org/10.1159/000375450>
- Fedotova AS, Molitvoslova NN, Alekseeva LI, et al. CONDITION OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM IN PATIENTSWITH ACROMEGALY. *Osteoporos Bone Dis*. 2010;13(1):19-27. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2010119-27>
- Claessen KMJA, Ramautar SR, Pereira AM, et al. Progression of acromegalic arthropathy despite long-term biochemical control: a prospective, radiological study. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:235–244. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0147>
- Потешкин Ю., Пронин В.С., Мельниченко Г.А., и др. Влияние избытка гормона роста и ИФР-1 на костно-суставную систему при акромегалии // *Актуальная эндокринология*. — 2015. — №10.
- Chipman JJ, Attanasio AF, Birkett MA, et al. The safety profile of GH replacement therapy in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46(4):473-481. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.1660984.x>
- Claessen KMJA, Canete AN, de Bruin PW, Pereira AM, et al. Acromegalic arthropathy in various stages of the disease: an MRI study. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(6):779-790. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-1073>
- Colao A, Cannavo S, Marzullo P, et al. Twelve months of treatment with octreotide-LAR reduces joint thickness in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(1):31-38. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480031>
- Killinger Z, Payer J, Lazurova I, et al. Arthropathy in acromegaly. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36(4):713-720. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2010.09.004>
- Barkan AL. Acromegalic arthropathy. *Pituitary*. 2001;4(4):263-4. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1020754615863>
- Tagliafico A, Resmini E, Ferone D, Martinoli C. Musculoskeletal complications of acromegaly: what radiologists should know about early manifestations. *Radiol Med*. 2011;116(5):781-92. doi: <https://doi.org/10.1007/s11547-011-0671-z>
- Crisafulli S, Luxi N, Sultana J, et al. Global epidemiology of acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(2):251-263. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0216>
- Dons RF, Rosselet P, Pastakia B, Doppman J, Gordon P. Arthropathy in acromegalic patients before and after treatment: a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988;28(5):515-524. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1988.tb03686.x>

18. Prencipe N, Scarati M, Manetta T, Berton AM, et al. Acromegaly and joint pain: is there something more? A cross-sectional study to evaluate rheumatic disorders in growth hormone secreting tumor patients. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(11):1661-1667. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01268-8>
19. Wassenaar MJE, Biermasz NR, van Duinen N, et al. High prevalence of arthropathy, according to the definitions of radiological and clinical osteoarthritis, in patients with long-term cure of acromegaly: a case-control study. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(3):357-365. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0845>
20. Killinger Z, Payer J, Lazúrová I, Imrich R, et al. Arthropathy in acromegaly. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36(4):713-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2010.09.004>
21. Romijn JA. Acromegalic arthropathy: current perspectives. *Endocrine*. 2013;43(2):245-6. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9781-1>
22. Kropf LL, Madeira M, Neto LV, Roberto Gadelha M, de Farias MLF. Functional evaluation of the joints in acromegalic patients and associated factors. *Clin Rheumatol*. 2013;32(7):991-998. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-013-2219-1>
23. Паневин Т.С., Алексеева Л.И., Мельниченко Г.А. Ревматические проявления акромегалии // *Остеопороз и остеопатия*. — 2019. — Т. 22. — №2. — С. 14-22. doi: <https://doi.org/10.14341/osteoi1353>
24. Morselli LL, Manetti L, Cosci C, et al. Bone and joint alterations in acromegaly. *J Orthop Traumatol*. 2006;7(4):169-175. doi: <https://doi.org/10.1007/s10195-006-0143-8>
25. Al-Hadlaq M, Sroussi H. Acromegaly: Overview and associated temporomandibular joint disorders. *Oral Dis*. January 2024. doi: <https://doi.org/10.1111/odi.14861>
26. Bennett R. Growth hormone in musculoskeletal pain states. *Curr Pain Headache Rep*. 2005;9(5):331-338. doi: <https://doi.org/10.1007/s11916-005-0009-4>
27. Scarpa R, De Brasi D, Pivonello R, et al. Acromegalic axial arthropathy: a clinical case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):598-603. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031283>
28. Bluestone R, Bywaters EG, Hartog M, Holt PJ, Hyde S. Acromegalic arthropathy. *Ann Rheum Dis*. 1971;30(3):243-258. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.30.3.243>
29. Ribeiro de Moura C, Campos Lopes S, Monteiro AM. Determinants of skeletal fragility in acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. 2022;25(6):780-794. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01256-6>
30. Heck A, Godang K, Lekva T, Markussen KN, et al. Endocortical Trabecularization in Acromegaly: The Cause for the Paradoxically Increased Vertebral Fracture Risk? *JBM R Plus*. 2023;7(10):e10787. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.10787>
31. Sorohan MC, Poiana C. Vertebral Fractures in Acromegaly: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022;12(1):164. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12010164>
32. Ikegawa S, Kurokawa T, Hizuka N, Hoshino Y, Ohnishi I, Shizume K. Increase of serum growth hormone-binding protein in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *Spine*. 1993;18(13):1757-60. doi: <https://doi.org/10.1097/00007632-199310000-00007>
33. Goto K, Yamazaki M, Tagawa M, et al. Involvement of Insulin-Like Growth Factor I in Development of Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine. *Calcif Tissue Int*. 1998;62(2):158-165. doi: <https://doi.org/10.1007/s002239900410>
34. Kamakura D, Fukutake K, Nakamura K, Tsuge S, et al. Acromegaly presenting with myelopathy due to ossification of posterior longitudinal ligament: a case report. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):353. doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04232-6>
35. Pelsma ICM, Biermasz NR, van Furth WR, Pereira AM, et al. Progression of acromegalic arthropathy in long-term controlled acromegaly patients: 9 years of longitudinal follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):188-200. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa747>
36. Chiloiro S, Giampietro A, Gagliardi I, Bondanelli M, et al. Systemic comorbidities of acromegaly in real-life experience: which difference among young and elderly patients? *Endocrine*. 2023;80(1):142-151. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03261-y>
37. Pelsma ICM, Kroon HM, van Trigt VR, et al. Clinical and radiographic assessment of peripheral joints in controlled acromegaly. *Pituitary*. 2022;25(4):622-635. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01233-z>
38. Akkaya M, Pignataro A, Sandiford N, Gehrke T, Citak M. Clinical and functional outcome of total hip arthroplasty in patients with acromegaly: mean twelve year follow-up. *Int Orthop*. 2022;46(8):1741-1747. doi: <https://doi.org/10.1007/s00264-022-05447-5>
39. Pelsma ICM, Claessen KMJA, Slagboom PE, van Heemst D, et al. Variants of FOXO3 and RPA3 genes affecting IGF-1 levels alter the risk of development of primary osteoarthritis. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(1):29-39. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0904>
40. Mercado M, González B, Sandoval C, Esquenazi Y, et al. Clinical and biochemical impact of the d3 growth hormone receptor genotype in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3411-5. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0391>
41. Montefusco L, Filopanti M, Ronchi CL, Oliati L, et al. d3-Growth hormone receptor polymorphism in acromegaly: effects on metabolic phenotype. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(5):661-7. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03703.x>
42. Claessen KM, Kloppenburg M, Kroon HM, Bijsterbosch J, et al. Relationship between the functional exon 3 deleted growth hormone receptor polymorphism and symptomatic osteoarthritis in women. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):433-6. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202713>
43. Romijn JA. Acromegalic arthropathy: current perspectives. *Endocrine*. 2013;43(2):245-6. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9781-1>
44. Fujita M, Nakano Y, Sakae H, Otsuka F. Dysphagia Induced by Acromegalic Arthropathy. *Intern Med*. 2021;60(7):1127-1128. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.5856-20>
45. Karataş A, Artaş H, Uğur K, Koca SS. Sonoelastographic finding of Achilles tendon in patients with ankylosing spondylitis and acromegaly. *Eur J Rheumatol*. 2022;9(3):122-125. doi: <https://doi.org/10.5152/ejrh.2022.21132>
46. Fatti LM, Cangiano B, Vitale G, et al. Arthropathy in acromegaly: a questionnaire-based estimation of motor disability and its relation with quality of life and work productivity. *Pituitary*. 2019;22(5):552-560. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00966-8>
47. Wechsler S. Facial Pain and Temporomandibular Joint Dysfunction Secondary to Acromegaly: Treatment With Manual Therapy, Neuromuscular Reeducation—A Case Report. *Rehabil Oncol*. 2020;38(3):127-133. doi: <https://doi.org/10.1097/01.REO.0000000000000190>
48. Lima TRL, Kasuki L, Gadelha M, Lopes AJ. Physical exercise improves functional capacity and quality of life in patients with acromegaly: a 12-week follow-up study. *Endocrine*. 2019;66(2):301-309. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02011-x>
49. Bhosale AM, Richardson JB. Articular cartilage: structure, injuries and review of management. *Br Med Bull*. 2008;87(1):77-95. doi: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldn025>
50. Ge Z, Li C, Heng BC, Cao G, Yang Z. Functional biomaterials for cartilage regeneration. *J Biomed Mater Res Part A*. 2012;100A(9):2526-2536. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34147>
51. Guilak F, Nims RJ, Dicks A, Wu C-L, Meulenbelt I. Osteoarthritis as a disease of the cartilage pericellular matrix. *Matrix Biol*. 2018;71-72:40-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.05.008>
52. Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, Karamanos NK. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;97:4-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2015.11.001>
53. Tush EV, Eliseeva TI, Khaletskaya V, et al. Extracellular matrix markers and methods for their study. *Sovremennye Tehnologii v Medicine*. 2019;11(2):133-147. doi: <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.2.20>
54. Tyyni A, Karlsson J. Biological treatment of joint cartilage damage. *Scand J Med Sci Sports*. 2000;10(5):249-265. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0838.2000.010005249.x>
55. Крылов П.А. Рецепторный аппарат хондроцитов как объект управления в тканевой инженерии хрящевой ткани // *Вестник ВолГУ. Серия 9: Исследования молодых ученых*. — 2013. — №11
56. Kalson NS, Gikas PD, Briggs TWR. Current strategies for knee cartilage repair. *Int J Clin Pract*. 2010;64(10):1444-1452. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02420.x>
57. Smith MD. The normal synovium. *Open Rheumatol J*. 2011;5:100-106. doi: <https://doi.org/10.2174/1874312901105010100>
58. Turner IH, Härle P, Müller-Ladner U, Gay RE, Gay S. The different stages of synovitis: Acute vs chronic, early vs late and non-erosive vs erosive. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(1):19-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jberh.2004.08.002>

59. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):18. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1229-9>
60. Hinegard D, Lorenzo P, Sanchet T. Matrix glycoprotein, proteoglycans, and cartilage. In *Kelly's Textbook of Rheumatology*. Edited by: Reddy S, Harris YD, Sledge CB. 2001; 41-53
61. Żylińska B, Sobczyńska-Rak A, Lisińska U, et al. Structure and Pathologies of Articular Cartilage. *In Vivo*. 2021;35(3):1355-1363. doi: <https://doi.org/10.21873/in vivo.12388>
62. Okada Y. Proteinases and matrix destruction. In *Kelly's Textbook of Rheumatology*. Edited by: Reddy S, Harris Ed Jr, Sledge CB. 2001:55-72
63. Garner P, Gineyts E, Christgau S, Finck B, Delmas PD. Association of baseline levels of urinary glucosyl-galactosyl-pyridinoline and type II collagen C-telopeptide with progression of joint destruction in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002. doi: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200201\)46:1<21::AID-ART10061>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200201)46:1<21::AID-ART10061>3.0.CO;2-Q)
64. Garner P, Landewé R, Boers M, et al. Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(11):2847-2856. doi: <https://doi.org/10.1002/art.10616>
65. Røtterud JH, Reinholt FP, Beckstrøm KJ, Risberg MA, Arøen A. Relationship between CTX-II and patient characteristics, patient-reported outcome, muscle strength, and rehabilitation in patients with a focal cartilage lesion of the knee: a prospective exploratory cohort study of 48 patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:99. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-99>
66. Shah SS. Editorial Commentary: Serum Cartilage Oligomeric Matrix Protein Appears to Be the Most Useful Biomarker for Tracking Early Osteoarthritis of the Knee in Anterior Cruciate Ligament Deficient Patients (But May Also Reflect Synovitis). *Arthroscopy*. 2022;38(3):879-880. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2021.08.015>
67. Östlund E, Eek F, Stigmar K, Sant'Anna A, Ekvall Hansson E, Struglics A. Associations Between Physical Activity, Self-reported Joint Function, and Molecular Biomarkers in Working Age Individuals With Hip and/or Knee Osteoarthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2022;15:11795441221081063. doi: <https://doi.org/10.1177/11795441221081063>
68. Bi X. Correlation of serum cartilage oligomeric matrix protein with knee osteoarthritis diagnosis: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):262. doi: <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0959-y>
69. Arellano RD, Aguilar LS, Argüello R, Hernandez F, et al. Cartilage Oligomeric Matrix Protein Levels in Synovial Fluid in Patients With Primary Knee Osteoarthritis And Healthy Controls: A Preliminary Comparative Analysis With Serum Cartilage Oligomeric Matrix Protein. *Arch Rheumatol*. 2017;32(3):189-196. doi: <https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2017.6220>
70. Kumar S, Kumar H, Mittal A, Singh PP, et al. Correlation Between Synovial Fluid Levels of Matrix Metalloproteinase's (MMP-1, MMP-3, and MMP-9) and TNF-α with the Severity of Osteoarthritis Knee in Rural Indian Population. *Indian J Orthop*. 2023;57(10):1659-1666. doi: <https://doi.org/10.1007/s43465-023-00974-8>
71. de Rooy DP, Zhernakova A, Tsonaka R, Willemze A, et al. A genetic variant in the region of MMP-9 is associated with serum levels and progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1163-9. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203375>
72. Grillet B, Pereira RVS, Van Damme J, Abu El-Asrar A, et al. Matrix metalloproteinases in arthritis: towards precision medicine. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(6):363-377. doi: <https://doi.org/10.1038/s41584-023-00966-w>
73. Pulik Ł, Łęgosz P, Motyl G. Matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a state of the art review. *Reumatologia*. 2023;61(3):191-201. doi: <https://doi.org/10.5114/reum/168503>
74. Chen J-J, Huang J-F, Du W-X, Tong P-J. Expression and significance of MMP3 in synovium of knee joint at different stage in osteoarthritis patients. *Asian Pac J Trop Med*. 2014;7(4):297-300. doi: [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60042-0](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60042-0)
75. Цориев Т.Т., Белая Ж.Е. Костно-суставные структурные нарушения при акромегалии // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №2. — С. 121-129. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9305>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Перепелова Маргарита Александровна [Margarita A. Perepelova]**; адрес: Россия, 117292, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5824-6490>; eLibrary SPIN: 8950-0673; e-mail: margo.doktor@mail.ru

Луценко Александр Сергеевич, к.м.н. [Alexander S. Lutsenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9314-7831>; eLibrary SPIN: 4037-1030; e-mail: some91@mail.ru

Уткина Марина Валерьевна, к.б.н. [Marina V. Utkina, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8144-4188>; e-mail: mv.utkina@yandex.ru

Тарбаева Наталья Викторовна, к.м.н. [Natalya V. Tarbaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7965-9454>; eLibrary SPIN: 5808-8065; e-mail: ntarbaeva@inbox.ru

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Перепелова М.А., Луценко А.С., Уткина М.В., Тарбаева Н.В., Пржиялковская Е.Г. Поражение суставов у пациентов с акромегалией: потенциальные маркеры ранней диагностики // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №2. — С. 195-204. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13133>

TO CITE THIS ARTICLE:

Perepelova MA, Lutsenko AS, Utkina MV, Tarbaeva NV, Przhialkovskaya EG. Joint involvement in patients with acromegaly: potential markers for early diagnosis. *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):195-204. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13133>



ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА ФОРМИРОВАНИЕ И РАЗВИТИЕ РАКА

© С.В. Мустафина, Д.А. Винтер, В.И. Алфёрова*

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

В настоящее время убедительно показано, что избыточная масса тела и ожирение ассоциированы с развитием не менее 13 видов рака, включая рак молочной железы, толстой и прямой кишок, эндометрия, пищевода (аденокарцинома), желчного пузыря, желудка, почки (почечно-клеточный), печени, яичников, поджелудочной и щитовидной желез, а также множественной миеломы. Рак, связанный с ожирением, составляет около 40% всех случаев. Таким образом, ожирение опережает курение как наиболее распространенный модифицируемый фактор риска канцерогенеза. В представленном обзоре собраны последние данные о влиянии фенотипов ожирения на риск развития онкологических заболеваний, в том числе обсуждаются вопросы вклада в онкогенез метаболически здорового фенотипа ожирения (МЗФО). Проанализированы возможные механизмы, способствующие возникновению и прогрессированию раковых заболеваний, например: стимуляция клеточной пролиферации, уклонение от супрессоров роста, ингибирование апоптоза и обеспечение репликативного бессмертия, индукция ангиогенеза, активация инвазии и метастазирования, влияние на нестабильность генома, а также хроническое вялотекущее воспаление, способствующее развитию опухоли. Выяснение того, как ожирение влияет на вышеуказанные механизмы, может способствовать разработке новых стратегий профилактики и лечения онкологических заболеваний для населения, страдающего ожирением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; метаболически здоровый фенотип ожирения; рак.

INFLUENCE OF OBESITY ON THE FORMATION AND DEVELOPMENT OF CANCER

© Svetlana V. Mustafina, Darya A. Vinter, Vlada I. Alferova*

Research Institute of Internal and Preventive Medicine Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

It has now been shown that overweight and obesity are associated with the development of at least 13 types of cancer, including cancer of the breast, colon and rectum, endometrium, esophagus (adenocarcinoma), gallbladder, stomach, kidney (renal cell), liver, ovaries, pancreas and thyroid glands, as well as multiple myeloma. Obesity-related cancers account for about 40% of all cancers. Thus, obesity is ahead of smoking as the most common modifiable risk factor for carcinogenesis. This review collects the latest data on the impact of obesity phenotypes on the risk of developing cancer, including a discussion of the contribution of the metabolically healthy obesity phenotype (MHO) to tumorigenesis. Possible mechanisms contributing to the emergence and progression of cancer are analyzed, for example: stimulation of cell proliferation, evasion of growth suppressors, inhibition of apoptosis and provision of replicative immortality, induction of angiogenesis, activation of invasion and metastasis, influence on genome instability, as well as chronic low-grade inflammation that contributes to the development of cancer. Understanding how obesity influences the above mechanisms may facilitate the development of new cancer prevention and treatment strategies for obese populations.

KEYWORDS: obesity; metabolically healthy obesity phenotype; cancer.

По литературным данным, на 2019 г. процент взрослых людей во всем мире с избыточным весом или ожирением составил 38,9%. Прогнозируется, что к 2025 г. доля населения с избыточным весом или ожирением во всем мире будет приближена к 42% [1]. Число людей с ожирением продолжает расти как в развитых, так и в развивающихся странах, несмотря на попытки международных организаций повлиять на этот процесс в обратную сторону. В ходе анализа ожирения выделены его фенотипы, которые имеют разные патогенетические особенности

и разные по типу и времени исходы [2]. Одним из анализируемых исходов является развитие раковых заболеваний различной локализации, поэтому в последние годы становится актуальным вопрос о механизмах, лежащих в основе ожирения, метаболического здоровья и их связи с возникновением опухолевых заболеваний [3, 4].

Целью настоящего обзора стала оценка влияния метаболических фенотипов ожирения на риск онкогенеза и освещение механизмов канцерогенеза у лиц с ожирением, по данным мировой литературы.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

1. ФЕНОТИПЫ ОЖИРЕНИЯ, МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ И РИСК РАЗВИТИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В мировой литературе широко изучаются ассоциации ожирения и метаболического синдрома (МС) с раковыми заболеваниями. В 2016 г. Международное агентство по изучению рака (IARC) созвало рабочую группу для переоценки превентивного воздействия контроля избыточного веса или ожирения на риск развития онкологических заболеваний. Участниками было проанализировано более 1000 эпидемиологических исследований и на основании всестороннего обзора, в том числе исследований на экспериментальных животных, было убедительно показано, что избыточная масса тела и ожирение связаны с развитием как минимум 13 видов рака, включая рак молочной железы, толстой и прямой кишки, эндометрия, пищевода (аденокарцинома), желчного пузыря, желудка, почки (почечно-клеточный), печени, яичников, поджелудочной и щитовидной желез, множественной миеломы [5]. По данным Осадчук М.А. с соавт., наличие ожирения I степени в 2,2 раза увеличивает риск возникновения любого злокачественного новообразования (ОШ=2,19 (1,6–3,0)), тогда как ожирение II степени снижает риск развития рака на 54% (ОШ=0,5 (0,308–0,691)), а ожирение III степени не влияет на риск

канцерогенеза (ОШ=0,73 (0,48–1,1)) [6]. Григорьева И.Н. с соавт. получила данные о том, что наличие ожирения в анамнезе (за год до верификации рака поджелудочной железы) более чем в 4 раза увеличивает риск развития рака поджелудочной железы (ОШ=4,4 (2,2–9,0)) [7]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что риск развития различных видов рака выше у метаболически нездоровых лиц по сравнению с метаболически здоровыми с ожирением [8, 9]. Тем не менее спорным является вопрос доказательства корреляции между метаболическим статусом или же ожирением как таковым с риском развития рака. В табл. 1 представлены исследования с критериями метаболического нездоровья при наличии 3-х или 1 критерия нездоровья. По этим данным у лиц с ожирением, независимо от фенотипа МЗФО или МНЗФО, уже наличие одного любого компонента ассоциировано с увеличением риска таких видов рака, как: колоректальный рак, рак желудка, рак щитовидной или молочной желез. При наличии 3-х и более компонентов, в сравнении с метаболически здоровыми лицами без ожирения, значимо увеличивается риск развития вида рака любой локализации, в том числе рака молочной, поджелудочной, предстательной желез, мочевого пузыря. Риск развития рака выше у метаболически нездоровых лиц с ожирением, чем у метаболически здоровых лиц с ожирением.

Таблица 1. Риск онкогенеза у лиц с метаболически здоровым / нездоровым фенотипом ожирения по данным литературы
Table 1. Risk of tumorigenesis in individuals with metabolically healthy/unhealthy obesity phenotype according to the literature

Место проведения исследования	Определение ожирения	Пол	Критерии метаболического здоровья	Критерии МНЗФ	Вид ЗНО	ОШ (95% ДИ)	
						МЗФО/МЗФНВ	МНЗФО/МЗФНВ
Швеция, 2010 г. [8]	ИМТ≥30,0 кг/м ²	Мужчины	ГПН≥5,6 ммоль/л АД≥130/85 мм рт.ст. или лечение АГ ТГ≥1,7 ммоль/л ХС-ЛПВП<1,04 ммоль/л ИМТ≥29,4 кг/м ²	≥3	Все виды рака	1,82 (1,04–3,20)	1,72 (1,10–2,70)
США, 2017 г. [8]	ИМТ≥30,0 кг/м ²	Женщины	ОТ≥88 см ТГ≥150 мг/дл ХС-ЛПВП<50 мг/дл ГПН≥100 мг/дл АД≥130/85 мм рт.ст. или лечение АГ	≥3	Рак молочной железы	1,31 (1,07–1,61)	1,61 (1,34–1,94)
США, 2017 г. [8]	ИМТ≥25 кг/м ²	Женщины	ОТ≥88 см ТГ≥150 мг/дл ХС-ЛПВП<50 мг/дл ГПН≥100 мг/дл АД≥130/85 мм рт. ст. или лечение АГ	≥1	Рак молочной железы	1,14 (0,95–1,37)	1,28 (1,12–1,48)

Продолжение таблицы 1

Место проведения исследования	Определение ожирения	Пол	Критерии метаболического здоровья	Критерии МНЗФ	Вид ЗНО	ОШ (95% ДИ)	
						МЗФО/МЗФНВ	МНЗФО/МЗФНВ
Республика Корея, 2019 г. [8]	ИМТ \geq 25 кг/м ²	Мужчины	ГПН \geq 100 мг/дл или прием сахароснижающих средств АД \geq 130/85 мм рт.ст. или лечение АГ ТГ \geq 150 мг/дл или текущий прием гиполипидемических средств ХС-ЛПВП $<$ 40 мг/дл НОМА-IR \geq 2,5	≥ 1	Рак щитовидной железы	1,47 (1,12–1,93)	1,26 (1,03–1,53)
Республика Корея, 2019 г. [8]	ИМТ \geq 25 кг/м ²	Женщины	ГПН \geq 100 мг/дл или прием сахароснижающих средств АД \geq 130/85 мм рт.ст. или лечение АГ ТГ \geq 150 мг/дл или текущий прием гиполипидемических средств ХС-ЛПВП $<$ 50 мг/дл НОМА-IR \geq 2,5	≥ 1	Рак щитовидной железы	1,05 (0,80–1,36)	1,43 (1,22–1,69)
Япония, 2020 г. [9]	ИМТ \geq 25 кг/м ²	Оба пола	ГПН $>$ 5,6 ммоль/л и/или прием сахароснижающих средств САД $>$ 130 мм рт.ст. и/или ДАД $>$ 85 мм рт.ст. или лечение АГ ТГ $>$ 1,7 ммоль/л или текущий прием гиполипидемических средств ХС-ЛПВП $<$ 1,0 ммоль/л у мужчин и $<$ 1,3 ммоль/л у женщин	≥ 1	Рак желудка	0,69 (0,04–3,39)	2,09 (1,10–3,97)
Республика Корея, 2020 г. [8]	ИМТ \geq 25 кг/м ²	Оба пола	САД \geq 130 мм рт.ст. и/или ДАД \geq 85 мм рт.ст. и/или лечение АГ ТГ \geq 150 мг/дл и/или текущий прием гиполипидемических средств ГПН \geq 100 мг/дл и/или прием сахароснижающих средств ХС-ЛПВП $<$ 40 мг/дл у мужчин и $<$ 50 мг/дл у женщин	≥ 1	Колоректальный рак	0,97 (0,83–1,14)	1,29 (1,19–1,41)

Окончание таблицы 1

Место проведения исследования	Определение ожирения	Пол	Критерии метаболического здоровья	Критерии МНЗФ	Вид ЗНО	ОШ (95% ДИ)	
						МЗФО/МЗФНВ	МНЗФО/МЗФНВ
Республика Корея, 2020 г. [8]	ИМТ \geq 25 кг/м ²	Оба пола	ГПН \geq 5,6 ммоль/л (100 мг/д) или прием сахароснижающих средств АД \geq 130/85 мм рт.ст. или лечение АГ ТГ \geq 1,7 ммоль/л (\geq 150 мг/дл) или текущий прием гиполипидемических средств ХС-ЛПВП $<$ 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин или $<$ 1,3 ммоль/л (50 мг/дл) у женщин или текущий прием гиполипидемических средств ОТ $>$ 90 см у мужчин или \geq 85 см у женщин	\geq 3	Рак поджелудочной железы	1,07 (0,88–1,31)	1,34 (1,12–1,61)
Республика Корея, 2020 г. [8]	ИМТ \geq 25 кг/м ²	Мужчины	ТГ \geq 150 мг/дл ХС-ЛПВП $<$ 40 мг/дл ГПН \geq 100 мг/дл или прием сахароснижающих средств АД \geq 130/85 мм рт. ст. или лечение АГ ОТ \geq 90 см	\geq 3	Рак мочевого пузыря	1,07 (1,02–1,12)	1,31 (1,26–1,36)
Республика Корея, 2020 г. [8]	ИМТ \geq 25 кг/м ²	Мужчины	ТГ \geq 150 мг/дл ХС-ЛПВП $<$ 40 мг/дл ГПН \geq 100 мг/дл АД \geq 130/85 мм рт. ст. или лечение АГ ОТ $>$ 90 см	\geq 3	Рак предстательной железы	1,10 (1,07–1,13)	1,25 (1,22–1,28)
Республика Корея, 2021 г. [10]	ИМТ \geq 25 кг/м ²	Женщины	ОТ \geq 80 см ГПН \geq 100 мг/дл ТГ \geq 150 мг/дл ХС-ЛПВП $<$ 50 мг/дл САД \geq 130 мм рт.ст. или ДАД \geq 85 мм рт.ст.	\geq 3	Рак молочной железы	1,25 (1,21–1,30)	1,34 (1,32–1,42)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; ГПН — глюкоза плазмы натощак; ЗНО — злокачественные новообразования; ИМТ — индекс массы тела; МЗФНВ — метаболически здоровый фенотип при нормальном весе; МЗФО — метаболически здоровый фенотип при ожирении; МНЗФ — метаболически нездоровый фенотип; МНЗФО — метаболически нездоровый фенотип при ожирении; ОТ — окружность талии; ОШ — отношение шансов; ТГ — триглицериды; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; 95%ДИ — 95%-й доверительный интервал; HOMA-IR — индекс инсулинорезистентности HOMA.

Note. AH — arterial hypertension; BP — blood pressure; FPG — fasting plasma glucose; MNP — malignant neoplasms; BMI — body mass index; MHNW — metabolically healthy phenotype with normal weight; MHO — metabolically healthy phenotype in obesity; MUH — metabolically unhealthy phenotype; MUHO — metabolically unhealthy phenotype in obesity; WC — waist circumference; OR — odds ratio; TG — triglycerides; HDL-C — high-density lipoprotein cholesterol; 95%CI — 95% confidence interval; HOMA-IR — HOMA insulin resistance index.

В метаанализе 2022 г., включающем 11 исследований, показано, что среди лиц с метаболически здоровым фенотипом ожирения (МЗФО) более низкая заболеваемость раком, чем у лиц с метаболически нездоровым фенотипом ожирения (МНЗФО) (ОШ=0,7 (0,6–0,8)). Получены данные о том, что чем меньше компонентов МС у здорового фенотипа, тем ниже риск: ≤ 3 метаболических нарушений (ОШ=0,6 (0,5–0,7)); ≤ 1 компонента МС (ОШ=0,8 (0,6–0,9)); ожирение без компонентов МС (ОШ=0,8 (0,7–0,9)) [8].

По результатам группы японских авторов под руководством Hashimoto Y., представивших когортное исследование с включением 19 685 человек с ожирением ($\text{IMT} \geq 25,0 \text{ кг/м}^2$), классифицированных как метаболически здоровые (не имеющие каких-либо метаболических отклонений) против метаболически нездоровых (имеющих ≥ 1 метаболических отклонений) было показано, что за средний период наблюдения — 5,5 года — заболеваемость раком желудка составила 0,65 на 1000 человеко-лет. Заболеваемость у метаболически здоровых лиц без ожирения, у лиц с МЗФО, у метаболически нездоровых без ожирения и у лиц с МНЗФО составила 0,33, 0,25, 0,80 и 1,21 на 1000 человеко-лет соответственно. МНЗФО был связан с более высоким риском развития рака желудка, тогда как МЗФО не показал значимой связи [9].

Park B. et al. изучали связи между риском развития рака молочной железы у женщин из Восточной Азии в постменопаузальном периоде и метаболическим фенотипом. В анализ были включены 3 095 336 женщин в постменопаузальном периоде без онкологических заболеваний в возрасте 40–79 лет. Выявлено, что и ожирение, и метаболический синдром связаны с риском развития рака молочной железы (ОШ=1,3 (1,26–1,33) и ОШ=1,1 (1,1–1,2) соответственно), а также метаболически здоровые женщины и метаболически нездоровые женщины с ожирением имели повышенный риск развития рака молочной железы, особенно женщины с МНЗФО (табл. 1) [10].

В статье Akinuyemiju T. сообщается не только о повышенном риске развития онкологических заболеваний у лиц с ожирением, но и о высоком риске смертности у больных раком при метаболическом нездоровье и повышенном ИМТ. Так, в проспективном исследовании с участием 22 514 человек было показано, что лица с нормальным весом, но метаболически нездоровые имели повышенный риск смертности от рака (ОШ=1,7 (1,2–2,3)) по сравнению со здоровыми участниками. По сравнению с участниками с нормальным весом лица с МЗФО при избыточном весе имели более низкий риск любой смертности от рака (скорректированный ОШ=0,8 (0,6–0,9)) [11].

О взаимосвязи метаболических нарушений с риском развития рака сообщается в недавнем крупном систематическом обзоре, который содержит данные более чем 120 исследований. Выявлено, что метаболическая дисфункция, определяемая как МС или любое количество критериев МС, воспалительные биомаркеры или другие маркеры метаболической функции органов связаны с риском развития и смертностью от рака прямой кишки, поджелудочной железы, мочевого пузыря и молочной железы у женщин в постменопаузальном периоде. Связь метаболической дисфункции с повышенным риском рака груди и колоректальным раком наблюдалась независимо от ИМТ у лиц с метаболически нездоровым

фенотипом при нормальном весе или избыточном весе/ожирении по сравнению с метаболически здоровым фенотипом при нормальном весе [12]. Это подтверждается и данными другого исследования, которое было проведено в 2018 г. в США. В работе были использованы данные Национального обследования состояния здоровья и питания (NHANES). Выявлено, что среди лиц с установленным диагнозом рака и ожирением 45,7% имели МС против 33% у лиц с ожирением без рака. Даже один любой критерий МС был связан с более высоким риском рака у лиц с ожирением среди участников в возрасте до 50 лет [13].

Таким образом, литературные данные демонстрируют связь различных видов рака как непосредственно с ожирением, так и с метаболической дисфункцией вне зависимости от ИМТ. Важным является и тот факт, что риск развития онкологических заболеваний выше у лиц с МНЗФО по отношению к МЗФО. Однако лица, имеющие МЗФО, все еще показывают высокий риск развития рака различных локализаций по отношению к тем, кто имеет нормальный вес и является метаболически здоровым. Нами проанализированы литературные данные о возможных механизмах, лежащих в основе возникновения онкологических заболеваний.

2. ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ОЖИРЕНИИ

2.1. Стимуляция клеточной пролиферации

Фундаментальным свойством раковых клеток является их способность бесконтрольно делиться и размножаться. В состоянии ожирения уровень лептина в крови повышается в результате повышения его секреции жировой тканью. Циркулирующий лептин помогает регулировать аппетит и чувствительность к инсулину, однако лептин также обладает проонкогенным действием [14, 15].

Другими стимуляторами роста, связанными с повышенной выработкой лептина, являются эстрогены, в отношении избытка которых (например, при применении заместительной гормональной терапии (ЗГТ)) доказана связь с повышением риска развития рака молочной железы, эндометрия и колоректальным раком [16–20]. Хотелось бы отметить, что важным источником эстрогенов является жировая ткань, где они вырабатываются при помощи фермента ароматазы, а уровень эстрогенов в сыворотке повышается у людей с ожирением [14].

Ожирение часто сопровождается гипергликемией, которая обеспечивает делящиеся клетки большим количеством энергии. В ответ на повышение уровня глюкозы крови и/или при инсулинорезистентности высвобождается инсулин, который имеет структурное родство с инсулиноподобным фактором роста 1 (ИФР-1) [21]. При попытке преодолеть периферическую инсулинорезистентность развивается компенсаторная гиперинсулинемия. Некоторые раковые клетки имеют повышенное содержание рецепторов инсулина, а в условиях гиперинсулинемии некоторые опухоли могут демонстрировать повышенную активацию сигнальных путей инсулиновых рецепторов. Инсулин также косвенно увеличивает выработку ИФР-1 в печени, а гиперинсулинемия может

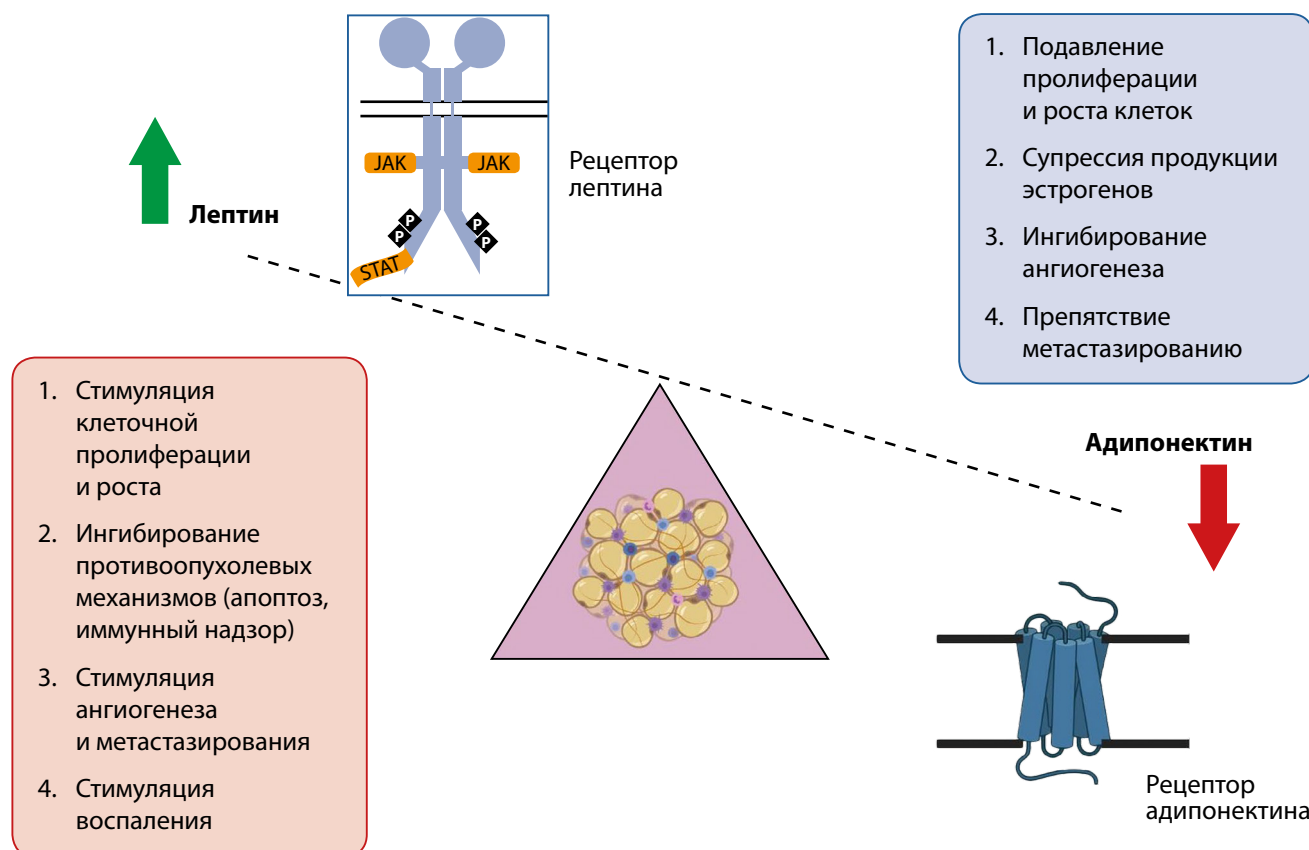


Рисунок 1. Взаимоотношения лептина и адипонектина в контексте онкогенеза (адаптировано по Harris B. et al. [20]).

Figure 1. Relationship between leptin and adiponectin in the context of tumorigenesis (adapted from Harris B. et al. [20]).

увеличить количество биодоступного ИФР-1 за счет прямого или косвенного снижения уровня ИФР-связывающих белков 1 и 3, что стимулирует митоз и подавляет апоптоз [14, 22].

Гипертрофия адипоцитов у лиц с ожирением приводит к увеличению уровня провоспалительного интерлейкина 6 (ИЛ-6) в крови. Высокий уровень ИЛ-6 в крови лиц с ожирением определяется у пациентов с гепатокарциномой [14] и почечно-клеточным раком [23] и, по-видимому, играет роль стимулятора клеточного роста. Другим предполагаемым фактором роста является фактор некроза опухоли альфа (TNF α). Секреция TNF α в иммунных клетках стимулируется лептином, что может послужить предпосылкой к повышению риска развития онкозаболеваний при системном воспалении, ассоциированном с ожирением [20].

2.2. Ингибирование супрессоров роста

Считается, что адипонектин является супрессором роста, высвобождаемым адипоцитами, обладающим как эндокринным, так и паракринным действием. Известно, что адипонектин повышает чувствительность к инсулину, помогая регулировать периферический метаболизм глюкозы и жирных кислот [23]. Помимо того, что адипонектин является регулятором метаболизма, он обладает противовоспалительной и антиоксидантной активностью [24]. При ожирении у человека концентрация циркулирующего адипонектина падает до десяти раз по мере увеличения массы висцерального жира [20] (рис. 1). Низкие уровни циркулирующего адипонектина наблюдаются у женщин с раком эндометрия и связаны

с повышенным риском рака молочной железы после поправки на ИМТ и возраст (суммарный ОР=0,982; 95%ДИ: 0,967–0,988) [25]. Адипонектин подавляет пролиферацию клеток в рецептор-положительных (MCF7) и отрицательных (MDA-MB 231) клетках рака молочной железы, а также в гепатоцеллюлярных (HepG2, Huh7) и эндометриальных (HEC-1-A, RL95-2) линиях раковых клеток, а его снижение при ожирении может способствовать уклонению раковых клеток от подавления роста (рис. 1) [26].

2.3. Ингибирование апоптоза и обеспечение репликативного бессмертия

Эукариотические клетки запрограммированы на гибель либо после определенного числа делений для поддержания органов, либо в ответ на самые разнообразные стрессы. Следовательно, предотвращение своей смерти является ключевой особенностью раковых клеток. Лептин, ключевой стимулятор роста при ожирении, ингибирует апоптоз, в основном за счет увеличения экспрессии антиапоптотических белков В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2) и сурвивина. ИФР-1 также обладает собственным противоапоптотическим эффектом [27]. Ожирение также может влиять на апоптоз путем активации коллагена VI, который вырабатывается при фиброзе жировой ткани, а продукт его расщепления, эндотрофин, оказывает антиапоптотическое действие в опухолях молочной железы у мышей [28].

В то время как нормальные клетки претерпевают конечное число делений перед старением, раковые клетки приобретают неограниченный репликативный потенциал [29]. Существуют доказательства, указывающие, что

теломеры, защищающие концы хромосом, в основном опосредуют способность раковых клеток к неограниченной пролиферации. [14]. Влияние ожирения на этот признак является спорным, хотя некоторые адипокины, например, лептин, в определенных случаях способствуют повышению активности теломеразы приводя к неограниченной пролиферации раковых клеток [30].

Еще одной из причин альтернативного удлинения теломера является репарация абберантных повреждений ДНК; это измененные пути репарации повреждений ДНК при ожирении [31]. Однако в настоящее время недостаточно сведений об этих процессах.

2.4. Ангиогенез

По мере роста опухоли образуется новая сосудистая сеть, и/или организуются ранее существовавшие сосуды. Адипоциты изменяют свой адипокиновый профиль при ожирении, продуцируя множество проангиогенных факторов, включая лептин, церулоплазмин, TNF α , ангиопоэтиноподобные белки (например, ANGPTL2), фактор роста гепатоцитов (HGF) и белки семейства факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) и, следовательно, способствуют созданию среды, благоприятной для роста опухоли [32].

Основным стимулятором ангиогенеза является VEGF. Связывание VEGF-A с его рецептором активирует внутриклеточный каскад, в итоге стимулируя пролиферацию, миграцию и проницаемость эндотелиальных клеток [33, 34]. По данным публикации Yang W.-H., лептин увеличивает секрецию VEGF-A в жировой ткани мышей и VEGF-C в клетках хондросаркомы человека [35].

Активация инвазии и метастазирования

Важной патологической особенностью раковых клеток является их способность проникать в окружающие ткани, а также метастазировать с током крови и/или лимфы в отдаленные участки. Лептин и адипонектин оказывают противоположное воздействие на инвазию и метастазирование (рис. 1). Для обеспечения этого процесса клетки, как правило, подвергаются процессу дедифференцировки, который некоторые источники называют эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП), и в этом процессе участвует комплекс генов развития Hedgehog. Лептин активирует комплекс развития Hedgehog и ЭМП в клеточных линиях рака поджелудочной железы [36], а также стимулирует выработку ИЛ-6 и TGF β , которые обладают паракриной активностью, усиливая ЭМП [37]. Резистин, концентрация которого также повышается при ожирении, индуцировал ЭМП при раке молочной железы и повышал метастатический потенциал раковых клеток [38].

Важно отметить, что инвазия и образование метастазов являются сложными процессами с участием опухолевых и других клеток. Клетки стромы жировой ткани способны вырабатывать ИФР-1 при ожирении, тем самым усиливая опухолевую инвазию у мышей [39]. Кроме того, жировая ткань также может играть роль на расстоянии, поскольку она является основным источником циркулирующих экзосомальных микроРНК, которые могут контролировать экспрессию генов в отдаленных тканях, по крайней мере, у мышей [14].

Делая вывод из всего вышесказанного, вероятнее всего, состояние ожирения может подготовить клетки

ко всем аспектам метастатического процесса путем стимуляции пролиферации и дедифференцировки клеток за счет высвобождения опухолевых клеток из тканей (включая предотвращение апоптоза), образованием сосудов для их расселения и обеспечением конечной ниши для опухолевого роста.

2.5. Воспаление, способствующее развитию опухоли

Ожирение связано с хроническим воспалительным состоянием, при котором иммунные клетки накапливаются в жировой ткани и секретируют цитокины. Широко признано, что воспаление связано с развитием и прогрессированием опухоли посредством ряда механизмов [40]. При ожирении жировая ткань увеличивается, и клеточная популяция смещается в сторону Т-хелперов 1 типа (Th1-клеток), CD8+ Т-клеток и провоспалительных макрофагов, в то время как количество некоторых регуляторных Т-клеток и Th2-клеток снижается [41]. Одной из возможных причин может быть моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP-1), уровень которого повышается при ожирении человека. Было показано, что он вызывает пролиферацию макрофагов в жировой ткани на мышиных моделях [42].

При ожирении повышается ключевой фактор индукции воспаления — внутриклеточный транскрипционный фактор NF- κ B, который при активации перемещается в ядро, чтобы стимулировать экспрессию медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6 и ИЛ-18 [43].

Кроме того, при ожирении сами адипоциты могут подвергаться некрозу. Мертвые клетки выделяют липиды, нуклеиновые кислоты, молекулярные структуры, связанные с повреждением и т.д., далее в этот очаг стремятся макрофаги. Они образуют «коронаподобные» структуры вокруг умирающих адипоцитов. Активация этих рецепторов макрофагального паттерна активирует инфламмасомы, генерирующие провоспалительный ИЛ-1 β ; еще большее количество макрофагов привлекает эндотрофин, продуцируемый адипоцитами и выступающий как стимулятор роста злокачественных опухолей [44].

Таким образом, влияние избытка жировой ткани в организме на иммунную систему неоспоримо, а ИЛ-6 является ключевым цитокином при хроническом воспалительном состоянии и, вероятно, при онкогенезе, связанном с ожирением.

2.6. Мутации

Избыток жировой ткани в организме связан с локальной гиперпродукцией активных форм кислорода (АФК), в основном образующихся в митохондриях. АФК повреждают ДНК, а мутации часто возникают в результате попыток исправить это повреждение. Образование свободных кислородных радикалов варьирует в зависимости от циркулирующего субстрата (повышенное содержание глюкозы, жирных кислот) и/или гормонов [45]. Например, аномально высокие уровни циркулирующего инсулина из-за резистентности к инсулину при ожирении могут вызвать повреждение ДНК за счет увеличения транслокации Akt в митохондрии и активации им НАДФН-оксидазы. Окислительный стресс способствует повышению концентрации перекисей липидов, алкоксильных радикалов, альдегидов и кетонов. Далее эти

продукты могут приводить к нестабильности генома, вызывая модификацию ДНК, разрывы нитей и потерю теломера в клеточном цикле. В дальнейшем деформация теломера приводит к хромосомным аномалиям, включая слияние, транслокации и разрывы, которые все больше способствуют нестабильности генома [46].

Оказывают влияние и вторичные эффекты. Например, гормональные эффекты ожирения, в том числе повышенные уровни эстрогенов и сниженный уровень глобулина, связывающего половые гормоны, стимулируют пролиферацию и увеличивают вероятность ошибки репликации. Кроме того, эстроген и его метаболиты могут вызывать образование свободных радикалов и продуктов присоединения ДНК с аналогичными последствиями [30, 47]. Более того, при ожирении нарушаются процессы репарации ДНК, в т.ч. способность репарировать двухцепочечные разрывы и aberrантные структуры репликативной вилки [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным литературы, наиболее низкий риск развития рака различной локализации имеют метаболически здоровые люди без ожирения. У лиц с ожирением риск развития онкологических заболеваний выше в метаболически нездоровой группе, чем в группе с метаболически здоровым ожирением. Важно обращать внимание на метаболическое здоровье как у лиц с ожирением, так и с нормальной массой тела, своевременно выявлять и корректировать компоненты метаболического нездоровья, сохраняя метаболическое здоровье пациентов. Рассмотренные в нашей статье механизмы развития канцерогенеза у лиц с ожирением объясняют более высокий процент рака у лиц с ожирением, но не объясня-

ют полученные данные о различиях в группах с метаболически здоровым и не здоровым ожирением, поэтому необходимы дальнейшие исследования, направленные на установление связи особенностей распределения жировой ткани, современных биомаркеров ожирения и метаболического нездоровья с представленными механизмами онкогенеза, с последующими разработками лекарственных препаратов для модификации описанных механизмов онкогенеза у лиц с ожирением (например, антагонистов рецепторов эстрогенов, ингибиторов передачи сигналов VEGF, инсулин-сенситайзеров, антагонистов рецепторов ИЛ-6 и др.).

Снижение веса и удержание метаболически здорового фенотипа лицами с ожирением является недорогим методом лечения, но значимым для уменьшения риска онкогенеза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках бюджетной темы (FWNR-2024-0002).

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

Участие авторов. Мустафина С.В. — концепция статьи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи; Винтер Д.А. — дизайн и концепция статьи, анализ данных, написание статьи; Алфёрова В.И. — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hannah Ritchie and Max Roser. Obesity. 2017. Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/obesity' [Online Resource]
- Мустафина С.В., Винтер Д.А., Рымар О.Д. и др. Фенотипы ожирения и риск развития инфаркта миокарда, по данным проспективного когортного исследования // *Российский кардиологический журнал*. — 2019. — Т. 24. — №6. — С. 109–114. [Mustafina SV, Winter DA, Rymar OD, et al. Obesity phenotypes and the risk of myocardial infarction: a prospective cohort study. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(6):109–114 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-109-114>
- Ringel AE, Drijvers JM, Baker GJ, et al. Obesity Shapes Metabolism in the Tumor Microenvironment to Suppress Anti-Tumor Immunity. *Cell*. 2020;183(7):1848–1866.e26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.009>
- Peck B, Schulze A. Lipid metabolism at the nexus of diet and tumor microenvironment. *Trends Cancer*. 2019;5:693–703. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.09.007>
- Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375(8):794–798. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMs1606602>
- Осадчук М.А., Васильева И.Н., Козлов В.В., Митрохина О.И. Метаболический синдром как фактор риска онкогенеза // *Профилактическая медицина*. — 2023. — Т. 26. — №1. — С. 70–79. [Osadchuk MA, Vasileva IN, Kozlov VV, Mitrokhina OI. Metabolic syndrome as a risk factor for oncogenesis. *The Russian Journal of Preventive medicine*. 2023;26(1):70–79. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20232601170>
- Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Суворова Т.С. Частота ожирения у больных острым панкреатитом, хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №2. — С. 171–178. [Grigor'eva IN, Efimova OV, Suvorova TS. The frequency of obesity in patients with acute pancreatitis, chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):171–178. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12329>
- Zheng X, Peng R, Xu H, et al. The Association Between Metabolic Status and Risk of Cancer Among Patients With Obesity: Metabolically Healthy Obesity vs. Metabolically Unhealthy Obesity. *Front Nutr*. 2022;9:783660. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.783660>
- Hashimoto Y, Hamaguchi M, Obora A, Kojima T, Fukui M, et al. Impact of metabolically healthy obesity on the risk of incident gastric cancer: a population-based cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):11. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0472-2>
- Park B, Kim S, Kim H, et al. Associations between obesity, metabolic health, and the risk of breast cancer in East Asian women. *Br J Cancer*. 2021;125(12):1718–1725. doi: <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01540-5>
- Akinyemiju T, Moore JX, Pisu M, et al. A Prospective Study of Obesity, Metabolic Health, and Cancer Mortality. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(1):193–201. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22067>
- Karra P, Winn M, Pauleck S, et al. Metabolic dysfunction and obesity-related cancer: Beyond obesity and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2022;30(7):1323–1334. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.23444>

13. Winn M, Karra P, Haaland B, et al. Metabolic dysfunction and obesity-related cancer: Results from the crosssectional National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Med.* 2022;00:1-13. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.4912>
14. Chung KM, Singh J, Lawres L, et al. Endocrine-exocrine signaling drives obesity-associated pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cell.* 2020;181:832–847. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.062>
15. Беришвили А.И., Кедрова А.Г., Греян Т.А., Зайцева О.В. Ожирение и рак молочной железы // *Опухоли женской репродуктивной системы*. — 2022. — Т. 18. — №3. — С. 40–51. [Berishvili AI, Kedrova AG, Greyan TA, Zaitseva OV. Obesity and breast cancer. *Опухоли женской репродуктивной системы (Tumors of female reproductive system)*. 2022;18(3):40-51. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-3-40-51>
16. Берштейн Л.М., Малек А.В. Ожирение и рак: о чем «говорят» экзосомы? // *Природа*. — 2018. — №6(1234). — С. 22-25. [Bershtein LM, Malek AV. Obesity and Cancer: About What Exosomes Are Talking? *Priroda*. 2018;6:22-25 (In Russ.)]
17. Rodriguez AC, Blanchard Z, Maurer KA, Gertz J. Estrogen signaling in endometrial cancer: A key oncogenic pathway with several open questions. *Hormone Cancer*. 2019;10:51. doi: <https://doi.org/10.1007/s12672-019-0358-9>
18. Sasso CV, Santiano FE, Campo Verde Arboccó F, et al. Estradiol and progesterone regulate proliferation and apoptosis in colon cancer. *Endocrine Connections*. 2019;8:217–229. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0374>
19. Sheetal Parida DS. The microbiome–estrogen connection and breast cancer risk. *Cells*. 2019;8:1642. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8121642>
20. Harris BHL, Macaulay VM, Harris DA, et al. Obesity: a perfect storm for carcinogenesis. *Cancer Metastasis Rev.* 2022;41(3):491-515. doi: <https://doi.org/10.1007/s10555-022-10046-2>
21. Gallagher EJ, LeRoith D. Hyperinsulinaemia in cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2020;20:629–644. doi: <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0295-5>
22. Пешков М.Н., Пешкова Г.П., Решетов И.В. Взаимосвязь ожирения и рака предстательной железы (обзор) // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №2. — С. 147-155. [Peshkov MN, Peshkova GP, Reshetov IV. The relationship of obesity and prostate cancer (review). *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):147-155 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet1030131>
23. Кравцов И.Б., Солодкий В.А., Павлов А.Ю. и др. Роль ожирения у больных почечно-клеточным раком // *Онкоурология*. — 2023. — Т. 19. — №1. — С. 17–24. [Kravtsov IB, Solodky VA, Pavlov AYU, et al. The role of obesity in patients with renal cell carcinoma. *Onkourologiya (Cancer Urology)*. 2023;19(1):17–24. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-1-17-24>
24. Алфёрова В.И., Мустафина С.В. Адипоцитокينات сквозь призму метаболических фенотипов человека // *Доктор.Ру*. — 2023. — Т. 22. — №4. — С. 18–23. doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-4-18-23>
25. Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокينات: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №1. — С. 73–80. [Markova TN, Mishchenko NK, Petina DV. Adipocytokines: modern definition, classification and physiological role. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(1):73–80. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12805>
26. Macis D, Guerrieri-Gonzaga A, Gandini S. Circulating adiponectin and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*. 2014;43:1226–1236. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyu088>
27. Шарафутдинова К.И., Шляпина В.С., Баева А.И., и др. Сахарный диабет и опухоли женской репродуктивной системы // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №3. — С. 103-110. [Sharafutdinova KI, Shlyapina VS, Baeva AI, et al. Diabetes mellitus and the female reproductive system tumors. 2023;69(3):103-110 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13282>
28. García-Miranda A, García-Hernandez A, Castañeda-Saucedo E, et al. Adipokines as Regulators of Autophagy in Obesity-Linked Cancer. *Cells*. 2022;11(20):3230. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11203230>
29. Zhao Y, Shen M, Wu L, et al. Stromal cells in the tumor microenvironment: accomplices of tumor progression? *Cell Death Dis.* 2023;14(9):587. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06110-6>
30. Зволинская Е.Ю., Мамедов М.Н., Потиевская В.И. и др. Роль модифицируемых сердечно-сосудистых факторов риска в возникновении онкологических заболеваний // *Кардиология*. — 2020. — Т. 60. — №9. — С. 110–121 [Zvolinskaya EYu, Mamedov MN, Potievskaya VI, et al. Role of modified cardiovascular risk factors in development of oncologic diseases. *Kardiologiya*. 2020;60(9):110–121 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.9.n91/>
31. Yang R, Han Y, Guan X, et al. Regulation and clinical potential of telomerase reverse transcriptase (TERT/hTERT) in breast cancer. *Cell Commun Signal*. 2023;21(1):218. doi: <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01244-8>
32. Włodarczyk M, Nowicka G. Obesity, DNA damage, and development of obesity-related diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20:1146. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20051146>
33. Yoshida H, Fujiwara K. Adipose tissue area is a predictive biomarker for the efficacy of pegylated liposomal doxorubicin in platinum-refractory/resistant ovarian cancer. *Cancer Med.* 2023;12(13):14196–14206. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.6086>
34. Skelding KA, Barry DL, Theron DZ, Lincz LF. Targeting the two-pore channel 2 in cancer progression and metastasis. *Explor Target Antitumor Ther.* 2022;3(1):62-89. doi: <https://doi.org/10.37349/etat.2022.00072>
35. Yang W-H, Chang A-C, Wang S-W, et al. Leptin promotes VEGF-C production and induces lymphangiogenesis by suppressing miR-27b in human chondrosarcoma cells. *Sci Rep.* 2016;6(1):28647. doi: <https://doi.org/10.1038/srep28647>
36. Rencüzoğulları Ö, Arisan ED. Palbociclib suppresses the cancer stem cell properties and cell proliferation through increased levels of miR-506 or miR-150 in Panc-1 and MiaPaCa-2 cells. *Turk J Biol.* 2022;46(5):342-360. doi: <https://doi.org/10.55730/1300-0152.2622>
37. Ray A, Cleary MP. The potential role of leptin in tumor invasion and metastasis. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2017;38:80–97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2017.11.002>
38. Avtanski D, Garcia A, Caraballo B, et al. Resistin induces breast cancer cells epithelial to mesenchymal transition (EMT) and stemness through both adenyllyl cyclase-associated protein 1 (CAP1)-dependent and CAP1-independent mechanisms. *Cytokine*. 2019;120:155–164. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.04.016>
39. Hillers LE, D'Amato JV, Chamberlin T, et al. Obesity-Activated Adipose-Derived Stromal Cells Promote Breast Cancer Growth and Invasion. *Neoplasia*. 2018;20(11):1161-1174. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neo.2018.09.004>
40. Ruiz CF, Garcia C, Jacox JB, et al. Decoding the obesity-cancer connection: lessons from preclinical models of pancreatic adenocarcinoma. *Life Sci Alliance*. 2023;6(11):e202302228. doi: <https://doi.org/10.26508/lsa.202302228>
41. Pasquarelli-do-Nascimento G, Machado SA, de Carvalho JMA, Magalhães KG. Obesity and adipose tissue impact on T-cell response and cancer immune checkpoint blockade therapy. *Immunother Adv.* 2022;2(1):ltac015. doi: <https://doi.org/10.1093/immadv/ltac015>
42. Abulmeaty MMA, Ghneim HK, Alkhathaami A, et al. Inflammatory Cytokines, Redox Status, and Cardiovascular Diseases Risk after Weight Loss via Bariatric Surgery and Lifestyle Intervention. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(4):751. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina59040751>
43. Bu D, Crewe C, Kusminski CM, et al. Human endotrophin as a driver of malignant tumor growth. *JCI Insight*. 2019;5(9):e125094. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.125094>
44. Setayesh T, Nersesyan A, Mišić M, et al. Impact of obesity and overweight on DNA stability: Few facts and many hypotheses. *Mutat Res Mutat Res.* 2018;777:64-91. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mrev.2018.07.001>
45. Vijayraghavan S, Saini N. Aldehyde-Associated Mutagenesis–Current State of Knowledge. *Chem Res Toxicol*. 2023;36(7):983-1001. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.3c00045>
46. Chen C-C, Feng W, Lim PX, et al. Homology-directed repair and the role of BRCA1, BRCA2, and related proteins in genome integrity and cancer. *Annu Rev Cancer Biol*. 2018;2:313–336. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-030617-050502>
47. Lewicky JD, Martel AL, Gupta MR, et al. Conventional DNA-Damaging Cancer Therapies and Emerging cGAS-STING Activation: A Review and Perspectives Regarding Immunotherapeutic Potential. *Cancers (Basel)*. 2023;15(16):4127. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers15164127>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Алфёрова Влада Игоревна**, к.м.н. [**Vlada I. Alferova**, MD, PhD]; адрес: Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1 [address: 175/1, Borisa Bogatkova street, 630089 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1645-5523>; eLibrary SPIN: 1129-0599; e-mail: lady.alforova2009@yandex.ru

Винтер Дарья Алексеевна, к.м.н. [Darya A. Vinter, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7977-2705>; eLibrary SPIN: 1936-9105; e-mail: daryavinter@mail.ru

Мустафина Светлана Владимировна, д.м.н. [Svetlana V. Mustafina, MD, PhD, DSc]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4716-876X>; eLibrary SPIN: 1129-0599; e-mail: mustafina_sv@iimed.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мустафина С.В., Винтер Д.А., Алфёрова В.И. Влияние ожирения на формирование и развитие рака // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №2. — С. 205-214. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13025>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mustafina SV, Vinter DA, Alferova VI. Influence of obesity on the formation and development of cancer. *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):205-214. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13025>

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «АКРОМЕГАЛИЯ» (ПРОЕКТ)



© Е.Г. Пржиялковская^{1*}, Н.Г. Мокрышева¹, Е.А. Трошина¹, Г.А. Мельниченко¹, И.И. Дедов¹, М.Б. Анциферов², Л.И. Астафьева³, Т.П. Бардымова⁴, Ж.Е. Белая¹, Г.Р. Вагапова⁵, С.Ю. Воротникова¹, А.Ю. Григорьев¹, Е.Н. Гринева⁶, Л.К. Дзеранова¹, И.А. Иловайская⁷, П.Л. Калинин³, А.М. Лапшина¹, А.С. Луценко^{1*}, Е.О. Мамедова¹, Е.И. Марова¹, М.А. Перепелова¹, Е.А. Пигарова¹, В.С. Пронин⁸, Л.Я. Рожинская¹, Ю.Ю. Трунин³, А.С. Шутова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

⁴Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал, Иркутск, Россия

⁵Казанская государственная медицинская академия, Казань, Россия

⁶Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

⁷Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

⁸Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Всем пациентам с характерными изменениями внешности рекомендуется исключать акромегалию (А3). Всем пациентам без характерных изменений внешности при наличии нескольких подозрительных в отношении акромегалии клинических признаков рекомендуется исключать акромегалию (В3). Всем пациентам с аденомой гипофиза рекомендуется исключать акромегалию (В3). У всех пациентов с пролактин-секретирующими аденомами рекомендуется исключать акромегалию (С4). Всем пациентам для лабораторного подтверждения акромегалии рекомендуется исследование уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1, соматомедина С) в крови (А3). У пациентов без явных клинических признаков акромегалии и/или с умеренным повышением уровня ИФР-1 (ИФР-1 индекс менее 1,3), для лабораторного подтверждения акромегалии рекомендуется определение реакции соматотропного гормона (СТГ) на гипергликемию (СТГ в ходе перорального глюкозотолерантного теста) (В3). Всем пациентам при лабораторном подтверждении акромегалии рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии гипофиза с внутривенным контрастированием для определения размера, расположения и характера роста аденомы гипофиза (А3). Всем пациентам с подтвержденной акромегалией рекомендуется исследование уровня глюкозы в крови и исследование уровня гликированного гемоглобина в крови для выявления нарушений углеводного обмена (В3). Всем пациентам с акромегалией рекомендуется исследование уровня пролактина в крови для исключения гиперпролактинемии (В3). Всем пациентам с акромегалией и аденомой гипофиза в качестве первой линии лечения рекомендуется проведение трансназальной транссфеноидальной аденомэктомии при согласии пациента и отсутствии противопоказаний (А1). Всем пациентам с акромегалией, которым показано нейрохирургическое лечение, проведение оперативного вмешательства рекомендуется в специализирующихся на заболеваниях гипофиза медицинских учреждениях нейрохирургами, выполняющими не менее 50 подобных операций в год (А3). Всем пациентам с акромегалией после нейрохирургического лечения рекомендуется морфологическое и иммуногистохимическое исследование удаленной аденомы гипофиза (А3). Рутинное назначение медикаментозной терапии акромегалии перед проведением оперативного вмешательства для уменьшения размера опухоли не рекомендуется (В2).

Пациентам с акромегалией, у которых нейрохирургическое лечение было невозможно, неэффективно, а также ожидающим эффект лучевой терапии рекомендована медикаментозная терапия (А1). В качестве первой линии медикаментозной терапии акромегалии рекомендуется применение аналогов соматостатина пролонгированного действия первого поколения (А1). При частичной/полной резистентности к аналогам соматостатина или их непереносимости в качестве второй линии медикаментозной терапии акромегалии рекомендуется назначение пэгвисоманта (А1). Пациентам с акромегалией для инициации терапии пэгвисомантом рекомендуется однократно ввести нагрузочную дозу 40–80 мг в сутки подкожно, далее продолжать инъекции в стартовой дозе 10 или 15 мг в сутки с контролем уровня ИФР-1 через 4–6 недель и коррекцией дозы при необходимости (В2). Пациентам с акромегалией и умеренным повышением уровня ИФР-1 рекомендуется назначение каберголина в качестве медикаментозной монотерапии или при неэффективности аналогов соматостатина — в комбинации с ними (В2).

Пациентам с акромегалией в случаях сохранения активности заболевания после хирургического лечения, при недоступности, непереносимости или неэффективности медикаментозного лечения и нецелесообразности повторного нейрохирургического вмешательства рекомендуется проводить лучевую терапию (А1). Рекомендуется мультидисциплинарный подход в лечении осложнений акромегалии (С3).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акромегалия; аденома гипофиза; соматотропный гормон; инсулиноподобный фактор роста-1; октреотид; ланреотид; пэгвисомант.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

GUIDELINES ON DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ACROMEGALY (DRAFT)

© Elena G. Przhiyalkovskaya^{1*}, Natalia G. Mokrysheva¹, Ekaterina A. Troshina¹, Galina A. Melnichenko¹, Ivan I. Dedov¹, Mikhail B. Antsiferov², Liudmila I. Astafieva³, Tatiana P. Bardymova⁴, Zhanna E. Belaya¹, Gulnar R. Vagapova⁵, Svetlana Yu. Vorotnikova¹, Andrey Yu. Grigoriev¹, Elena N. Grineva⁶, Larisa K. Dzeranova¹, Irena A. Illovaiskaya⁷, Pavel L. Kalinin³, Anastasia M. Lapshina¹, Alexander S. Lutsenko^{1*}, Elizaveta O. Mamedova¹, Evgenia I. Marova¹, Margarita A. Perepelova¹, Ekaterina A. Pigarova¹, Vyacheslav S. Pronin⁸, Liudmila Ya. Rozhinskaya¹, Yuriy Yu. Trunin³, Alexandra S. Shutova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Endocrinological Dispensary of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

³National Medical Research Center of Neurosurgery named after. ak. N.N. Burdenko, Moscow, Russia

⁴Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

⁵Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

⁶National Medical Research Center named after V. A. Almazov, St. Petersburg, Russia

⁷Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

⁸Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

We recommend acromegaly to be ruled in all patients with characteristic changes in appearance (A3). In all patients without characteristic changes in appearance, we recommend to rule out acromegaly, if several clinical signs suspicious for acromegaly are present (B3). We recommend acromegaly to be ruled out in all patients with pituitary adenoma (B3). We recommend to rule out acromegaly in all patients with prolactin-secreting adenomas (C4). For laboratory confirmation of acromegaly, we recommend to measure serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1, somatomedin C) level (A3). In patients without obvious clinical signs of acromegaly and/or with a moderate increase in IGF-1 levels (IGF-1 index less than 1.3), we recommend to assess the response of somatotrophic hormone (GH) to hyperglycemia (GH during an oral glucose tolerance test) (B3). In all patients with biochemically confirmed acromegaly, magnetic resonance imaging of the pituitary gland with intravenous contrast is recommended to assess pituitary adenoma size, location and growth pattern (A3). We recommend to measure blood glucose and glycated hemoglobin in all patients with confirmed acromegaly (B3). We recommend to measure serum prolactin levels in all patients with acromegaly (B3). In all patients with acromegaly and pituitary adenoma, transnasal transsphenoidal adenomectomy is recommended as first-line treatment if the patient's consent is given and there are no contraindications (A1). For all patients with acromegaly for whom neurosurgical treatment is indicated, surgical intervention is recommended in medical centers, specializing in pituitary diseases, by neurosurgeons who perform at least 50 such operations per year (A3). We recommend that morphological and immunohistochemical examination of the removed pituitary adenoma is performed in all patients with acromegaly (A3). We do not recommend routine medical therapy for acromegaly before surgery as a mean to reduce tumor size (B2). For patients with acromegaly in whom neurosurgical treatment is not indicated or ineffective or while patient awaiting for the effect of radiation therapy, we recommend medical therapy (A1). Long-acting first-generation somatostatin analogues are recommended as first-line drug therapy for acromegaly. In case of partial/complete resistance to or intolerance to somatostatin analogs, pegvisomant is recommended as a second-line medical therapy for acromegaly (A1). We recommend starting pegvisomant from a single dose of 40–80 mg per day subcutaneously, then continue injections at a starting dose of 10 or 15 mg per day with IGF-1 monitoring after 4–6 weeks and dose adjustment if necessary (B2). In patients with acromegaly and a moderate increase in IGF-1 levels, we recommend to initiate cabergoline as medical monotherapy or, if somatostatin analogs are ineffective, in combination with them (B2).

In patients with acromegaly, if the disease remains active after surgical treatment, if drug treatment is unavailable, intolerable or ineffective, and repeated neurosurgical intervention is inappropriate, it is we recommend radiation therapy (A1). A multidisciplinary approach is recommended in the management of acromegaly complications (C3).

KEYWORDS: Acromegaly; pituitary adenoma; growth hormone; insulin-like growth factor-1; octreotide; lanreotide; pegvisomant.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертензия
 ДР2 — дофаминовые рецепторы 2 типа
 ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1
 КТ — компьютерная томография
 ЛГ — лютеинизирующий гормон
 ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
 ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
 МКБ 10 — Международная классификация 10 пересмотра
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 МЭН-1 — синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа

МЭН-4 — синдром множественной эндокринной неоплазии 4 типа
 ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест
 свТ4 — свободный тироксин
 СР2 — соматостатиновые рецепторы 2 подтипа
 СТГ — соматотропный гормон (гормон роста)
 ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
 ЗДКРТ — трехмерная конформная лучевая терапия
 СРАР — терапия — метод лечения ночного апноэ посредством создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (**C**ontinuous **P**ositive **A**irway **P**ressure)
 FIPA — семейные изолированные аденомы гипофиза (Familial Isolated Pituitary Adenomas)

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин

** — двумя звездочками выделено наименование лекарственного препарата, если он внесен в перечень «Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты»

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Акромегалия — это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста (СТГ, соматотропного гормона) у лиц с закончившимся физиологическим ростом.

Аналоги соматостатина — клинико-фармакологическая группа лекарственных препаратов, являющихся синтетическими производными естественного гормона соматостатина. Аналоги соматостатина подавляют повышенную секрецию гормонов гипофиза, а также секрецию пептидов гастро-энтеропанкреатической системы.

Гипофизарный гигантизм — заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией СТГ, возникшей в детстве или в подростковом возрасте, когда эпифизарные зоны роста еще открыты. При гигантизме происходит избыточный пропорциональный рост костей скелета в длину, что ведет к значительному увеличению линейного роста пациента.

Дискордантность — несоответствие лабораторных показателей активности акромегалии (СТГ и ИФР-1). Выделяют два вида дискордантности: повышение уровня ИФР-1 при целевых цифрах СТГ и повышение содержания СТГ/отсутствие подавления СТГ в ходе ПГТТ при достижении референсных показателей ИФР-1.

Инциденталомы гипофиза — объемное образование гипофиза, случайно выявленное с помощью лучевых методов диагностики, не сопровождающееся явными клиническими симптомами нарушения гормональной секреции.

ИФР-1 индекс — соотношение уровня ИФР-1 к верхнему референсному значению в соответствии с полом и возрастом. Применение ИФР-1 индекса позволяет унифицировать оценку активности акромегалии с учетом возрастных изменений уровня ИФР-1 и межлабораторных референсных различий.

Карни комплекс — это наследственный синдром, для которого характерна пигментация кожи, миксомы сердца, узелковая гиперплазия надпочечников с развитием синдрома Иценко-Кушинга, опухоли гипофиза, патология яичек, шванномы и другие проявления. Около 75% пациентов с Карни комплексом имеют гиперсекрецию гормона роста, однако не всегда она клинически проявляется акромегалией

Макроаденома гипофиза — доброкачественная опухоль из клеток аденогипофиза, максимальный диаметр которой равен или превышает 10 мм, с возможным развитием компрессии соседних структур.

Масс-эффект опухоли — сдавление опухолевой тканью окружающих здоровых тканей с развитием патологических процессов.

Микроаденома гипофиза — доброкачественная опухоль из клеток аденогипофиза, максимальный диаметр которой не превышает 10 мм.

Прогнатизм — это зубочелюстная аномалия, при которой верхние и нижние резцы перекрываются. Для

акромегалии характерен мандибулярный прогнатизм — выдвигание нижней челюсти вперед.

Антагонист рецептора гормона роста — лекарственный препарат для лечения акромегалии, представляющий собой генно-инженерную модифицированную молекулу гормона роста, которая активно взаимодействует с одной из субъединиц димеризованного рецептора СТГ и блокирует стимуляцию другой субъединицы, препятствуя, таким образом, нормальному функционированию рецептора, передаче сигнала и биологическому действию гормона роста в периферических тканях.

Синдром МакКьюна-Олбрайта — наследственный синдром, для которого характерна фиброзная дисплазия, пятна «кофе с молоком» на коже и различные эндокринные заболевания. Акромегалия встречается у 20% пациентов с этим синдромом. Причиной заболевания является стимулирующая мутация в гене *GNAS*, кодирующей стимулирующую альфа-субъединицу G-белка. Соматотропиномы в рамках этого синдрома редко имеют инвазивный рост и чувствительны к лечению. Методом выбора является медикаментозная терапия, так как нейрохирургическое вмешательство технически затруднено в связи с патологией костей черепа. Лучевая терапия сопряжена с риском развития саркомы костей.

Синдром множественной эндокринной неоплазии типа 1 (МЭН-1) или синдром Вермера — наследственный аутосомно-доминантный синдром, обусловленный опухолями или гиперплазией нескольких эндокринных желез. Наиболее типичными компонентами МЭН-1 являются первичный гиперпаратиреоз, опухоли аденогипофиза, опухоли островковых клеток поджелудочной железы, реже опухоли надпочечников, заболевания щитовидной железы. Причиной заболевания является мутация в гене *MEN1*, однако примерно в 10–15% случаев у пациентов с клинической картиной МЭН-1 эта мутация не выявляется.

Синдром множественной эндокринной неоплазии типа 4 (МЭН-4) — наследственный аутосомно-доминантный синдром, обусловленный опухолями или гиперплазией нескольких эндокринных желез. Наиболее типичными компонентами МЭН-4, как и МЭН-1, являются первичный гиперпаратиреоз, опухоли аденогипофиза, другие нейроэндокринные опухоли. МЭН-4 встречается гораздо реже, чем МЭН-1. МЭН-4 развивается из-за инактивирующей мутации гена *CDKN1B*.

Эндоскопическая эндоназальная трансфеноидальная аденомэктомия — хирургическое удаление аденомы гипофиза с доступом через носовой ход, клиновидную пазуху и дно турецкого седла под визуальным контролем эндоскопа.

AIP — ген, кодирующий белок AIP, взаимодействующий с арилуглеводородным рецептором (Aryl hydrocarbon Interacting Protein). Мутации в гене *AIP* выявляются в 40–50% семей с акромегалией в рамках семейных изолированных аденом гипофиза FIPA (Familial Isolated Pituitary Adenoma). FIPA встречается в семьях, члены которых имеют аденомы гипофиза различной гормональной активности в отсутствии других выявленных эндокринных опухолей. Для пациентов с мутацией в гене *AIP* характерны ранний возраст дебюта, агрессивный и инвазивный рост опухоли с редкогранулированным типом и резистентность к терапии аналогами соматостатина первого поколения.

FIPA (Familial Isolated Pituitary Adenomas, семейные изолированные аденомы гипофиза) — это заболевание, которое характеризуется наличием аденомы гипофиза у двух и более членов одной семьи в отсутствие других синдромов, ассоциированных с множественными эндокринными опухолями.

X-сцепленный акрогигантизм (X-LAG) — это вариант акрогигантизма, причиной которого является герминальная или соматическая мозаичная дупликация в гене *GPR101*. Для детей с этой мутацией характерен ускоренный рост в возрасте младше 5 лет, акромегалоидные черты лица, повышенный аппетит. Заболевание носит прогрессирующий характер и трудно поддается как хирургическому, так и медикаментозному лечению.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Акромегалия — это медленно прогрессирующее нейроэндокринное заболевание, обусловленное избыточной секрецией гормона роста (СТГ, соматотропный гормон) и, как следствие, повышением инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1/соматомедин С) у лиц с законченным физиологическим ростом [1]. Заболевание характеризуется патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением морфо-функционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма [2].

При возникновении заболевания в детстве или в подростковом возрасте, когда эпифизарные зоны роста еще открыты, происходит избыточный пропорциональный рост костей скелета в длину, что ведет к значительному увеличению линейного роста пациента. Такой клинический синдром получил название гипофизарного гигантизма. Если эти пациенты не получают своевременное и адекватное лечение, то после завершения пубертатного периода у них, помимо гигантизма, развиваются все типичные симптомы акромегалии и синдром акрогигантизма [2–4].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Более 98% пациентов с акромегалией имеют спорадическую СТГ-продуцирующую доброкачественную аденому гипофиза, возникающую из соматотрофных клеток, либо из клеток, одновременно секретирующих СТГ и пролактин [5]. Примерно в 1–2% случаев причиной акромегалии является избыточная секреция соматолиберина опухолью гипоталамуса, эктопической нейроэндокринной опухолью (наиболее часто с локализацией в легких или поджелудочной железе), а также внегипофизарная секреция СТГ (с локализацией опухоли в брюшной полости или костном мозге). Наследственные формы акромегалии, на которые приходится около 5% всех случаев, включают синдром МЭН-1, Карни комплекс, синдром Мак-Кьюна-Олбрайта, семейные изолированные аденомы гипофиза (FIPA) [2, 3].

Патогенез образования аденомы гипофиза точно неизвестен. Имеются данные о влиянии изменения генов клеточного цикла, регулирующих передачу внутрикле-

точного сигнала, нарушений экспрессии факторов роста и снижения экспрессии генов-супрессоров опухолевого роста [1].

Гиперсекреция СТГ стимулирует продукцию печенью ИФР-1. ИФР-1 опосредует основные патологические эффекты СТГ. Синтез и секреция СТГ подавляются соматостатином в основном за счет его взаимодействия с соматостатиновыми рецепторами 2 подтипа (CP2) и 5 подтипа (CP5), что объясняет эффективность лечения акромегалии аналогами соматостатина первого и второго поколения [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Точную цифру распространенности акромегалии трудно указать в связи с тем, что от появления первых признаков акромегалии до установления диагноза проходит от 5 до 15 лет. Объединенная распространенность акромегалии по обращаемости, согласно недавнему мета-анализу составляет в среднем 5,9 (95% доверительный интервал 4,4–7,9) случаев на сто тысяч населения, а заболеваемость — 3,8 (95% доверительный интервал 3,2–4,4) случаев на миллион населения в год [6]. По данным Всероссийского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области распространенность акромегалии по обращаемости варьирует в различных регионах Российской Федерации и достигает 8,65 случаев на сто тысяч жителей [7]. При активном скрининге фактическая распространенность акромегалии в 15–20 раз превышает привычные расчетные значения, следовательно, существует большая доля нераспознанных случаев акромегалии [8].

Постепенное появление симптоматики и часто медленное развитие заболевания может быть одной из причин того, что акромегалия впервые диагностируется лишь в достаточно зрелые годы, средний возраст на момент первичной диагностики заболевания составляет 50 лет [9].

Акромегалия характеризуется прогрессирующей инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни в среднем на 10 лет. Смертность среди пациентов с акромегалией при отсутствии лечения в два раза превышает общепопуляционный уровень. Основными причинами ранней смертности и сокращения продолжительности жизни являются осложнения, вызванные длительной гиперпродукцией гормона роста: сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет и его осложнения, заболевания органов дыхания, злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта и некоторых других органов. В свою очередь, своевременная диагностика и адекватное лечение акромегалии позволяют приблизить выживаемость пациентов с акромегалией к общепопуляционному уровню [10].

ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ

- E22.0 — Акромегалия и гипофизарный гигантизм
- D35.2 — Доброкачественное новообразование гипофиза
- E31.1 — Полиглангулярная гиперфункция (в случае акромегалии в рамках синдромов МЭН-1, МЭН-4, Карни комплекса)
- Q78.1 — Полиостозная фиброзная дисплазия (в случае акромегалии в рамках синдрома МакКьюна-Олбрайта)

КЛАССИФИКАЦИЯ

Акромегалию можно классифицировать в зависимости от причины возникновения, аденому гипофиза — в зависимости от размера, характера роста и морфологического строения.

В зависимости от причин различают:

- спорадическую форму;
- наследственную форму;
- эктопическую акромегалию [11].

По размеру аденомы гипофиза выделяют:

- микроаденома (<10 мм);
- макроаденома (≥10 мм);
- гигантская аденома (более 60 мм) [12].

По топографо-анатомическим характеристикам аденомы гипофиза могут быть:

- эндоселлярные;
- с экстраселлярным характером роста: эндосупраселлярный рост (со зрительными нарушениями и без них), параселлярный (латероселлярный), инфраселлярный, антеселлярный, ретроселлярный.

По морфологическому строению аденомы гипофиза, согласно последней классификации опухолей ВОЗ от 2022 года, относят к нейроэндокринным опухолям гипофиза (PitNET):

- нейроэндокринная плотногранулированная соматотропная опухоль;
- нейроэндокринная редкогранулированная соматотропная опухоль;

- нейроэндокринная маммосоматотропная опухоль;
- нейроэндокринная смешанная соматотропная и лактотропная опухоль;
- нейроэндокринная зрелая плюригормональная опухоль PIT1-линии;
- нейроэндокринная незрелая плюригормональная опухоль PIT1-линии;
- нейроэндокринная ацидофильная опухоль из стволовых клеток [13].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА АКРОМЕГАЛИИ

Клиническая картина акромегалии складывается из множественных системных проявлений, обусловленных длительной гиперпродукцией СТГ и ИФР-1, и последствий давления (масс-эффекта) соматотропиномы на окружающие ткани. Наиболее яркими клиническими проявлениями акромегалии являются изменения внешности: огрубление черт лица, кожные складки, увеличение размера и расширение кистей, стоп, увеличение межзубных промежутков (диастема), изменение прикуса (прогнатизм). Неспецифические проявления акромегалии включают головную боль, повышенную потливость, общую слабость и утомляемость, онемение в кончиках пальцев, боли в суставах, нарушения менструального цикла у женщин [14]. Распространенность клинических проявлений акромегалии представлена на рисунке 1.

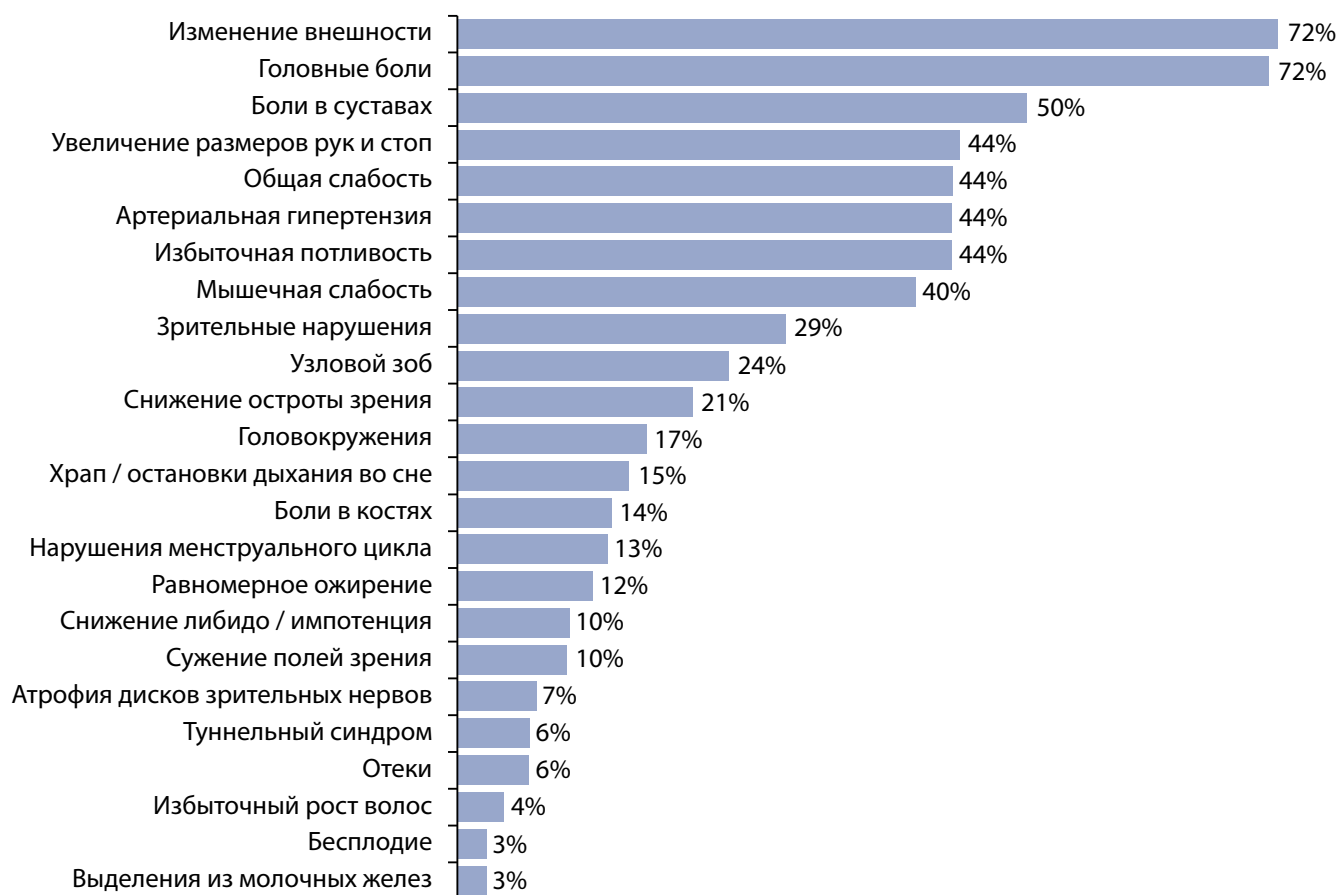


Рисунок 1. Распространенность клинических проявлений у пациентов с акромегалией, проживающих на территории Российской Федерации [7].

Figure 1. Clinical manifestations in patients with acromegaly in Russian Federation [7].

Таблица 1. Частота встречаемости осложнений акромегалии (общее количество пациентов — 1175) [15]
Table 1. Frequency of acromegaly complications (n = 1175) [15]

Осложнения акромегалии	Частота встречаемости, %
Заболевания сердечно-сосудистой системы	67,6
Гипопитуитаризм	26,3
Апноэ сна	24,9
Злокачественные новообразования	22,6
Артропатии	19,0
Патологические изменения скелета	8,2

Из-за медленного развития изменений внешности, заболевание может оставаться нераспознанным в течение многих лет.

На момент диагностики акромегалии у многих пациентов могут присутствовать осложнения, такие как сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия, акромегалическая кардиомиопатия, нарушения ритма и проводимости сердца, сердечная недостаточность, увеличение/новообразование щитовидной железы, апноэ сна, остеопороз с компрессионными переломами позвонков, синдром запястного канала, артрозы, полипы/новообразования толстой кишки, гипопитуитаризм [1]. Основные осложнения акромегалии и частота их встречаемости представлены в таблице 1.

К наиболее характерным для акромегалии признакам, которые позволяют заподозрить наличие заболевания при первичном обращении к эндокринологу, относят типичные изменения внешности в сочетании с эндокринными заболеваниями (нарушение углеводного обмена, патология щитовидной железы, ожирение), кардиальной и неврологической симптоматикой (рисунок 2).

К наиболее характерным для акромегалии признакам, которые позволяют заподозрить наличие заболевания при первичном обращении к эндокринологу, относят типичные изменения внешности в сочетании с эндокринными заболеваниями (нарушение углеводного обмена, патология щитовидной железы, ожирение), кардиальной и неврологической симптоматикой (рисунок 2).

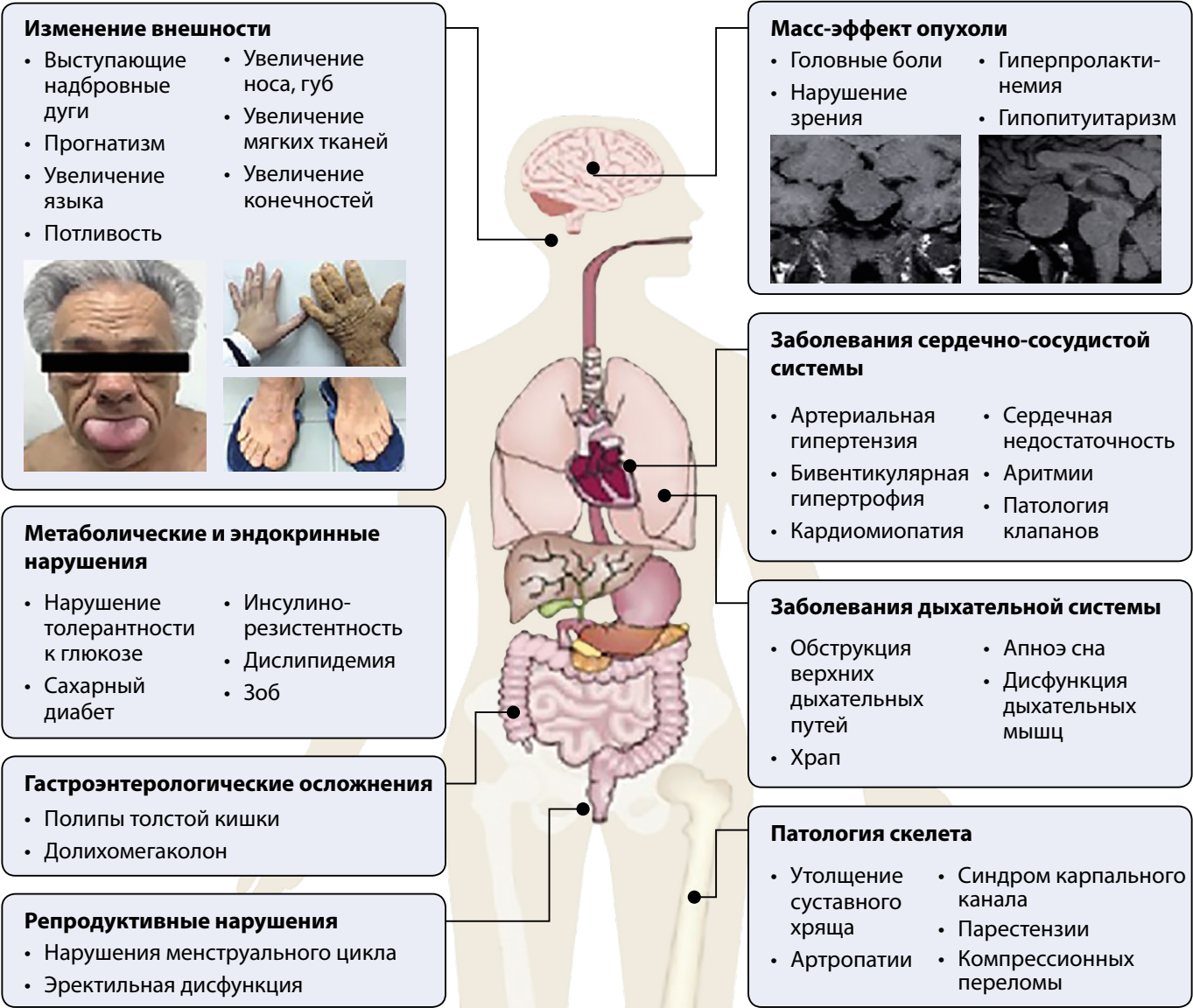


Рисунок 2. Основные клинические проявления и осложнения акромегалии (адаптировано из [1]).
Figure 2. Primary clinical manifestations and complications of acromegaly (adapted from [1]).

ДИАГНОСТИКА, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

Запоздалая диагностика приводит к росту осложнений и смертности при акромегалии [15, 16]. Диагностика акромегалии не представляет трудностей при наличии яркой клинической картины заболевания. Основные проблемы диагностики заключаются в выявлении акромегалии на ранних этапах или при «мягкой» форме заболевания в отсутствии выраженных изменений внешности.

Критерии установления диагноза:

- наличие клинических проявлений акромегалии;
- наличие лабораторного подтверждения хронической гиперсекреции гормона роста;
- визуализация опухоли.

ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

- Всем пациентам с характерными изменениями внешности (см. рисунок 2) **рекомендуется** исключать акромегалию [7].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Диагноз акромегалии необходимо заподозрить у пациентов с увеличением размера кистей, стоп, нижней челюсти, надбровных дуг, огрублением черт лица. При расспросе пациенты могут отмечать изменение размера обуви, колец, перчаток, головных уборов. Данная рекомендация касается врачей любых специальностей, так как пациенты с акромегалией часто впервые обращаются к неврологам, офтальмологам, гинекологам, кардиологам, стоматологам, ревматологам и другим специалистам.

- Всем пациентам без характерных изменений внешности при наличии нескольких подозрительных в отношении акромегалии клинических признаков **рекомендуется** исключать акромегалию [17].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Различные опросники показали высокую пользу для ранней диагностики акромегалии [18, 19]. Селективный скрининг акромегалии целесообразен среди пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией (особенно молодого возраста), апноэ сна, ожирением, отеками при наличии жалоб на головную боль, повышенную потливость. Разработанная отечественными исследователями, анкета ACROSCREEN предназначена для заполнения пациентом и включает вопросы по клиническим проявлениям, изменениям внешности и ранее диагностированным заболеваниям. Бланк анкеты ACROSCREEN представлен в Приложении 1. При получении более 18 баллов по результатам заполнения, пациента необходимо обследовать на предмет наличия акромегалии [20].

- Всем пациентам с аденомой гипофиза **рекомендуется** исключать акромегалию [3].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Аденома гипофиза, выявленная в ходе неспециализированного обследования (инциденталомы), требует клиничко-лабораторной диагностики для исключения гормональной активности, в том числе — СТГ-секретирующей, особенно при диаметре образования более 10 мм, так как при акромегалии на момент постановки

диагноза у 75–80% пациентов с акромегалией выявляются макроаденомы гипофиза [21].

- У всех пациентов с пролактин-секретирующими аденомами **рекомендуется** исключать акромегалию [22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: Пациенты с акромегалией и гиперпролактинемией могут длительно ошибочно вестись как пациенты с пролактиномами. Гиперпролактинемия различной степени выраженности наблюдается приблизительно у 40% пациентов с акромегалией и может иметь как первичный (вследствие сочетанной секреции СТГ и пролактина опухолью), так и вторичный (вследствие масс-эффекта опухоли) характер [22–24].

- У всех пациентов с установленным диагнозом акромегалия **рекомендуется** сбор семейного анамнеза [25].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: В 5% случаев акромегалия встречается в рамках наследственных синдромов, к которым относятся синдромы множественных эндокринных неоплазий 1 и 4 типа (МЭН-1, МЭН-4), изолированные семейные аденомы гипофиза (FIPA), синдром X-сцепленного акрогигантизма (X-LAG), синдром МакКьюна–Олбрайта и Карни комплекс. Известными причинами возникновения данных синдромов являются мутации в генах *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKA1A*, *AIP*, *GPR101*, *SDH* и *GNAS*. Гены, задействованные в FIPA, МЭН-1 и МЭН-4 обладают пониженной пенетрантностью, в связи с чем родственники первой линии могут быть носителями и не иметь клинических проявлений. Генетическое обследование целесообразно проводить у пациентов моложе 30 лет с гигантизмом и акромегалией даже при отсутствии явного семейного анамнеза аденомы гипофиза [25]. Своевременное выявление генетической причины акромегалии влияет на выбор метода лечения, раннюю диагностику свойственной синдромам патологии у пациента и его родственников, репродуктивные планы.

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

При осмотре необходимо обращать внимание на характерные для акромегалии изменения внешности: грубые черты лица, увеличение носа и надбровных дуг, расширение межзубных промежутков (диастема) (см. раздел 2.1.). Следует помнить, что несмотря на выраженность клинических проявлений на момент постановки диагноза, пациенты могут не обращать внимание на изменение собственной внешности в связи с длительным течением заболевания.

- У всех пациентов с установленным диагнозом акромегалия **рекомендуется** исключать артериальную гипертензию (АГ) [26].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: АГ — одно из самых частых осложнений акромегалии, вносящее вклад в повышенную сердечно-сосудистую смертность при данном заболевании. Особенностью АГ при акромегалии является преимущественное повышение диастолического давления, более молодой возраст дебюта [27, 28].

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Всем пациентам для лабораторного подтверждения акромегалии **рекомендуется** исследование уровня ИФР-1 (Соматомедина С) в крови [29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий: Исследование ИФР-1 в крови является основным методом лабораторной диагностики акромегалии, так как его уровень отражает интегрированную секрецию СТГ; ИФР-1 имеет более длительный период полужизни, чем СТГ; и даже минимальная гиперсекреция СТГ приводит к повышению уровня ИФР-1 [29, 30]. Различные состояния могут приводить к ложному повышению или снижению уровня ИФР-1: ИФР-1 повышается во время пубертата, снижается во время беременности, при печеночной или почечной недостаточности, декомпенсированном гипотиреозе, недостаточности питания, острых инфекционных заболеваниях, декомпенсированном сахарном диабете, на фоне приема эстрогенов [31–33]. В физиологических условиях после достижения пубертата уровень ИФР-1 постепенно снижается, в связи с чем показатель необходимо оценивать относительно возраст-специфических референсных диапазонов. Кроме того, существует значимая вариабельность имеющихся наборов для определения ИФР-1, в связи с чем необходима валидация лабораторных наборов согласно международному консенсусу [34]. Учитывая зависимость референсного значения ИФР-1 от возраста и лабораторных наборов, целесообразно использовать ИФР-1 индекс — соотношение уровня ИФР-1 к верхней границе нормы в соответствии с полом и возрастом. Применение ИФР-1 индекса позволит унифицировать оценку эффективности различных методов лечения акромегалии, объективно сравнивать результаты научных исследований.

- У пациентов без явных клинических признаков акромегалии и/или с умеренным повышением уровня ИФР-1 (ИФР-1 индекс менее 1,3), для лабораторного подтверждения акромегалии **рекомендуется** определение реакции СТГ на гипергликемию (СТГ в ходе перорально-глюкозотолерантного теста (ПГТТ)) [3, 35, 36].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий: В ходе ПГТТ забор крови на СТГ производится исходно, на 30, 60, 90 и 120 минуте после приема 75 грамм безводной глюкозы, растворенной в одном стакане воды. Подавление СТГ в ходе ПГТТ менее 1.0 нг/мл хотя бы в одной точке, кроме исходной, позволяет исключить акромегалию. При использовании высокочувствительного хемилюминесцентного метода измерения СТГ используется отрезное значение 0.4 нг/мл. Коэффициент для пересчета концентрации СТГ: нг/мл $\times 3 = \text{мМЕ/л}$ [37]. СТГ в ходе ПГТТ не проводится у пациентов, получающих терапию аналогами соматостатина или пэгвисомантом^{**}. Не рекомендуется проводить СТГ в ходе ПГТТ у пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом (уровень гликированного гемоглобина более 8%) [38]. Различные состояния могут приводить к отсутствию подавления СТГ в ходе ПГТТ: пубертат, нервная анорексия, хронический гепатит, тиреотоксикоз, ожирение, почечная недостаточность, сахарный диабет,

прием оральных контрацептивов [39]. С другой стороны, следует помнить о «мягкой» форме акромегалии (так называемой «микромегалии»), при которой несмотря на явные клинические проявления заболевания и значимо повышенный уровень ИФР-1 может наблюдаться подавление СТГ в ходе ПГТТ [40].

- У пациентов с подозрением на акромегалию для лабораторного подтверждения диагноза **не рекомендуется** проводить случайное исследование уровня СТГ в крови [3, 41, 42].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий: Секреция СТГ в течение дня имеет пульсовый характер как в физиологических условиях, так и при акромегалии, в связи с чем однократное измерение не имеет диагностической ценности [41, 42]. Кроме того, измерение СТГ сыворотки сопряжено с трудностями, обусловленными низкой воспроизводимостью при использовании разных лабораторных наборов, отсутствием стандартизации и точных контрольных показателей для иммунометрических наборов [43].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Всем пациентам при лабораторном подтверждении акромегалии **рекомендуется** проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипофиза с внутривенным контрастированием для определения размера, расположения и характера роста аденомы гипофиза [44].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий: В большинстве случаев акромегалии (82%) на момент проведения МРТ выявляются аденомы гипофиза диаметром более 10 мм — макроаденомы [7]. Рекомендуемая напряженность магнитного поля МРТ-аппарата — 1,5–3 Тесла. Оптимальная толщина срезов для МРТ гипофиза — не менее 2 мм. Для получения максимальной информации протокол описания МРТ должен содержать: размеры аденомы гипофиза (ширина, высота, толщина), характер ее распространения (классификация по Knosp), структуры, накопления контраста и оценку интенсивности сигнала при T2-взвешанном режиме. При наличии противопоказаний к проведению МРТ (установленный кардиостимулятор, металлические конструкции в теле, клаустрофобия, вес пациента, превышающий возможности аппарата) необходимо проведение компьютерной томографии (КТ) головного мозга с внутривенным контрастированием для определения размера, расположения и характера роста аденомы гипофиза [45].

- Всем пациентам при лабораторном подтверждении акромегалии и отсутствии визуализации аденомы гипофиза при МРТ гипофиза с контрастным усилением **рекомендуется** КТ органов грудной полости с внутривенным контрастированием и КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием (или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием и МРТ забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием) для исключения внегипофизарной опухоли, продуцирующей СТГ или соматолиберин [46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: В литературе описано 127 случаев эктопической акромегалии. Наиболее часто соматолитерин-продуцирующие опухоли встречаются в легких и поджелудочной железе. Клиническая картина заболевания не отличается от классической акромегалии. Чаще всего эктопическую акромегалию подозревают при отсутствии визуализации аденомы гипофиза при МРТ с контрастированием, однако недостижение ремиссии заболевания после радикальной трансфеноидальной аденомэктомии тоже может свидетельствовать об иной локализации опухоли. Выявление повышенного уровня соматолитерина в крови (более 250 нг/л) помогает установить верный диагноз [46]. Данное исследование не доступно в клинической практике на территории Российской Федерации.

- У пациентов с подозрением на акромегалию **не рекомендуется** проведение рентгенографии турецкого седла и рентгенографии стопы в одной проекции для диагностики акромегалии [47].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Данные методы диагностики акромегалии являются устаревшими и не применяются ввиду наличия более современных [47].

ИНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

После биохимического подтверждения акромегалии и визуализации аденомы гипофиза требуется исключение осложнений и сопутствующей патологии, влияющей на выбор метода лечения.

- Всем пациентам с подтвержденной акромегалией **рекомендуется** исследование уровня глюкозы в крови и исследование уровня гликированного гемоглобина в крови для выявления нарушений углеводного обмена [48].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Нарушения углеводного обмена при акромегалии выявляются более, чем в 50% случаев, преимущественно у пациентов пожилого возраста, с высоким индексом массы тела, наследственным анамнезом сахарного диабета [48]. Наличие сахарного диабета у пациентов с акромегалией ассоциировано с повышением общей и сердечно-сосудистой смертностью [49].

- Всем пациентам с акромегалией **рекомендуется** исследование уровня пролактина в крови для исключения гиперпролактинемии [22, 24].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Гиперпролактинемия выявляется приблизительно у 40% пациентов с акромегалией. Причиной гиперпролактинемии может быть смешанный характер секреции аденомы гипофиза или сдавление опухолью ножки гипофиза. Длительная гиперпролактинемия может приводить к развитию осложнений (например, вторичного гипогонадизма) и снижать качество жизни пациентов [23]. У пациентов с бессимптомной гиперпролактинемией рекомендуется исключение феномена макропролактинемии [50]. При наличии показаний (синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий) целесообразно исследование всей панели тиреоидных гормонов для исключения смешанной СТГ/ТТГ-секретирующей опухоли — тиреотропиномы [51].

- Всем пациентам с акромегалией **рекомендуется** исключать гипопитуитаризм (исследование уровня общего кортизола в крови, исследование уровня свободного тироксина сыворотки крови (свТ4), исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, исследование уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови (ФСГ), исследование уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке крови, у мужчин — исследование уровня общего тестостерона в крови, у женщин репродуктивного возраста с нарушениями менструального цикла — исследование уровня общего эстрадиола в крови) [23].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Гипопитуитаризм встречается примерно в 35% случаев акромегалии и может возникать как исходно (по причине масс-эффекта опухоли), так и после проведенного нейрохирургического или лучевого лечения. Несвоевременное выявление гипопитуитаризма и отсутствие адекватной терапии приводит к развитию осложнений и преждевременной смертности [52].

- Всем пациентам с акромегалией и подтверждением воздействия аденомы гипофиза на перекрест зрительных нервов при МРТ/КТ **рекомендован** прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный и компьютерная периметрия для исключения зрительных нарушений [53].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Зрительные нарушения при акромегалии встречаются с частотой до 35%. Выпадение полей зрения (битемпоральная гемианопсия) развиваются чаще, чем снижение остроты зрения [53]. Хиазмальный синдром является абсолютным показанием к нейрохирургическому лечению. Гораздо реже может наблюдаться вовлечение в патологический процесс черепно-мозговых нервов, проходящих через кавернозный синус.

ЛЕЧЕНИЕ

Своевременное и адекватное лечение акромегалии позволяет уменьшить риск инвалидизации и снизить смертность пациентов до общепопуляционного уровня [54]. Основные трудности в лечении акромегалии возникают при ведении пациентов с агрессивным, резистентным течением заболевания, при ведении коморбидных пациентов, а также при оценке эффективности различных методов лечения акромегалии в случаях дискордантности лабораторных показателей, которая встречается у 39% пациентов с акромегалией [55].

Цели лечения акромегалии:

- достижение целевых гормональных показателей:
 - базальный уровень СТГ менее 2,5 нг/мл (менее 1 нг/мл при высокочувствительном методе определения);
 - минимальный уровень СТГ в ходе ПГТТ менее 1 нг/мл (менее 0,4 нг/мл при высокочувствительном методе определения);
 - уровень ИФР-1 в пределах референсных диапазонов по полу и возрасту (величина ИФР-1 индекса ≤ 1);
- удаление опухоли, при невозможности — уменьшение объема опухоли и устранение масс-эффекта;
- контроль системных осложнений и устранение обратимых симптомов заболевания;

4. минимизация риска преждевременной смерти (что достигается нормализацией гормональных показателей и контролем осложнений акромегалии, прежде всего в отношении углеводного обмена и изменений со стороны сердечно-сосудистой системы) [56].

В цели лечения также входит улучшение самочувствия пациента и повышение качества его жизни как за счет достижения ремиссии акромегалии, так и вследствие коррекции сопутствующих заболеваний и метаболических нарушений [57].

Для достижения целей лечения необходима персонализированная эффективная терапия, направленная на достижение целевых уровней СТГ и ИФР-1, устранение/уменьшение объема опухоли, а также пожизненная регулярная клиническая оценка и лечение сопутствующих заболеваний (системных проявлений акромегалии).

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- Всем пациентам с акромегалией и аденомой гипофиза в качестве первой линии лечения **рекомендуется** проведение трансназальной транссфеноидальной аденомэктомии при согласии пациента и отсутствии противопоказаний [3, 58].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарии: Хирургическое лечение является методом выбора при акромегалии, так как позволяет полностью удалить опухолевую ткань и, соответственно, достичь стойкой ремиссии акромегалии сразу после проведенного вмешательства; является эффективным, безопасным, экономически выгодным методом лечения [3, 58]. В подавляющем большинстве случаев рекомендуется использовать трансназальный транссфеноидальный доступ. Несмотря на то, что эндоскопическая техника не имеет существенных преимуществ перед микроскопической в отношении радикальности хирургического вмешательства, применение эндоскопа позволяет значительно сократить время операции и риск осложнений [59, 60]. Использование транскраниального доступа может быть оправданно при гигантских соматотропиномах, однако риски послеоперационных осложнений после таких операций значительно выше [61]. В специализированных центрах ремиссия акромегалии после нейрохирургического лечения достигается у 80–90% пациентов с микроаденомами гипофиза и в 50–75% случаев с макроаденомами гипофиза. Вероятность радикального лечения значительно снижается при опухолях больших размеров (при размере аденомы более 20 мм составляет 20%) и инвазивном характере роста [58, 62].

Показания к хирургическому лечению

Хирургическое лечение акромегалии рекомендуется как первый метод лечения акромегалии практически всем пациентам, особенно:

- с микроаденомами гипофиза;
- с макроаденомами гипофиза, характер роста которых предполагает возможность полного их удаления;
- при наличии сдавления перекреста зрительных нервов/наличии зрительных нарушений;
- при наличии сдавления других черепно-мозговых нервов;
- при наличии гипопитуитаризма;

- при массивном кровоизлиянии в аденому гипофиза (в остром периоде);
- при отсутствии эффекта от других видов лечения (медикаментозного, лучевой терапии);
- при макроаденомах гипофиза, характер роста которых предполагает низкую вероятность их полного удаления, так как проведение хирургического вмешательства позволяет уменьшить объем опухоли (debulking) и улучшить чувствительность к последующей медикаментозной терапии [59, 61, 63, 64].

При отсутствии ремиссии акромегалии после первого хирургического вмешательства и наличии остаточной опухолевой ткани, которая потенциально может быть радикально удалена, показано повторное хирургическое вмешательство. Следует учитывать, что вероятность наступления ремиссии после повторного хирургического лечения ниже, чем после первичной операции [65–67].

Относительные противопоказания к хирургическому лечению

При тяжелой сердечно-сосудистой патологии, декомпенсации сахарного диабета и гипопитуитаризма, а также выраженном разрастании мягких тканей верхних дыхательных путей, затрудняющем проведение интубации, оперативное лечение может быть отложено до компенсации указанных состояний [58].

- Всем пациентам с акромегалией, которым показано нейрохирургическое лечение, проведение оперативного вмешательства **рекомендуется** в специализирующихся на заболеваниях гипофиза медицинских учреждениях нейрохирургами, выполняющими не менее 50 подобных операций в год [66, 68, 69].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Опыт нейрохирурга играет немаловажную роль в достижении ремиссии акромегалии [67–70]. Согласно рекомендациям Общества по изучению гипофиза (Pituitary Society), опытный нейрохирург должен выполнять не менее 50 аденомэктомий в год [66]. Кроме того, предложено использовать термин «минимальный порог опыта оперирующего на гипофизе нейрохирурга», составляющий 200 операций [71].

- Всем пациентам с акромегалией после нейрохирургического лечения **рекомендуется** морфологическое и иммуногистохимическое исследование удаленной аденомы гипофиза [13].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Гистологическое исследование позволяет подтвердить диагноз аденомы гипофиза, определить гистологический подтип и степень инвазии в твердую мозговую оболочку [72, 73]. Для оценки иммунофенотипа опухоли и степени ее агрессивности необходимо проведение иммуногистохимического (ИГХ) исследования удаленной аденомы гипофиза (индекс пролиферации Ki-67, экспрессия СТГ, пролактина, СР2, цитокератина САМ 5.2). В последующем данные ИГХ исследования возможно использовать в качестве предикторов эффективности медикаментозного лечения. Так, редкогранулированные соматотропиномы и опухоли с низкой экспрессией СР2 менее чувствительны к аналогам соматостатина длительного действия первого поколения [13, 74–76].

- Рутинное назначение медикаментозной терапии акромегалии перед проведением оперативного вмешательства для уменьшения размера опухоли **не рекомендуется** [77, 78].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: 35 лет назад была выдвинута гипотеза, согласно которой уменьшение размера макроаденом гипофиза, продуцирующих СТГ, под действием аналогов соматостатина может улучшить исход хирургического лечения. Преобладающее большинство проведенных позже исследований не подтвердили эту гипотезу. Хотя все проспективные исследования указывают на улучшение хирургического исхода через 3 месяца после операции при проведении предоперационной подготовки аналогами соматостатина, различия по частоте ремиссии между пациентами, получавшими лечение до операции, и нелечеными пациентами из группы контроля исчезают через 6–12 месяцев. Таким образом, предоперационная терапия макросоматотропном аналогами соматостатина с целью достижения полного удаления опухоли не оправдывает ожиданий и не может быть рекомендована [77–80]. При этом терапия аналогами соматостатина потенциально может снизить/нормализовать уровни СТГ и ИФР-1, и, таким образом, улучшить общее состояние пациента, снизить риски общей анестезии и хирургического вмешательства. Поэтому целесообразно применение медикаментозной терапии акромегалии в предоперационном периоде для достижения целевых уровней артериального давления и показателей гликемии, компенсации сердечной недостаточности, уменьшения отека тканей верхних дыхательных путей, с целью купирования головной боли и контроля других осложнений акромегалии [81–84].

- Всем пациентам с акромегалией, перенесшим нейрохирургическое лечение, для предварительной оценки эффективности оперативного вмешательства **рекомендуется** исследование базального уровня СТГ на 1–2 сутки и проведение пробы СТГ в ходе ПГТТ через 1–2 недели после оперативного вмешательства [58].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: С целью предварительной оценки эффективности оперативного вмешательства в раннем послеоперационном периоде пациентам с акромегалией рекомендуется исследование базального уровня СТГ на 1–2 сутки после хирургического лечения. Уровень СТГ в первый день после операции менее 1 нг/мл коррелирует с долгосрочной ремиссией акромегалии [58]. Определение СТГ в ходе ПГТТ может быть проведено на 1–2 неделе после оперативного вмешательства. Подавление СТГ менее 1 нг/мл свидетельствует о ранней ремиссии акромегалии. Пороговое значение СТГ может быть снижено до менее 0,4 нг/мл при использовании высокочувствительного метода определения [85–87]. Интерпретация результатов исследований в раннем послеоперационном периоде затруднена у пациентов, получавших медикаментозную терапию незадолго до нейрохирургического вмешательства.

- Пациентам с акромегалией после нейрохирургического лечения для оценки эффективности оперативного вмешательства **рекомендуется** определение уровня ИФР-1 через 3 месяца после операции [64, 85].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: Для окончательной оценки эффективности оперативного вмешательства рекомендуется определение уровня ИФР-1 через 3 месяца после операции [64, 85]. Уровень ИФР-1 снижается медленнее, чем уровень СТГ, что связано с особенностью периода полужизни белков, связывающих ИФР-1 в крови [88]. При снижении уровня ИФР-1 через 3 месяца относительно исходного, но отсутствии его нормализации, рекомендуется определение СТГ в ходе ПГТТ и при достаточном подавлении — проведение повторного исследования ИФР-1 в интервале последующих 2–3 месяцев в связи с возможностью отдаленной биохимической ремиссии [85]. В ряде случаев, возможны дискордантные результаты показателей ИФР-1 и СТГ в ходе ПГТТ в отдаленном послеоперационном периоде, при этом отсутствие подавления СТГ в ходе ПГТТ при нормальном уровне ИФР-1 может быть предиктором рецидива акромегалии и требует более активного наблюдения [89, 90]. В случае, если во время оперативного вмешательства была выявлена инвазия опухоли, или интраоперационно сделан вывод о невозможности тотального удаления опухоли, рекомендуется назначение медикаментозной терапии на основании результатов базального СТГ и СТГ в ходе ПГТТ в раннем послеоперационном периоде, не дожидаясь динамики уровня ИФР-1 через 3 месяца.

- Пациентам с акромегалией после нейрохирургического лечения для оценки эффективности оперативного вмешательства **рекомендуется** проведение МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием не ранее, чем через 3 месяца, оптимально — через 6 месяцев после операции [91, 92].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарии: Проведение МРТ головного мозга в раннем послеоперационном периоде не рекомендуется в связи с наличием факторов, затрудняющих интерпретацию снимков: отек слизистой, отек аденогипофиза, наличие гемостатических губок или другого материала, используемого при тампонаде турецкого седла при большом объеме удаленной опухоли (аутожир и пр.). В интервале от 3 до 6 месяцев происходит нормализация размеров аденогипофиза, рассасывание гемостатического материала [91]. При невозможности проведения МРТ или при противопоказаниях к его проведению рекомендуется проведение МСКТ головного мозга с контрастированием.

- Пациентам с акромегалией, достигших ремиссии после нейрохирургического лечения, **рекомендуется** пожизненное ежегодное исследование уровня ИФР-1 для исключения рецидива заболевания [93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: Рецидив акромегалии после успешного нейрохирургического лечения наблюдается в 2–3% случаев [93].

К предикторам рецидива акромегалии относят:

- молодой возраст пациентов;
- высокий предоперационный уровень гормональной активности;
- признаки инвазивного роста опухоли;
- сохранение псевдокапсулы опухоли;
- наличие агрессивного морфологического подтипа;
- отсутствие подавления СТГ в ходе ПГТТ при нормальном уровне ИФР-1 [89, 94].

• Пациентам с акромегалией после нейрохирургического лечения **рекомендуется** лабораторное обследование для исключения гипопитуитаризма и водно-электролитных нарушений в раннем и отсроченном послеоперационном периоде [95].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: Осложнения после трансфеноидальной аденомэктомии, в целом, встречаются достаточно редко и зависят от опыта оперирующих хирургов, наличия мультидисциплинарной команды, а также от размеров аденомы гипофиза и степени ее инвазии [71]. Осложне-

ния после операции включают кровотечение, назальную ликворею (истечение спинномозговой жидкости) (2–3%), гипопитуитаризм (5–10%) [96], водно-электролитные нарушения (несахарный диабет/гипонатриемия) (2%) [97, 98], менингит (2%), паралич глазодвигательных нервов [99]. Такие тяжелые осложнения как повреждение внутренней сонной артерии и повреждение зрительных нервов встречаются крайне редко [100, 101]. Риск летального исхода после оперативного лечения составляет 0,2–0,8% [102]. Осложнения после трансфеноидальной аденомэктомии требуют своевременной диагностики и лечения (см. Таблице 2). Необходимость медикаментозной коррекции

Таблица 2. Послеоперационные осложнения после трансфеноидальной аденомэктомии у пациентов с акромегалией

Table 2. Postoperative complications in patients with acromegaly after transsphenoidal adenomectomy

	Клинические проявления	Диагностика	Лечение
Вторичная надпочечниковая недостаточность	Тошнота, рвота, боли в животе, головные боли, повышение температуры, снижение артериального давления, гипогликемия	Анализ крови на кортизол (на 1–2 сутки после операции, через 3, 6 и 12 месяцев или при появлении симптомов)	Заместительная терапия глюкокортикоидами
Вторичный гипогонадизм	Отсутствие менструаций у женщин репродуктивного возраста, снижение половой функции у мужчин	Анализ крови на пролактин, ФСГ, ЛГ, эстрадиол (у женщин), тестостерон (у мужчин) через 3, 6 и 12 месяцев или при появлении симптомов	Заместительная терапия половыми стероидами
Вторичный гипотиреоз	Общая слабость, отеки, запоры, непереносимость холода, сонливость	Анализ крови на свТ4 через 3, 6 и 12 месяцев после операции	Заместительная терапия левотироксином натрия
Послеоперационный несахарный диабет	Полиурия, жажда, сухость во рту	Анализ крови на натрий, анализ мочи на осмоляльность на 5–7 сутки после операции, через 3 месяца или при появлении симптомов	Заместительная терапия десмопрессином
Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	Головная боль, тошнота, рвота, боли в животе, отеки	Анализ крови на натрий, осмоляльность на 9–10 день после операции или при появлении симптомов	Ограничение жидкости, в/в введение 3% раствора NaCl
Ликворея	Истечение прозрачной жидкости из носа, повышение температуры тела, головная боль	Осмотр отоларинголога через 5–7 суток после операции или при появлении симптомов	Повторное нейрохирургическое вмешательство
Острый синусит	Головная боль, повышение температуры, заложенность носа, гнойные выделения из носа	Осмотр отоларинголога через 5–7 суток после операции или при появлении симптомов	Антибиотикопрофилактика, антибактериальная и симптоматическая терапия

СТГ-дефицита, который может развиваться у 15% пациентов с акромегалией после хирургического вмешательства, остается спорным вопросом [103].

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Несмотря на совершенствование нейрохирургических технологий в последние 15 лет, даже в экспертных нейрохирургических центрах до 50% пациентов не достигают послеоперационной ремиссии и нуждаются в дополнительной терапии [104, 105]. В этом случае назначается медикаментозное лечение [3, 36]. В настоящее время для терапии акромегалии доступны три класса лекарственных средств: аналоги соматостатина (первого и второго поколений), агонисты дофаминовых рецепторов и антагонисты рецептора гормона роста. Указанные препараты могут применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации друг с другом. Агонисты дофаминовых рецепторов не имеют зарегистрированных показаний для лечения акромегалии. Аналоги соматостатина второго поколения (мультилигандные) для терапии акромегалии не зарегистрированы в Российской Федерации.

- Пациентам с акромегалией, у которых нейрохирургическое лечение было невозможно, неэффективно, а также ожидающим эффект лучевой терапии **рекомендована** медикаментозная терапия [106].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарии: Медикаментозное лечение акромегалии рекомендуется при сохранении активности акромегалии после операции, если оперативное вмешательство противопоказано, его проведение отложено более, чем на 3 месяца, необходима предоперационная подготовка в отношении осложнений акромегалии для снижения хирургического риска или при отказе пациента от нейрохирургического лечения. **Медикаментозное лечение акромегалии рекомендуется** в период ожидания максимального эффекта после лучевой терапии.

Аналоги соматостатина

Аналоги соматостатина — это синтетические производные природного гипоталамического нейропептида соматостатина, который в норме подавляет секрецию СТГ и некоторых других гормонов. В зависимости от периода полувыведения различают аналоги соматостатина короткого и пролонгированного действия. Аналоги соматостатина взаимодействуют с трансмембранными рецепторами, сопряженными с G-белками — соматостатиновыми рецепторами на соматотропиномах. Активация соматостатиновых рецепторов приводит к снижению гормональной опухолевой секреции и пролиферации, стимуляции апоптоза и угнетению синтеза различных белков, включая факторы ангиогенеза. Различают пять классических подтипов соматостатиновых рецепторов (CP1–5) [107]. Аналоги соматостатина первого поколения с наибольшей аффинностью связываются с CP2, в то время как мультилигандные аналоги соматостатина связываются с CP1, CP2, CP3 и CP5.

- В качестве первой линии медикаментозной терапии акромегалии **рекомендуется** применение аналогов соматостатина пролонгированного действия первого поколения [108].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарии: На территории Российской Федерации зарегистрированы препараты аналогов соматостатина пролонгированного действия: октреотид** и ланреотид**. В целом октреотид** и ланреотид** обладают сопоставимым профилем эффективности и безопасности [109]. При этом инъекция внутримышечной формы октреотида** пролонгированного действия требует подготовки (разведения препарата) и участия обученного медицинского персонала, в то время как ланреотид** пролонгированного действия — это готовая форма для самостоятельного подкожного введения пациентом в виде геля, которая может применяться с увеличенным интервалом, что положительно влияет на приверженность пациентов к лечению [110]. От 30 до 55% пациентов с акромегалией достигают нормализации уровня ИФР-1 на фоне лечения аналогами соматостатина первого поколения [111–114]. Кроме того, при использовании медикаментозной терапии аналогами соматостатина в качестве первой линии лечения наблюдается значимое уменьшение объема опухоли (более, чем на 20%) у 60–70% пациентов [115, 116]. Октреотид** короткого действия может применяться дополнительно к пролонгированным формам при акромегалии для купирования головной боли [117].

Аналоги соматостатина второго поколения пролонгированного действия не зарегистрированы на территории Российской Федерации. Мультилигандный аналог соматостатина взаимодействует с четырьмя типами соматостатиновых рецепторов (CP1, CP2, CP3, CP5). У 54% пациентов с акромегалией была достигнута нормализация уровня ИФР-1 на фоне лечения аналогами соматостатина второго поколения, в 63% случаев отмечено уменьшение объема опухоли. Наиболее частым побочным эффектом явилась гипергликемия (63%) [118].

- Начинать терапию аналогами соматостатина пациентам с акромегалией **рекомендуется** в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней внутримышечно для октреотида** пролонгированного действия и 120 мг 1 раз в 28 дней глубоко подкожно для ланреотида** пролонгированного действия с контролем уровня ИФР-1 каждые 3 месяца и коррекцией дозы при необходимости [113, 119].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: Согласно данным клинических исследований, наиболее часто применяемой дозой октреотида** пролонгированного действия была 20 мг 1 раз в 28 дней, а ланреотида** пролонгированного действия — 120 мг 1 раз в 28 дней [113, 119]. Несмотря на то, что дозе октреотида** 20 мг соответствует доза ланреотида** 90 мг, применение единой стартовой дозы ланреотида** 120 мг 1 раз в 28 дней с изменением в дальнейшем частоты введения удобнее с экономической точки зрения. Длительность развития эффекта терапии аналогами соматостатина может занять от 6 до 12 месяцев [120], однако необходимо проводить оценку эффективности терапии уже через 3 месяца лечения для своевременной коррекции (Таблицы 3, 4). Классические критерии чувствительности к терапии аналогами соматостатина были предложены Colao A.M. с соавторами: полная чувствительность — достижение целевого уровня СТГ (менее 2,5 нг/мл) и ИФР-1 (согласно референсным значениям), а также уменьшение

Таблица 3. Дозирование октреотида** и ланреотида** пролонгированного действия при лечении акромегалии**Table 3.** Dose titration for octreotide** and extended-release lanreotide** in treatment of acromegaly

Этап терапии	Доза Октреотида**	Доза Ланреотида**
Начальная доза	Октреотид** пролонгированного действия 20 мг в/м 1 раз в 28 дней	Ланреотид** пролонгированного действия 120 мг п/к 1 раз в 28 дней
Увеличение дозы, если ИФР-1 индекс более 1		
Субмаксимальная доза	Октреотид** пролонгированного действия 30 мг в/м 1 раз в 28 дней	Ланреотид** пролонгированного действия 120 мг п/к 1 раз в 28 дней*
Максимальная доза	Октреотид** пролонгированного действия 40 мг* в/м 1 раз в 28 дней	Ланреотид** пролонгированного действия 120 мг п/к 1 раз в 21 день*
Уменьшение дозы, если ИФР-1 меньше нижней границы нормы ИЛИ побочные явления		
Минимальная доза	Октреотид** пролонгированного действия 10 мг в/м 1 раз в 28 дней	Ланреотид** пролонгированного действия 120 мг п/к 1 раз в 42-56 дней

Примечания: * вне инструкции по применению

Notes: * off-label

Таблица 4. Оценка эффективности и коррекция терапии аналогами соматостатина 1 поколения**Table 4.** Evaluation of first generation somatostatin analogue treatment effectiveness and correction of therapy

Время	Диагностические исследования	Критерии эффективности терапии	Алгоритм терапии и наблюдения
Начало терапии	-	-	Начальные дозы октреотида** или ланреотида**
3 месяца терапии	Контроль уровня ИФР-1	Медикаментозный контроль (индекс ИФР-1 менее/равен 1)	Продолжить терапию аналогами соматостатина в прежних дозах; контроль уровня ИФР-1 1 раз в 6 месяцев; контроль МРТ через 3 месяца, далее 1 раз в 12 месяцев
		Отсутствие ремиссии (ИФР-1 индекс более 1)	Увеличение (сохранение) дозы аналогов соматостатина до субмаксимальной
6 месяцев терапии аналогами соматостатина в субмаксимальной дозе	Контроль уровня ИФР-1, МРТ	Частичная резистентность: отсутствие нормализации ИФР-1 индекса, но снижение более, чем на 50% от исходного и/или уменьшение объема аденомы гипофиза более, чем на 20%	Возможна следующая тактика: <ul style="list-style-type: none"> увеличение дозы пролонгированной формы октреотида** до 40 мг 1 раз в 28 дней [122, 123]; укорочение интервалов между введениями для пролонгированного ланреотида** до 21 дня (офф-лейбл) [123]; переключение на другой аналог соматостатина (октреотид**/ланреотид**) [124]; комбинированная терапия с каберголином** (оптимально при ИФР-1 индексе менее 1,5) [126] комбинированная терапия с пэгвисомантом (оптимально при сохранении значительно повышенного уровня ИФР-1, наличии некомпенсированного сахарного диабета) [127]
		Полная резистентность: снижение ИФР-1 индекса менее, чем на 50% от исходного и отсутствие уменьшения объема аденомы гипофиза более, чем на 20%	Возможна следующая тактика: <ul style="list-style-type: none"> при большом объеме опухоли - нейрохирургическое лечение, в том числе повторное, даже при невозможности радикального удаления аденомы [58, 59]; лучевая терапия [128]; комбинированная терапия с пэгвисомантом** (при большом объеме опухолевой ткани) [127]; перевод на монотерапию пэгвисомантом** при отсутствии риска роста аденомы гипофиза [127].

размера опухоли более, чем на 20% при первичном лечении или стабилизация роста остаточной опухолевой ткани, если терапия аналогами соматостатина проводится после нерадикального нейрохирургического лечения. Частичная резистентность означает снижение уровня СТГ и ИФР-1 более, чем на 50%, но отсутствие нормализации и/или уменьшения размера опухоли более, чем на 20%. Полная резистентность — это отсутствие значимого снижения уровня СТГ и ИФР-1 и уменьшения размера опухоли. В первоначальном определении резистентности к аналогам соматостатина не было указания дозы препаратов (терапевтическая) и эффект лечения оценивался минимум через 12 месяцев терапии [121]. В дальнейшем критерии были пересмотрены: указана необходимость применения максимальной дозы аналогов соматостатина и сокращена длительность терапии до 6 месяцев [122].

Основные трудности в выборе тактики лечения при акромегалии возникают при частичной/полной

резистентности пациентов к терапии аналогами соматостатина. В рамках персонализированного подхода целесообразно использовать предикторы чувствительности к терапии аналогами соматостатина для выбора оптимального пути преодоления резистентности к ним [123–125]. К наиболее надежным факторам, предсказывающим низкую чувствительность к лечению аналогами соматостатина при акромегалии относят: гиперинтенсивный сигнал при T2-взвешанном изображении МРТ [126]; редкогранулированный тип соматотропиномы [76]; отсутствие или низкую иммуноэкспрессию CP2 в удаленной опухолевой ткани [127, 128] низкое соотношение экспрессии CP2 к CP5 [129] наличие герминальной мутации в гене *AIP* или низкую экспрессию белка *AIP* в опухоли [130, 131]. Более подробная информация о предикторах чувствительности и резистентности к различным методам лечения акромегалии представлена в таблице 5.

Таблица 5. Предикторы чувствительности и резистентности к медикаментозному лечению акромегалии [156]

Table 5. Predictors of response and resistance to medical treatment in acromegaly [156]

Фармакологический класс препаратов	Предикторы чувствительности	Предикторы резистентности
Аналоги соматостатина первого поколения (октреотид**, ланреотид**)	Высокий уровень экспрессии CCR 2A	Низкий уровень экспрессии CCR 2A
	Высокое соотношение CCR 2/CCR 5	Низкое соотношение CCR 2/CCR 5
	Плотногранулированные опухоли	Редкогранулированные и смешанные опухоли
	Низкий индекс Ki-67	Высокий индекс Ki-67
	Предшествующая лучевая терапия	Инвазивный рост опухоли, препятствующий возможности ее полной резекции
	-	Низкая экспрессия белка <i>AIP</i> или мутации в гене <i>AIP</i>
	-	Низкая экспрессия белка <i>Zac-1</i>
	-	Потеря экспрессии белка E-кадгерина
Аналог соматостатина второго поколения	Низкая экспрессия белка β-аррестина и высокое соотношение CCR 2/β-аррестин	Высокая экспрессия белка β-аррестина и низкое соотношение CCR 2/β-аррестин
	Гипоинтенсивный МР-сигнал на T2-взвешенных изображениях	Гиперинтенсивный МР-сигнал на T2-взвешенных изображениях
	Снижение ИФР-1 >60% от исходного уровня через 3 дня введения октреотида короткого действия 100 мкг п/к 3 р/сут	Снижение ИФР-1 <30% от исходного уровня через 3 дня введения октреотида короткого действия 100 мкг п/к 3 р/сут
Агонисты дофаминовых рецепторов	Высокая экспрессия CCR 5	Низкая экспрессия CCR 5
	Высокая экспрессия дофаминовых D2-рецепторов	Низкая экспрессия дофаминовых D2-рецепторов
Антагонист рецепторов СТГ (пэгвисомант**)	Исходный уровень ИФР-1, не превышающий верхнюю границу референсного интервала более чем в 1,5 раза	Высокий исходный уровень ИФР-1, превышающий верхнюю границу референсного интервала более чем в 1,5 раза
Предикторы, ассоциированные с лучшим ответом на лечение		
Антагонист рецепторов СТГ (пэгвисомант**)	Мужской пол, низкий ИМТ, более низкие значения ИФР-1 на момент постановки диагноза, предшествующая лучевая терапия, отсутствие нарушений углеводного обмена	

- Пациентам, получающим лечение аналогами соматостатина, **рекомендуется** регулярно контролировать показатели углеводного обмена и состояние желчного пузыря [108].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: Возможные побочные эффекты аналогов соматостатина: симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (чаще диарея, значительно реже — запоры, метеоризм и другие), гепатобилиарной системы (расширение желчных протоков, образование взвеси, камней желчного пузыря), выпадение волос, брадикардия, нарушение углеводного обмена, которые чаще всего не являются клинически значимыми и не требуют отмены препарата [132]. Аналоги соматостатина могут оказывать противоположное влияние на углеводный обмен: улучшать показатели углеводного обмена за счет снижения концентрации и эффекта СТГ и ИФР-1 и, наоборот, ухудшать/вызывать нарушения углеводного обмена за счет подавляющего влияния аналогов соматостатина на секрецию инсулина [133]. Таким образом, необходим контроль гликемии натощак, гликированного гемоглобина не реже 1 раза в 6 месяцев на фоне лечения. Аналоги соматостатина снижают сократимость желчного пузыря после еды и замедляют его опорожнение. В связи с этим примерно у 35% пациентов возникают бессимптомные камни желчного пузыря или билиарный сладж [134]. Соответственно до лечения и каждые 6 месяцев на фоне приема препарата необходимо проведение УЗИ желчного пузыря. У пациентов с непереносимостью одного из аналогов возможно эффективное и безопасное применение другого препарата из класса аналогов соматостатина.

Антагонист рецептора гормона роста

Пэгвисомант** представляет собой генно-инженерную модифицированную молекулу СТГ, которая активно и селективно взаимодействует с одной из субъединиц димеризованного рецептора СТГ и блокирует стимуляцию второй субъединицы, препятствуя, таким образом, нормальному функционированию рецептора, передаче сигнала и биологическому действию СТГ в периферических тканях. Этот препарат имеет дозировки 10, 15, 20 мг, выпускается в форме лиофилизата или лиофилизированного порошка, требует разведения и вводится подкожно 1 раз в сутки.

- При частичной/полной резистентности к аналогам соматостатина или их непереносимости в качестве второй линии медикаментозной терапии акромегалии **рекомендуется** назначение пэгвисоманта** [108, 135].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: Согласно исследованию ACROSTUDY, которое оценивало эффективность и безопасность терапии пэгвисомантом** в реальной клинической практике и включило 2221 пациента с акромегалией, получавшего лечение пэгвисомантом** в течение 9,3 лет, данный вид лечения позволил достичь нормализации уровня ИФР-1 у 75,4% пациентов [136]. В 16,5% случаев возникли нежелательные явления, наиболее частые из них: повышение печеночных ферментов (4,4%) и местная реакция в области инъекций (3,2%) [136]. Терапия пэгвисомантом** в большинстве случаев позволяет нормализовать состо-

яние углеводного обмена, что является его неоспоримым преимуществом перед другими препаратами в лечении акромегалии [137]. Пэгвисомант** может применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с аналогами соматостатина. Комбинированная терапия целесообразна при частичной резистентности к аналогам соматостатина и при большом объеме остаточной опухолевой ткани для предотвращения ее роста. Комбинированная терапия аналогами соматостатина и пэгвисомантом** обладает высокой эффективностью, позволяет нивелировать неблагоприятное влияние аналогов соматостатина на углеводный обмен, стабилизировать рост опухоли, при этом требует меньших доз [138].

- Пациентам с акромегалией для инициации терапии пэгвисомантом** **рекомендуется** однократно ввести нагрузочную дозу 40–80 мг в сутки подкожно, далее продолжать инъекции в стартовой дозе 10 или 15 мг в сутки с контролем уровня ИФР-1 через 4–6 недель и коррекцией дозы при необходимости [139].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: В исследовании ACROSTUDY стартовая доза у большинства пациентов с акромегалией в реальной клинической практике составила 10 мг в сутки (66,8%), в то время как уже через год лечения доля пациентов, получающих такую дозу, значительно уменьшилась (31,1%) [136]. Поэтому при выраженном превышении уровня ИФР-1 верхней границы референса целесообразно начинать с дозы 15 мг в сутки. Нагрузочная доза 40–80 мг при инициации лечения, указанная в инструкции, способствует более быстрому развитию эффекта лечения и обусловлена длительной абсорбцией пэгвисоманта**. Коррекция дозы пэгвисоманта** с шагом 5–10 мг проводится каждые 4–6 недель под контролем уровня ИФР-1. Максимальная доза, согласно инструкции по применению, составляет 30 мг в сутки, однако более высокие дозы (40–60 мг в сутки) успешно применялись в клинической практике «оффлейбл» у пациентов молодого возраста, с сахарным диабетом, избыточной массой тела или более высокими исходными значениями ИФР-1, так как потребность в пэгвисоманте** у данной категории пациентов выше [140].

- Пациентам, получающим лечение пэгвисомантом**, **рекомендуется** контролировать уровни печеночных ферментов и размер аденомы гипофиза до начала терапии и в ходе лечения [105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: На фоне лечения пэгвисомантом** может наблюдаться головная боль, боли в суставах, липодистрофия в местах инъекций, повышение печеночных ферментов [135, 139]. Для снижения риска возможной липодистрофии рекомендуется регулярная смена мест введения препарата. Повышение печеночных ферментов наблюдается у 4,4%, протекает обычно бессимптомно, обратимо после прекращения терапии пэгвисомантом** или снижения дозы. У некоторых пациентов после возобновления лечения пэгвисомантом** повторно могут возникать нарушения функции печени. В течение первых 6 месяцев лечения рекомендована оценка печеночных ферментов каждые 4–6 недель или при возникновении симптомов нарушения функции печени. При повышении уровня тран-

саминаз более, чем в 5 раз выше верхней границы нормы, появлении клинических признаков гепатита, повышении других лабораторных показателей печеночной функции лечение пэгвисомантом** должно быть прекращено [141]. Более подробная информация о тактике коррекции доз пэгвисоманта** при повышении печеночных ферментов представлена в инструкции. Безопасность терапии пэгвисомантом** при почечной недостаточности не известна. Почечная недостаточность является противопоказанием к инициации терапии пэгвисомантом**. Пэгвисомант** — это препарат периферического действия, он не оказывает прямого антипролиферативного эффекта на аденому гипофиза [142]. Поэтому монотерапия пэгвисомантом** не подходит пациентам с акромегалией, не получившим нейрохирургического лечения, с большим объемом остаточной опухолевой ткани после нерадикального хирургического вмешательства без предшествующей лучевой терапии, или с растущей аденомой гипофиза. Поскольку терапия пэгвисомантом** нарушает отрицательную обратную связь, регулирующую секрецию СТГ, возникло опасение, что это лечение может способствовать росту опухоли. Согласно систематическому обзору Leonart L.P с соавторами, частота роста опухоли на фоне терапии пэгвисомантом** составила 7,3% случаев [135]. Необходимо помнить, что прогрессия аденомы может быть обусловлена прекращением терапии аналогами соматостатина или естественной агрессивной природой опухоли при некомпенсированной акромегалии. Однако контроль размеров аденомы с помощью МРТ необходим до начала лечения пэгвисомантом**, через 6 месяцев после инициации терапии и затем каждые 12 месяцев на фоне лечения [143].

Агонисты дофаминовых рецепторов

Агонисты дофаминовых рецепторов — это первые лекарственные препараты, которые начали применять для лечения акромегалии еще в 70-х годах прошлого века. Эти препараты взаимодействуют со специфическими дофаминовыми рецепторами 2 типа (DР2), которые представлены на поверхности клеток здорового гипофиза и аденом различного типа секреции. Хотя у здоровых людей введение агонистов дофаминовых рецепторов вызывает повышение секреции СТГ, у некоторых пациентов с акромегалией наблюдается парадоксальное снижение его секреции. Эффективность препаратов первого поколения (неселективных агонистов дофаминовых рецепторов короткого действия) при акромегалии не превышала 10%. Современный препарат из этой группы, каберголин** обладает практически полной селективностью по отношению DР2, пролонгированным действием, более высокой эффективностью и лучшей переносимостью [144]. Однако он не занял заметного места в структуре медикаментозной терапии акромегалии, что связано в основном с отсутствием рандомизированных контролируемых исследований эффективности каберголина** при акромегалии. Кроме того, в инструкции к препарату нет такого показания, как лечение акромегалии.

- Пациентам с акромегалией и умеренным повышением уровня ИФР-1 **рекомендуется** назначение каберголина** в качестве медикаментозной монотерапии или при неэффективности аналогов соматостатина — в комбинации с ними [145].

Уровень убедительности рекомендаций 2 (уровень достоверности доказательств — В)

Комментарии: Согласно мета-анализу Sandret L. с соавторами, монотерапия каберголином** позволила достичь нормализации ИФР-1 у 34% пациентов с акромегалией, а комбинированная терапия с аналогами соматостатина — в 52% случаев. Уменьшение размера аденомы гипофиза было отмечено у трети пациентов. Средняя доза каберголина** в обоих случаях составила 2,5 мг в неделю [145], что превышает средние дозы каберголина**, применяемые при пролактин-секретирующих аденомах гипофиза. Одним из основных предикторов чувствительности к каберголину** является исходный уровень ИФР-1. Шансы достичь нормализации ИФР-1 на фоне лечения каберголином** были значительно выше (около 50%), если уровень ИФР-1 превышал верхнюю границу нормы менее, чем в 1,5 раза, чем в группе пациентов с акромегалией у которых концентрация ИФР-1 превышала норму более, чем в 1,5 раза (30%) [145]. Более поздние исследования демонстрируют более низкую эффективность каберголина** как в качестве монотерапии (21–36%) [146–149], так и в комбинации с аналогами соматостатина (30–40%) [146–149]. Существуют также небольшие наблюдения, демонстрирующие достижение ремиссии акромегалии на фоне комбинированной терапии каберголином** и пэгвисомантом** [150]. Вопрос о предиктивном значении гиперпролактинемии в лечении акромегалии каберголином** остается спорным [145]. Показано, что терапия каберголином** при акромегалии может быть эффективна и у пациентов с нормальным уровнем пролактина крови [151, 152]. Скорее всего, противоречивые данные исследований обусловлены тем, что гиперпролактинемия, которая встречается у 30–40% пациентов с акромегалией, может быть вызвана как масс-эффектом опухоли, так и смешанным характером секреции аденомы. С другой стороны, при смешанной СТГ/пролактин-секретирующей опухоли уровень пролактина крови может быть нормальным [22].

- Пациентам с акромегалией, получившим каберголин** в кумулятивной дозе более 300 мг **рекомендуется** проведение эхокардиографии для исключения поражения клапанов сердца [153, 154]

Уровень убедительности рекомендаций 3 (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: Каберголин** обычно хорошо переносится, особенно, когда недельная доза принимается в несколько приемов и препарат назначается на ночь. Необходимо информировать пациентов о возможных побочных эффектах каберголина**, таких как: нарушения функции желудочно-кишечного тракта (тошнота, боли в животе, запоры), ортостатическая гипотензия, головная боль, заложенность носа. Терапия каберголином** может вызывать брадикардию и синдром слабости синусового узла у пациентов с акромегалией, так как эти пациенты предрасположены к нарушениям ритма и проводимости сердца. Известно, что терапия каберголином** в высоких дозах у пациентов с болезнью Паркинсона может вызывать поражение клапанов сердца. У пациентов с акромегалией патология клапанного аппарата может встречаться в рамках осложнений основного заболевания. Несмотря на то, что проводимые исследования указывают на безопасность терапии каберголином** у пациентов с акромегалией [155], долгосрочных данных о влиянии каберголина на состояние

клапанов сердца при акромегалии нет, что требует динамического наблюдения у пациентов, получающих высокие дозы каберголина** или при длительной терапии [153].

ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Облучение — метод третьей линии в лечении акромегалии. Он преимущественно используется, если хирургическое и/или медикаментозное лечение неэффективно или противопоказано. Для лечения акромегалии существует два основных вида лучевой терапии: традиционная фракционная радиотерапия и стереотаксическая радиохirurgия. Традиционная фракционная радиотерапия изначально проводилась с помощью линейных ускорителей с двумя пучками излучения. Ограничением данного метода являлась невозможность точной фокусировки и возможность лучевого повреждения окружающих тканей, в связи с чем на смену данному методу пришла трехмерная конформная лучевая терапия (3DCRT). При проведении 3DCRT с помощью данных КТ или МРТ получают трехмерное изображение, используемое со специальным программным обеспечением, что позволяет подобрать оптимальное количество пучков излучения и использовать большую дозу при меньшем повреждении окружающих тканей. К стереотаксической радиохirurgии относятся гамма-нож, кибер-нож и линейный ускоритель с применением высокоэнергетических фотонов и облучение тяжёлыми частицами (например, протонотерапия). При использовании аппарата гамма-ножа голова пациента фиксируется с помощью рамы для иммобилизации, после чего проводится высокоточное излучение 201 источником излучения. Для применения кибер-ножа используется небольшой линейный ускоритель, установленный на движущемся кронштейне, позволяющий небольшой диапазон движений пациента, под который можно подстраиваться во время процедуры. Линейный ускоритель относится к стереотаксическому виду облучения, но он использует не гамма-излучение, а фотонные пучки. Преимуществом стереотаксической радиохirurgии является возможность провести процедуру одномоментно или за небольшое количество сеансов, в отличие от длительного лечения при традиционной фракционной радиотерапии.

- Пациентам с акромегалией в случаях сохранения активности заболевания после хирургического лечения, при недоступности, непереносимости или неэффективности медикаментозного лечения и нецелесообразности повторного нейрохирургического вмешательства **рекомендуется** проводить лучевую терапию [157–160].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарии: Согласно недавнему метаанализу, при облучении пациентов с акромегалией контроль роста опухоли был достигнут в 97% случаев, биохимическая ремиссия акромегалии — у 44% пациентов, гипопитуитаризм развился в 17% [161]. Сроки наступления ремиссии варьируют в зависимости от метода облучения и составляют от 1,5 до 20 лет. Облучение рассматривается как запасной метод в лечении акромегалии, так как хирургическое лечение, по сравнению с лучевой терапией, приводит к ремиссии значительно быстрее, реже приводит к гипопитуитаризму, и позволяет исследовать морфологические признаки опухоли, влияющие на выбор медикаментозной

терапии и прогноз. Медикаментозная терапия также дает более быстрый эффект, чем лучевая терапия и не приводит к развитию гипопитуитаризма. Кроме того, в нескольких исследованиях было показано, что смертность пациентов с акромегалией, перенесших лучевую терапию, выше, чем у тех пациентов, которым данный вид лечения не проводился, это влияние не зависело от достижения ремиссии акромегалии [162–167]. Необходимо учитывать, что пациенты, включенные в эти исследования, получили лучевую терапию 15–20 лет назад, технологии с тех пор были усовершенствованы и, возможно, взгляд на лучевую терапию в будущем изменится.

Показания к лучевой терапии

Лучевая терапия рекомендована пациентам, у которых нейрохирургическое вмешательство не позволило радикально удалить опухоль и имеется резистентность/непереносимость медикаментозной терапии. Также применение лучевой терапии целесообразно при неполном хирургическом удалении аденомы гипофиза вследствие труднодоступности опухолевой ткани (инвазия в окружающие структуры, включая кавернозные синусы) [168], агрессивном характере роста аденомы гипофиза (рецидивирование после хирургического удаления), особенно в сочетании с неблагоприятной гистологической картиной (индекс клеточной пролиферации Ki-67 более 3%) [169], необходимости сокращения длительности медикаментозной терапии после неэффективного нейрохирургического лечения (для уменьшения стоимости лечения, либо при плохой переносимости терапии) [58].

Противопоказания к лучевой терапии

Проведение лучевой терапии противопоказано при близком расположении аденомы к перекресту зрительных нервов (менее 3 мм для гамма-ножа и менее 6 мм для кибер-ножа), особенно при наличии дефектов полей зрения, так как после проведения лучевой терапии возникает отек, способный усугублять имеющиеся нарушения зрения [170]. При таком расположении аденомы, перед планируемым облучением целесообразно провести хирургическое лечение с целью удаления супраселлярного компонента опухоли. У пациентов с акромегалией и синдромом МакКьюна–Олбрайта лучевая терапия может вызвать злокачественные опухоли костей черепа [171]. Повторную лучевую терапию желательно проводить не ранее, чем через 5 лет после предыдущей в связи с высоким риском постлучевых некрозов, сосудистых, зрительных, неврологических и эндокринных нарушений [172].

- При выборе метода облучения при акромегалии **рекомендуется** отдавать предпочтение стереотаксической радиохirurgии, в связи с большей эффективностью и меньшим риском развития гипопитуитаризма [173]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: Эффективность применения стереотаксической радиохirurgии выше по сравнению с фракционной радиотерапией (52%, по сравнению с 36%), а частота развития гипопитуитаризма ниже: 32% при стереотаксической радиохirurgии и 51% при фракционной радиотерапии [173]. Роль длительно действующих аналогов соматостатина и в меньшей степени агонистов

дофаминовых рецепторов в качестве радиопротективных агентов во время проведения лучевой терапии до сих пор полностью не доказана, поэтому при наличии показаний возможно продолжение терапии данными препаратами в процессе облучения [174, 175]

- Всем пациентам с акромегалией после лучевой терапии **рекомендуется** регулярное обследование для оценки достижения ремиссии заболевания и исключения развития гипопитуитаризма [176]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: Развитие как ремиссии акромегалии, так и гипопитуитаризма после лучевой терапии может быть отсрочено [161], поэтому необходимо информировать пациентов о возможных симптомах надпочечниковой недостаточности, гипотиреоза, гипогонадизма и проводить лабораторное исследование для исключения этих осложнений 1 раз в 6 месяцев в постлучевом периоде (см. Таблица 2) [95]. Кроме того, при достижении биохимической ремиссии акромегалии после облучения на фоне медикаментозной терапии, если ранее отмечалась резистентность к проводимой терапии, или при выраженном снижении уровня ИФР-1 даже в пределах референсных значений необходим более частый контроль уровня ИФР-1 (1 раз в 3 месяца) для своевременного уменьшения объема консервативной терапии.

Клинические рекомендации касаются только самых общих, часто встречающихся методов ведения пациентов с акромегалией и не могут охватить все возможные ситуации. При сложных диагностических случаях, необходимости ведения коморбидных пациентов, резистентности пациента к проводимому лечению, акромегалии в детском возрасте, для применения персонализированного подхода показана госпитализация пациента в Федеральные центры, имеющие большой опыт ведения пациентов с акромегалией [68].

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Одним из частых осложнений акромегалии, которое значительно ухудшает качество жизни, является поражение опорно-двигательного аппарата и челюстно-лицевого скелета. Распространенность артропатий при акромегалии, даже при достижении ремиссии заболевания, выше, чем в общей популяции. У большинства пациентов есть жалобы на боли в суставах, почти у всех наблюдаются рентгенологические признаки остеоартрита [97]. Кроме того, акромегалия приводит к изменениям как силы периферических мышц, так и выносливости, наблюдается снижение мышечной силы, несмотря на выраженную мышечную гипертрофию.

Такие проявления акромегалии как прогнатизм и диастема приводят к нарушению прикуса, сложностям в пережевывании пищи, вторичным поражениям височно-нижнечелюстного сустава и ранней потере зубов [177].

Реабилитация пациентов с акромегалией должна быть основана на общеизвестных принципах: раннее начало, непрерывность, последовательность, комплексность, а также индивидуальный подход в проведении лечебных мероприятий.

- Пациентам с акромегалией, жалующимся на боли в позвоночнике, нарушение походки и равновесия или поражение коленных, тазобедренных суставов, **рекомендована** консультация врача по лечебной физкультуре для определения интенсивности и объема реабилитационных мероприятий [98, 178–180].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: Пациентам с акромегалией и поражением коленных суставов полезны регулярные физические упражнения не менее 3-х раз в неделю для укрепления силы четырехглавой мышцы бедра и увеличения объема движений, аэробные нагрузки [179]. При поражении тазобедренных суставов также требуется выполнение лечебной физкультуры, особенно силовых упражнений. Регулярные физические упражнения и социальная адаптация не только улучшают самочувствие пациента с акромегалией, снижают интенсивность боли, но и положительно воздействуют на самовосприятие и эмоциональный фон [98]. При болях и/или деформациях суставов стоп рекомендуется использовать ортопедические стельки и ортопедическую обувь. Пациентам с жалобами на боли в позвоночнике, нарушения походки и равновесия или с длительным анамнезом заболевания рекомендованы упражнения для коррекции осанки и постурального тонуса [181, 182]. Для укрепления мышц спины пациентам может проводиться физиотерапия [183]. Ортезы улучшают качество жизни, осанку и предотвращают увеличение угла кифоза [184]. При остеопорозе у пациентов с акромегалией возможна реабилитация согласно клиническим рекомендациям по остеопорозу. Выбор вида ортопедического корсета зависит от степени деформации позвоночника и проводится в индивидуальном порядке.

- Пациентам с акромегалией, жалующимся на боли в области височно-нижнечелюстного сустава в покое или при жевании, а также имеющим прогнатизм, диастему и ограничение открывания рта, **рекомендован** прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога-ортопеда или прием (осмотр, консультация) врача-челюстно-лицевого хирурга для определения объема реабилитационных мероприятий [177, 185]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: Симптомы челюстно-лицевых осложнений возникают у значительного числа пациентов с акромегалией и часто требуют обращения к стоматологам. Лечение включает ортодонтическую помощь с установкой сложных ортодонтических несъемных конструкций (аппаратов) для коррекции положения зубов при нарушениях прикуса и неровности зубного ряда, а также хирургическую коррекцию размеров и положения нижней челюсти. Лечение целесообразно проводить после достижения ремиссии акромегалии [186–188].

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

Первичной профилактики для акромегалии не разработано. Вторичная профилактика заключается в предотвращении рецидива заболевания, чему способствует максимально радикальное удаление аденомы гипофиза и пожизненное ежегодное наблюдение за пациентом.

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

АМБУЛАТОРНЫЙ ЭТАП ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ:

- проведение лабораторного обследования с определением гормональных показателей в крови (СТГ, ИФР-1, СТГ в ходе ПГПТ, пролактин, ТТГ, свТ4, ФСГ, ЛГ, эстрадиол, тестостерон, кортизол, гликированный гемоглобин, биохимический общетерапевтический анализ крови, кальций общий, альбумин, клинический анализ крови) при доступности на амбулаторном этапе;
- проведение МРТ головного мозга с контрастным усилением при доступности на амбулаторном этапе;
- консультации смежных специалистов по показаниям;
- назначение и коррекция медикаментозной терапии при выборе консервативной тактики ведения;
- послеоперационная реабилитация.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПЛАНОВОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В МЕДИЦИНСКУЮ ОРГАНИЗАЦИЮ:

- необходимость проведения лабораторного обследования при недоступности на амбулаторном этапе;
- необходимость проведения МРТ головного мозга при недоступности на амбулаторном этапе или при необходимости проведения МРТ с седацией;
- необходимость проведения комплексного обследования в сложных диагностических случаях;

- необходимость проведения комплексного обследования для решения вопроса об оптимальной лечебной тактике;
- необходимость проведения нейрохирургического лечения в высокоспециализированном стационаре;
- необходимость проведения комплексного лабораторно-инструментального обследования для оценки эффективности проводимого лечения.

ПОКАЗАНИЯ К ВЫПИСКЕ ПАЦИЕНТА ИЗ СТАЦИОНАРА:

- стойкое улучшение состояния, когда пациент может без ущерба для здоровья продолжить лечение в амбулаторно-поликлиническом учреждении или домашних условиях, или стабильное состояние пациента с последующей плановой госпитализацией в хирургическое отделение для оперативного лечения;
 - при необходимости перевода пациента в другую организацию здравоохранения;
 - грубое нарушение пациентом госпитального режима;
 - по письменному требованию пациента либо его законного представителя, если выписка не угрожает жизни и не представляет опасности для окружающих. В этом случае выписка из стационара может быть произведена только с разрешения главного врача больницы или его заместителя по лечебной работе.
- Критерии качества оказания медицинской помощи при акромегалии представлены в таблице 6.

Таблица 6. Критерии оценки качества медицинской помощи
Table 6. Criteria for medical care quality assessment

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Выполнено исследование инсулиноподобного ростового фактора 1 в крови	Да/нет
2	При уровне инсулиноподобного ростового фактора 1 в крови менее, чем в 1,5 раза превышающем верхнюю границу нормы, и отсутствии явных клинических проявлений акромегалии, выполнено исследование соматотропного гормона в ходе перорального глюкозо-толерантного теста	Да/нет
3	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга с внутривенным контрастированием	Да/нет
4	Исследован уровень глюкозы крови и HbA1c	Да/нет
5	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический	Да/нет
6	Выполнен анализ крови на кальций общий, альбумин	Да/нет
7	Выполнено лабораторное исследование для исключения/подтверждения гипопитуитаризма	Да/нет
8	Проведена трансфеноидальная аденомэктомия	Да/нет
9	Проведено иммуногистохимическое исследование удаленной опухолевой ткани	Да/нет
10	Назначено лечение при подтверждении/сохранении активной стадии акромегалии	Да/нет
11	Скорректировано лечение при отсутствии эффекта от проводимой терапии через 6 месяцев от начала лечения	Да/нет
12	Достигнут контроль акромегалии (ИФР-1 индекс менее 1)	Да/нет

ОСЛОЖНЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ

Избыточная секреция СТГ и ИФР-1 при акромегалии пагубно влияет на различные органы и системы и обуславливает многообразие клинических проявлений и осложнений заболевания. При ведении пациентов с акромегалией осложнениям необходимо уделять особое внимание по нескольким причинам: именно осложнения могут существенно сокращать продолжительность жизни и снижать ее качество, осложнения могут влиять на выбор оптимального метода лечения. Несмотря на то, что часто изменения при акромегалии необратимы, своевременная диагностика и адекватное лечение акромегалии в некоторых случаях все же позволяют предотвратить осложнения, замедлить их прогрессирование и даже подвергнуть обратному развитию.

Нарушения углеводного обмена — это самое частое метаболическое осложнение акромегалии, которое является у 12–37% пациентов [14, 48] и является важным предиктором повышенной смертности [189]. Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и повышенный глюконеогенез — ключевые звенья патогенеза нарушений углеводного обмена при акромегалии [133]. С целью диагностики определяют уровень глюкозы в крови натощак, гликированный гемоглобин (HbA1c), проводят ПГТТ. В случае подтверждения нарушений углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак) и сахарного диабета первой линией терапии признается метформин. При недостижении целевых показателей гликемического контроля возможна интенсификация терапии с присоединением агонистов глюкагоноподобного пептида 1 и ингибиторов дипептидилпептидазы 4, инсулинотерапии. Использование ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера, согласно некоторым наблюдениям, следует избегать в связи с повышенным риском кетоацидоза у пациентов с акромегалией [133, 190]. Терапия аналогами соматостатина может оказывать противоположное действие на углеводный обмен при акромегалии: за счет подавления избыточной секреции СТГ и ИФР-1 приводит к улучшению углеводного обмена или за счет снижения выброса инсулина вызывать нарушения углеводного обмена (особенно применение аналогов соматостатина второго поколения [191]. Лечение пэгвисомантом** улучшает все показатели углеводного обмена: снижает уровни глюкозы в плазме и гликированного гемоглобина, улучшает чувствительность тканей к инсулину, снижает потребность в сахароснижающих препаратах [192]

Распространенность **нарушений липидного обмена** при акромегалии не превышает общепопуляционную. Диагностика включает в себя определение уровней общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови. Алгоритм лечения предполагает модификацию образа жизни, назначение статинов (возможно, в комбинации с эзетимибом), фибратов и ингибиторов синтеза белка PCSK9 для достижения целевых показателей липидного спектра крови [193].

Артериальная гипертензия встречается примерно у 35% пациентов с акромегалией и играет ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений, что подчеркивает необходимость ее выявления и медикаментозного контроля [194]. Подходы к ведению пациентов с акромегалией, имеющих артериальную гипертен-

зию, аналогичны таковым в общей популяции. Терапия включает в себя назначение ингибиторов АПФ, препаратов группы сартанов, блокаторов кальциевых каналов, бета-адреноблокаторов, агонистов I1-имидазолиновых рецепторов [195].

Акромегалическая кардиомиопатия — специфическое поражение сердца, обусловленное длительной гиперпродукцией СТГ и ИФР-1. Данное осложнение характеризуется кардиомегалией, бивентрикулярной гипертрофией миокарда, фиброзом и дегенерацией кардиомиоцитов [196]. При тяжелом течении акромегалической кардиомиопатии приводит к развитию сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса. Основным диагностическим тестом является эхокардиография. Важнейший фактор положительного прогноза в лечении акромегалической кардиомиопатии — ремиссия основного заболевания, при невозможности ее достижения показано применение медикаментозной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями. Однако медикаментозная терапия аналогами соматостатина и пэгвисомантом** позволяет достичь улучшения показателей сердечно-сосудистой системы даже при отсутствии нормализации гормональных показателей [197].

Нарушения ритма и проводимости сердца встречаются у 7–40% пациентов с акромегалией и являются основной причиной внезапной смерти пациентов с акромегалией [198]. Развитие аритмий связано с прогрессированием фиброза миокарда, что обуславливает его электрическую неоднородность и нестабильность. Для диагностики рекомендуется выполнение суточного мониторирования электрокардиографии, а также динамический мониторинг показателей до и после инициации медикаментозной терапии акромегалии, так как применение аналогов соматостатина и каберголина** могут повышать частоту нарушений ритма при акромегалии.

Апноэ сна встречается у 80% пациентов с акромегалией [199]. Алгоритм диагностики включает в себя сбор анамнеза с расспросом супруга/партнера об особенностях сна пациента, использование специализированных опросников, таких как шкала Эпворта, Питтсбургский индекс качества сна, а также проведение полисомнографии [200]. Значительный вклад в разрешение дыхательных нарушений вносит достижение ремиссии основного заболевания, в случае сохранения обструктивного апноэ, показано проведение искусственной вентиляции лёгких постоянным положительным давлением методом CPAP (Constant Positive Airway Pressure) [201].

Гипопитуитаризм при акромегалии может быть обусловлен масс-эффектом соматотропиномы и/или сопутствующей гиперпролактинемией [202, 203], проведенным нейрохирургическим лечением и облучением. Диагностика предполагает исследование уровней ЛГ, ФСГ, эстрадиола у женщин с нарушениями менструального цикла, тестостерона у мужчин, свободных фракций Т4, утреннего кортизола в крови, пролактина, оценку осмоляльности крови и мочи с контролем баланса потребления и выделения жидкости в сутки, при необходимости — проведение пробы с водной депривацией. Лечение заключается в медикаментозном восполнении выявленного гормонального дефицита [95].

Злокачественные новообразования при акромегалии выходят на первое место в структуре смертности. В случае акромегалии встречаемость рака толстой кишки и щитовидной железы выше по сравнению с общей популяцией [204]. При этом не все исследователи подтверждают ассоциацию между акромегалией и уровнем смертности от рака толстой кишки [205]. Несмотря на это, тактика ведения пациентов с акромегалией включает в себя проведение колоноскопии, учитывая известный ростостимулирующий эффект СТГ и ИФР-1 [206, 207]. В отношении патологии щитовидной железы при акромегалии рутинный скрининг рака не показан, однако в случае выявления факторов риска и/или узловых образований щитовидной железы рекомендуется проведение УЗ-исследования, оценка уровня кальцитонина в сыворотке крови, выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии (по показаниям) [208, 209].

Остеопороз и низкотравматические переломы встречаются при акромегалии чаще, чем в популяции, в том числе и в молодом возрасте. Повышенное содержание СТГ и ИФР-1 в сыворотке крови пациентов с акромегалией вызывает ускорение костного метаболизма с нарушением архитектоники кортикальной и трабекулярной структуры костной ткани [210, 211]. Для оценки ее минеральной плотности показано проведение рентгеновской денситометрии, для исключения компрессионных переломов — рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции. При выявлении остеопороза рекомендуется назначение антирезорбтивной терапии на фоне коррекции гипопаратиреоза, являющегося независимым фактором риска переломов [212].

Остеоартриты при акромегалии возникают вследствие специфического поражения суставов избытком СТГ и ИФР-1, заключающегося в гипертрофии хрящей и формировании остеофитов [213, 214]. Наиболее точным методом диагностики артропатии является МРТ, но на первых этапах достаточно проведения рентгенографии пораженного сустава. Главной составляющей лечения является достижение ремиссии акромегалии, также показано проведение комплексных реабилитационных мероприятий: физиотерапии, системной и/или внутрисуставной противовоспалительной и анальгетической терапии, при наличии показаний — выполнение корригирующих хирургических вмешательств после достижения ремиссии основного заболевания [215, 216].

Орофациальные дисфункции при акромегалии проявляются при запоздалой диагностике изменением прикуса, прогнатизмом, диастемой, асимметрией лица, патологией височно-челюстных суставов, нарушением речи, что снижает качество жизни пациентов. Эти осложнения обусловлены разрастанием мягких тканей, костей и хрящей. К сожалению, изменения костной и хрящевой ткани при акромегалии необратимы и могут требовать корректирующего хирургического лечения, которое проводится только после достижения биохимической ремиссии основного заболевания [57, 217].

Депрессивные расстройства при акромегалии возникают с большей частотой по сравнению с общей популяцией, выражаются тревожностью, сниженной самооценкой, депрессией, эмоциональной лабильностью и являются одним из факторов, снижающих качество

жизни [218]. Учитывая наибольший вклад клинических проявлений акромегалии и ассоциированного с ними снижения качества жизни в возникновение депрессивных расстройств, лечебные мероприятия должны быть направлены на достижение ремиссии основного заболевания и нивелирование его осложнений [219].

Алгоритм наблюдения пациентов с акромегалией с фокусом на осложнения представлен в таблице 7.

- **Рекомендуется** мультидисциплинарный подход в лечении осложнений акромегалии [58].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарий: Доступность различных методов лечения акромегалии, а также разнообразие хронических осложнений обуславливают необходимость мультидисциплинарного подхода в ведении пациентов с акромегалией, включающего активное участие врачей смежных специальностей [58].

АКРОМЕГАЛИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТОК С АКРОМЕГАЛИЕЙ К БЕРЕМЕННОСТИ

Акромегалия приводит к развитию бесплодия за счет следующих механизмов: гипопитуитаризм, гиперпролактинемия на фоне смешанной секреции опухоли или сдавления ножки гипофиза и прямые негативные эффекты ИФР-1 и СТГ на регуляцию и функционирование оси гипоталамус-гипофиз-яичники [202]. Беременность у пациенток с акромегалией может повышать риски роста опухоли, развития артериальной гипертензии, гестационного сахарного диабета или ухудшать имеющиеся осложнения.

- Пациенткам с впервые выявленной акромегалией, планирующим беременность, **рекомендуется** хирургическое лечение в качестве метода первого выбора [220].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: При отсутствии ремиссии акромегалии после хирургического лечения или на фоне медикаментозной терапии, умеренно повышенном уровне ИФР-1, без осложнений, при регулярном менструальном цикле возможно планирование беременности с проведением дальнейшего лечения акромегалии после родоразрешения. Беременность в большинстве случаев не способствует прогрессии роста опухоли, также при гестации не наблюдается значимого повышения уровня ИФР-1 или ухудшения клинической симптоматики заболевания вследствие развития резистентности клеток печени к СТГ в условиях высокой гиперэстрогении [221–224].

- Беременным женщинам с акромегалией **не рекомендуется** измерять уровни ИФР-1 и СТГ с целью оценки функциональной активности аденомы гипофиза в период гестации [3, 221–228].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: В период беременности в первом триместре наблюдается снижение уровня ИФР-1 вследствие резистентности к СТГ, при этом во втором и третьем триместре может наблюдаться его повышение на фоне секреции плацентарного гормона роста, имеющего перекрестную

Таблица 7. Алгоритм наблюдения пациентов с акромегалией

Table 7. Management algorithm for patients with acromegaly

Метод диагностики	Частота применения	Комментарии
Активность акромегалии		
Исследование уровня ИФР-1	1 раз в 1,5 месяца	При подборе медикаментозной терапии пэгвисомантом** до нормализации уровня ИФР-1
	1 раз в 3 месяца	После нейрохирургического лечения или при подборе медикаментозной терапии аналогами соматостатина до нормализации уровня ИФР-1; в ожидании эффекта лучевой терапии
	1 раз в 6 месяцев	На фоне медикаментозной терапии при стойкой нормализации уровня ИФР-1
	1 раз в 12 месяцев	В случае радикального хирургического или лучевого лечения
МРТ гипофиза	1 раз в 6 месяцев	При отсутствии ремиссии после нейрохирургического лечения и при инициации медикаментозной терапии
	1 раз в 12 месяцев	При наблюдении на фоне медикаментозной терапии и наличии остаточной опухолевой ткани, после лучевой терапии
Сердечно-сосудистые осложнения		
Измерение АД	При каждом визите к врачу	
ЭКГ	При установлении диагноза акромегалии, затем 1 раз в 12 месяцев	
Суточное мониторирование ЭКГ	При установлении диагноза акромегалии	Если длительность заболевания более 5 лет
	1 раз в 6-12 месяцев	При выявлении изменений
Эхокардиография	При установлении диагноза акромегалии	Если длительность заболевания более 5 лет
	1 раз в 6-12 месяцев	При выявлении изменений
Эндокринные и метаболические осложнения		
Показатели углеводного обмена	Глюкоза крови натощак, HbA1c — 1 раз в 12 месяцев	При нормальном углеводном обмене
	Глюкоза крови натощак, HbA1c — каждые 6 месяцев	При нарушенном углеводном обмене, на фоне терапии аналогами соматостатина
Показатели липидного обмена	Общий холестерин, триглицериды, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП 1 раз в 12 месяцев	При нормальном липидном обмене
	Общий холестерин, триглицериды, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП 1 раз в 6 месяцев	При нарушенном липидном обмене
Опросники апноэ (шкала Эпворта, Питтсбургский индекс качества сна), полисомнография	При установлении диагноза акромегалии, затем 1 раз в 12 месяцев	Дополнительно — в рамках предоперационной подготовки, полисомнография — при показаниях

Продолжение таблицы 7

Метод диагностики	Частота применения	Комментарии
Анализ крови на пролактин, ФСГ, ЛГ, эстрадиол (у женщин при нарушении менструального цикла), тестостерон (у мужчин)	При установлении диагноза акромегалии	
	1 раз в 6 месяцев	При выявлении нарушений
	Через 3, 6 и 12 месяцев или при появлении симптомов	После нейрохирургического лечения
	1 раз в 6 месяцев или при появлении симптомов	После лучевой терапии
Анализ крови на свТ4	1 раз в 6 месяцев	При наличии аденомы гипофиза размером более 8 мм
	Через 3, 6 и 12 месяцев	После нейрохирургического лечения
	1 раз в 6 месяцев	После лучевой терапии
Анализ крови на кортизол с 7 до 9 утра	1 раз в 6 месяцев	При наличии аденомы гипофиза размером более 8 мм
	Через 3, 6 и 12 месяцев или при появлении симптомов	После нейрохирургического лечения
	1 раз в 6 месяцев или при появлении симптомов	После лучевой терапии
Пальпация щитовидной железы	При каждом визите	При увеличении щитовидной железы, пальпируемых узловых образованиях или выявленных ранее по УЗИ узловых образованиях щитовидной железы — УЗИ щитовидной железы, анализ крови на кальцитонин, ТТГ
Осложнения со стороны костной системы		
Рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции; рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости	1 раз в 2 года	При наличии факторов риска переломов
	1 раз в 12 месяцев	При наличии остеопороза, переломов позвонков, отсутствии заместительной терапии гипогонадизма, отсутствии ремиссии акромегалии
Онконастороженность		
УЗИ щитовидной железы, контроль уровня ТТГ и свТ4 крови	1 раз в год	При увеличении щитовидной железы или узловых образованиях
Колоноскопия	При установлении диагноза акромегалии	Возраст старше 40 лет
	1 раз в 10 лет	Возраст старше 40 лет
	1 раз в 12 месяцев	При выявлении изменений на колоноскопии
	1 раз в 5 лет	При сохранении активной стадии акромегалии или отягощенном наследственном анамнезе по раку толстой кишки
Оценка качества жизни		
Опросник качества жизни AcroQoL	1 раз в 12 месяцев	

реакцию с материнским СТГ при использовании большинства лабораторных наборов. В условиях вариабельности секреторной активности плаценты и индивидуальных особенностей гормональной гестационной трансформации измерение ИФР-1, СТГ не является критерием оценки морфофункциональной активности опухоли. Рекомендована лабораторно-инструментальная оценка акромегалии после родоразрешения [222–224, 227].

- Беременным женщинам с акромегалией при подозрении на рост аденомы гипофиза **рекомендуется** проведение МРТ головного мозга без контрастирования [229–231].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарий: Клиническими проявлениями роста опухоли гипофиза являются головная боль, нарушения полей зрения, очаговая неврологическая симптоматика. С целью динамического контроля беременным женщинам с акромегалией показано наблюдение врача-акушера-гинеколога, врача-эндокринолога и врача-офтальмолога. Беременным с акромегалией показано клиническое обследование, включающее в себя сбор жалоб, осмотр врача-эндокринолога и врача-офтальмолога с проведением периметрии 1 раз в триместр.

- При подтверждении факта наступления беременности **рекомендуется** отменить медикаментозную терапию акромегалии [232].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: Согласно литературным данным, не выявлено повышения частоты пороков развития плода на фоне лечения аналогами соматостатина и каберголином** при отмене терапии до или в течение первого триместра беременности. Данные по применению пэгвисоманта** во время беременности малочисленны и также не содержат негативных последствий в отношении исходов гестации.

- Беременным с акромегалией при выявлении роста аденомы гипофиза по данным МРТ головного мозга и прогрессировании клинических симптомов акромегалии **рекомендуется** возобновить терапию аналогами соматостатина во время беременности [222, 233–236].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Беременным с акромегалией при прогрессивном снижении зрения и отсутствии эффекта от медикаментозной терапии **рекомендуется** проведение трансфеноидальной аденомэктомии во втором триместре беременности [237, 238].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С АКРОМЕГАЛИЕЙ ПОСЛЕ РОДРАЗРЕШЕНИЯ

- Пациенткам с акромегалией при отсутствии клинических признаков роста аденомы во время беременности грудное вскармливание **не противопоказано** [222, 227, 232, 239].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: В литературе отсутствуют данные, указывающие на прогрессирование аденомы во время грудного вскармливания.

- Пациенткам с акромегалией в период грудного вскармливания **не рекомендована** медикаментозная терапия аналогами соматостатина и пэгвисомантом** [222, 227, 232, 239].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов.

Дедов И.И. — главный редактор журнала «Ожирение и метаболизм». Мельниченко Г.А. — заместитель главного редактора журнала «Ожирение и метаболизм». Дзеранова Л.К. — заведующий редакцией журнала «Ожирение и метаболизм». Мокрышева Н.Г., Трошина Е.А., Пигарова Е.А. — члены редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм». Анциферов М.Б., Марова Е.И. — члены редакционного совета журнала «Ожирение и метаболизм».

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

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

Должность медицинского работника — врач-эндокринолог (медицинская специальность — эндокринология);

Должность медицинского работника — врач-нейрохирург (медицинская специальность — нейрохирургия);

Должность медицинского работника — врач-терапевт, врач-терапевт участковый (медицинская специальность — терапия);

Должность медицинского работника — врач общей практики (семейный врач) (медицинская специальность — общая врачебная практика (семейная медицина)).

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)
Table 1. Evidence level assessment scale for diagnostic methods (diagnostic interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 2. Evidence level assessment scale for prevention, treatment and rehabilitation (preventative, treatment and rehabilitative interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 3. Confidence level assessment scale for prevention, treatment and rehabilitation (preventative, treatment and rehabilitative interventions)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

ПОРЯДОК ОБНОВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Colao A, Grasso LFS, Giustina A, et al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1). doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0071-6>
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Акромегалия: Патогенез, Клиника, Диагностика, Дифференциальная Диагностика, Методы Лечения. Пособие Для Врачей.* — М.; 2012. [Dedov II, Mel'nichenko GA. *Akromegaliya: Patogenez, Klinika, Diagnostika, Differentsial'naya Diagnostika, Metody Lecheniya. Posobie Dlya Vrachey*. Moscow; 2012. (In Russ).]
- Katznelson L, Laws ER, Melmed S, et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933-3951. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2014-2700>
- Пронин В.С., Молитвослова Н.Н. *Акромегалия. Этиология, Патогенез, Клиника, Диагностика, Лечение.* / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.; 2009. [Pronin VS, Molitvoslova NN. *Akromegaliya. Etiologiya, Patogenez, Klinika, Diagnostika, Lechenie.* / Ed by Dedov II, Mel'nichenko GA. Moscow; 2009 (In Russ).]
- Cuevas-Ramos D, Carmichael JD, Cooper O, et al. A structural and functional acromegaly classification. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):122-131. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2468>
- Crisafulli S, Luxi N, Sultana J, et al. Global epidemiology of acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(2):251-263. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0216>
- Белая Ж.Е., Голоунина О.О., Рожинская Л.Я., и др. Эпидемиология, клинические проявления и эффективность различных методов лечения акромегалии по данным единого российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы. *Проблемы Эндокринологии*. 2020;66(1):93-103. [Belaya ZhE, Golounina OO, Rozhinskaya LY, et al. Epidemiology, clinical manifestations and efficiency of different methods of treatment of acromegaly according to the United Russian Registry of Patients with Pituitary Tumors. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):93-103. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/PROBL10333>
- Schneider HJ, Sievers C, Saller B, Wittchen HU, Stalla GK. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(3):432-435. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1365-2265.2008.03221.X>
- Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1):4-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0754-x>
- Esposito D, Ragnarsson O, Granfeldt D, Marlow T, Johannsson G, Olsson DS. Decreasing mortality and changes in treatment patterns in patients with acromegaly from a nationwide study. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(5):459-469. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0015>
- Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. The genetic background of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):10. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0789-7>
- Аденомы Гипофиза: Клиника, Диагностика, Лечение. / под ред. Кадашева Б.А. — М.: Издательство Триада; 2007. [Adenomy Gipofiga: Klinika, Diagnostika, Lechenie. / Ed by Kadashev BA. M.: Triada; 2007. (In Russ).]
- Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2022 Mar;33(1):6-26. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09703-7>
- Petrossians P, Daly AF, Natchev E, et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. Published online 2017. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0253>
- Fleseriu M, Barkan A, del Pilar Schneider M, et al. Prevalence of comorbidities and concomitant medication use in acromegaly: analysis of real-world data from the United States. *Pituitary*. 2022;25(2):296-307. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-021-01198-5>
- Esposito D, Ragnarsson O, Johannsson G, Olsson DS. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(6):523-531. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0019>
- Пронин В.С., Гитель Е.П., Васильева И.В., и др. Прогностические факторы эффективности медикаментозного лечения акромегалии. *Врач*. 2010;2:39-43. [Pronin VS, Gitel' EP, Vasil'eva IV, et al. Prognosticheskie faktory effektivnosti medikamentoznogo lecheniya akromegalii. *Vrach*. 2010;2:39-43. (In Russ).]
- Rosario PW, Calsolari MR. Screening for acromegaly by application of a simple questionnaire evaluating the enlargement of extremities in adult patients seen at primary health care units. *Pituitary*. 2012;15(2):179-183. doi: <https://doi.org/10.1007/S11102-011-0302-7/FIGURES/2>
- Prencipe N, Floriani I, Guaraldi F, et al. ACROSCORE: a new and simple tool for the diagnosis of acromegaly, a rare and underdiagnosed disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(3):380-385. doi: <https://doi.org/10.1111/CEN.12959>
- Анциферов М.Б., Пронин В.С., Алексеева Т.М., Ионова О.А., Мартынова Е.Ю., Потешкин Ю.Е., Чуброва Н.А. ЖКЮ. Селективный скрининг пациентов с ассоциированными соматическими заболеваниями как метод раннего выявления акромегалии. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(1):20-30. [Antsiferov MB, Pronin VS, Alekseeva TM, et al. Selective screening of patients with associated somatic diseases as a method of early detection of acromegaly. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(1):20-30. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12699>
- Sakharova AA, Dimaraki EV, Chandler WF, Barkan AL. Clinically silent somatotropinomas may be biochemically active. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):2117-2121. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2004-0875>
- Wang M, Mou C, Jiang M, et al. The characteristics of acromegalic patients with hyperprolactinemia and the differences in patients with merely GH-secreting adenomas: clinical analysis of 279 cases. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(5):797-802. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-1119>
- Guo X, Zhang R, Zhang D, et al. Hyperprolactinemia and Hypopituitarism in Acromegaly and Effect of Pituitary Surgery: Long-Term Follow-up on 529 Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:1979. doi: <https://doi.org/10.3389/FENDO.2021.807054/BIBTEX>
- Dehghani M, Davoodi Z, Bidari F, et al. Association of different pathologic subtypes of growth hormone producing pituitary adenoma and remission in acromegaly patients: a retrospective cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1). doi: <https://doi.org/10.1186/S12902-021-00850-2>
- Hannah-Shmouni F, Trivellin G, Stratakis CA. Genetics of gigantism and acromegaly. *Growth Hormone and IGF Research*. 2016;30-31:37-41. doi: <https://doi.org/10.1016/J.GHIR.2016.08.002>
- Parolin M, Dassie F, Martini C, et al. Preclinical markers of atherosclerosis in acromegaly: a systematic review and meta-analysis. 2018;21:653-662. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0911-5>
- Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, et al. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(4):470-476. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1365-2265.2005.02370.X>
- Berg C, Petersenn S, Lahner H, et al. Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(8):3648-3656. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2009-2570>
- Barkan AL, Beitins IZ, Kelch RP. Plasma insulin-like growth factor-I/ somatomedin-C in acromegaly: correlation with the degree of growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(1):69-73. doi: <https://doi.org/10.1210/JCEM-67-1-69>
- Faje AT, Barkan AL. Basal, but not pulsatile, growth hormone secretion determines the ambient circulating levels of insulin-like growth factor-I. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2486-2491. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2009-2634>
- Weber MM, Auernhammer CJ, Lee PDK, Engelhardt D, Zachoval R. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in adult patients with severe liver disease before and after orthotopic liver transplantation. *Horm Res*. 2002;57(3-4):105-112. doi: <https://doi.org/10.1159/000057960>
- Clayton KL, Holly JMP, Carlsson LMS, et al. Loss of the normal relationships between growth hormone, growth hormone-binding protein and insulin-like growth factor-I in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41(4):517-524. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1365-2265.1994.TB02584.X>

33. Caregaro L, Favaro A, Santonastaso P, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), a nutritional marker in patients with eating disorders. *Clin Nutr.* 2001;20(3):251-257. doi: <https://doi.org/10.1054/CLNU.2001.0397>
34. Bidlingmaier M, Friedrich N, Emeny RT, et al. Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (igf-I) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1712-1721. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2013-3059>
35. Freda PU, Nuruzzaman AT, Reyes CM, Sundeen RE, Post KD. Significance of "Abnormal" Nadir Growth Hormone Levels after Oral Glucose in Postoperative Patients with Acromegaly in Remission with Normal Insulin-Like Growth Factor-I Levels. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2004;89(2):495-500. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031316>
36. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(4):243-248. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.21>
37. Barth JH, Sibley PEC. Standardization of the IMMULITE systems growth hormone assay with the recombinant IS 98/574. *Ann Clin Biochem.* 2008;45(Pt 6):598-600. doi: <https://doi.org/10.1258/ACB.2008.008074>
38. de Pablos-Velasco P, Venegas EM, Álvarez Escolá C, et al. Diagnosis, treatment and follow-up of patients with acromegaly in a clinical practice setting in Spain: the ACROPAXIS program Delphi survey. *Pituitary.* 2020;23(2). doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01012-3>
39. Hage M, Kamenický P, Chanson P. Growth Hormone Response to Oral Glucose Load: From Normal to Pathological Conditions. *Neuroendocrinology.* 2019;108(3):244-255. doi: <https://doi.org/10.1159/000497214>
40. Butz LB, Sullivan SE, Chandler WF, Barkan AL. "Micromegaly": an update on the prevalence of acromegaly with apparently normal GH secretion in the modern era. *Pituitary.* 2016;19(6):547-551. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0735-0>
41. Prank K, Kloppstech M, Nowlan SJ, Sejnowski TJ, Brabant G. Random Secretion of Growth Hormone in Humans. *Phys Rev Lett.* 1996;77(9):1909-1911. doi: <https://doi.org/10.1103/PHYSREVLETT.77.1909>
42. Dimaraki E V., Jaffe CA, Demott-Friberg R, Chandler WF, Barkan AL. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3537-3542. doi: <https://doi.org/10.1210/JCEM.87.8.8658>
43. Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem.* 2011;57(4):555-559. doi: <https://doi.org/10.1373/CLINCHEM.2010.150631>
44. Famini P, Maya MM, Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1633-1641. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2011-0168>
45. Stein AL, Levenick MN, Kletsky OA. Computed tomography versus magnetic resonance imaging for the evaluation of suspected pituitary adenomas. *Obstetrics and gynecology.* 1989;73(6):996-999. doi: <https://doi.org/10.1097/00006250-198906000-00018>
46. Zendran I, Gut G, Kałużny M, Zawadzka K, Bolanowski M. Acromegaly Caused by Ectopic Growth Hormone Releasing Hormone Secretion: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13. doi: <https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.867965>
47. Pressman BD. Pituitary Imaging. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(3):713-740. doi: <https://doi.org/10.1016/J.ECL.2017.04.012>
48. Alexopoulos O, Bex M, Kamenický P, Mvoula AB, Chanson P, Maiter D. Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly: a study in 148 patients. *Pituitary.* 2014;17(1):81-89. doi: <https://doi.org/10.1007/S11102-013-0471-7>
49. Esposito D, Olsson DS, Franzén S, et al. Effect of Diabetes on Morbidity and Mortality in Patients With Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(9):2483-2492. doi: <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAC400>
50. Дзеранова Л.К., Табеева К.И., Гончаров Н.П., и др. Макропролактинемия. *Проблемы репродукции.* 2005;11(2):60-65. [Dzeranova LK, Tabeeva KI, Goncharov NP, et al. Makroprolaktinemiya. *Problemy reproduksii.* 2005;11(2):60-65. (In Russ.)]
51. Yoon JH, Choi W, Park JY, et al. A challenging TSH/GH co-secreting pituitary adenoma with concomitant thyroid cancer; a case report and literature review. *BMC Endocr Disord.* 2021;21(1). doi: <https://doi.org/10.1186/S12902-021-00839-X>
52. Jasim S, Alahdab F, Ahmed AT, et al. Mortality in adults with hypopituitarism: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2017;56(1):33-42. doi: <https://doi.org/10.1007/S12020-016-1159-3>
53. Kan E, Kan EK, Atmaca A, Atmaca H, Colak R. Visual field defects in 23 acromegalic patients. *Int Ophthalmol.* 2013;33(5):521-525. doi: <https://doi.org/10.1007/s10792-013-9733-7>
54. Alhawyan FS. Mortality in Acromegalic Patients: Etiology, Trends, and Risk Factors. *Cureus.* 2021;13(4). doi: <https://doi.org/10.7759/CUREUS.14265>
55. Machado EO, Taboada GF, Neto LV, et al. Prevalence of discordant GH and IGF-I levels in acromegalics at diagnosis, after surgical treatment and during treatment with octreotide LAR®. *Growth Hormone and IGF Research.* 2008;18(5):389-393. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2008.02.001>
56. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(2):89-95. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0267>
57. Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, et al. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary.* 2016;19(4):448-457. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0725-2>
58. Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):667-678. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09588-z>
59. Karavitaki N, Turner HE, Adams CBT, et al. Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(6):970-975. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1365-2265.2007.03139.X>
60. Fahlbusch R, Kleinberg D, Biller B, et al. Surgical debulking of pituitary adenomas improves responsiveness to octreotide lar in the treatment of acromegaly. *Pituitary.* 2017;20(6):668-675. doi: <https://doi.org/10.1007/S11102-017-0832-8>
61. Buchfelder M, Schlaffer SM, Zhao Y. The optimal surgical techniques for pituitary tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(2). doi: <https://doi.org/10.1016/J.BEEM.2019.101299>
62. Shimon L, Cohen ZR, Ram Z, Hadani M. Transsphenoidal surgery for acromegaly: endocrinological follow-up of 98 patients. *Neurosurgery.* 2001;48(6). doi: <https://doi.org/10.1097/00006123-200106000-00008>
63. Jallad RS, Musolino NR, Kodaira S, Cesato VA, Bronstein MD. Does partial surgical tumour removal influence the response to octreotide-LAR in acromegalic patients previously resistant to the somatostatin analogue? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(2):310-315. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1365-2265.2007.02885.X>
64. Laws ER. Surgery for acromegaly: evolution of the techniques and outcomes. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008;9(1):67-70. doi: <https://doi.org/10.1007/S11154-007-9064-Y>
65. De Los Monteros ALE, González B, Vargas G, Sosa E, Guinto G, Mercado M. Surgical reintervention in acromegaly: is it still worth trying? *Endocr Pract.* 2009;15(5):431-437. doi: <https://doi.org/10.4158/EP09066.0RR>
66. Casanueva FF, Barkan AL, Buchfelder M, et al. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitary.* 2017;20(5):489-498. doi: <https://doi.org/10.1007/S11102-017-0838-2>
67. Ahmed S, Elsheikh M, Stratton IM, Page RCL, Adams CBT, Wass JAH. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50(5):561-567. doi: <https://doi.org/10.1046/J.1365-2265.1999.00760.X>
68. McLaughlin N, Laws ER, Oyesiku NM, Katznelson L, Kelly DF. Pituitary centers of excellence. *Neurosurgery.* 2012;71(5):916-924. doi: <https://doi.org/10.1227/NEU.0B013E31826D5D06>
69. Wass JAH, Turner HE, Adams CBT. The importance of locating a good pituitary surgeon. *Pituitary.* 1999;2(1):51-54. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1009982232672>
70. Lissett CA, Peacey SR, Laing I, Tetlow L, Davis JRE, Shalet SM. The outcome of surgery for acromegaly: the need for a specialist pituitary surgeon for all types of growth hormone (GH) secreting adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49(5):653-657. doi: <https://doi.org/10.1046/J.1365-2265.1998.00581.X>

71. Mortini P, Nocera G, Roncelli F, Losa M, Formenti AM, Giustina A. The optimal numerosity of the referral population of pituitary tumors centers of excellence (PTCOE): A surgical perspective. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):527-536. doi: <https://doi.org/10.1007/S11154-020-09564-7>
72. Meij BP, Lopes MBS, Ellegala DB, Alden TD, Laws ER. The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. *J Neurosurg*. 2002;96(2):195-208. doi: <https://doi.org/10.3171/JNS.2002.96.2.0195>
73. Rieger A, Rainov NG, Ebel H, et al. Factors predicting pituitary adenoma invasiveness in acromegalic patients. *Neurosurg Rev*. 1997;20(3):182-187. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01105562>
74. Soukup J, Hornychova H, Manethova M, et al. Predictive and prognostic significance of tumour subtype, SSTR1-5 and e-cadherin expression in a well-defined cohort of patients with acromegaly. *J Cell Mol Med*. 2021;25(5):2484-2492. doi: <https://doi.org/10.1111/JCMM.16173>
75. Mori R, Inoshita N, Takahashi-Fujigasaki J, et al. Clinicopathological Features of Growth Hormone-Producing Pituitary Adenomas in 242 Acromegaly Patients: Classification according to Hormone Production and Cytokeratin Distribution. *ISRN Endocrinol*. 2013;2013:1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/723432>
76. Fougner SL, Casar-Borota O, Heck A, Berg JP, Bollerslev J. Adenoma granulation pattern correlates with clinical variables and effect of somatostatin analogue treatment in a large series of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(1):96-102. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1365-2265.2011.04163.X>
77. Yang C, Li G, Jiang S, Bao X, Wang R. Preoperative Somatostatin Analogues in Patients with Newly-diagnosed Acromegaly: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. *Sci Rep*. 2019;9(1). doi: <https://doi.org/10.1038/S41598-019-50639-6>
78. Nunes VS, Correa JMS, Puga MES, Silva EMK, Boguszewski CL. Preoperative somatostatin analogues versus direct transsphenoidal surgery for newly-diagnosed acromegaly patients: a systematic review and meta-analysis using the GRADE system. *Pituitary*. 2015;18(4):500-508. doi: <https://doi.org/10.1007/S11102-014-0602-9>
79. Zhang L, Wu X, Yan Y, Qian J, Lu Y, Luo C. Preoperative somatostatin analogs treatment in acromegalic patients with macroadenomas. A meta-analysis. *Brain Dev*. 2015;37(2):181-190. doi: <https://doi.org/10.1016/J.BRAINDEV.2014.04.009>
80. Fougner SL, Bollerslev J, Svartberg J, Øksnes M, Cooper J, Carlsen SM. Preoperative octreotide treatment of acromegaly: long-term results of a randomised controlled trial. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(2):229-235. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0249>
81. Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N, et al. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1040-1050. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2012-3072>
82. García-Álvarez M, Climent V. Sleep apnea and cardiovascular complications of the acromegaly. Response to the medical treatment. *Minerva Endocrinol*. 2019;44(2). doi: <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.18.02930-9>
83. Albarel F, Cuny T, Graillon T, Dufour H, Brue T, Castinetti F. Preoperative Medical Treatment for Patients With Acromegaly: Yes or No? *J Endocr Soc*. 2022;6(9). doi: <https://doi.org/10.1210/ENDSO/BVAC114>
84. Fleseriu M, Hoffman AR, Katznelson L. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease state clinical review: management of acromegaly patients: what is the role of pre-operative medical therapy? *Endocr Pract*. 2015;21(6):668-673. doi: <https://doi.org/10.4158/EP14575.DSCR>
85. Katznelson L, Atkinson JLD, Cook DM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly—2011 update: executive summary. *Endocr Pract*. 2011;17(4):636-646. doi: <https://doi.org/10.4158/EP17.4.636>
86. Feelders RA, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, et al. Postoperative evaluation of patients with acromegaly: clinical significance and timing of oral glucose tolerance testing and measurement of (free) insulin-like growth factor I, acid-labile subunit, and growth hormone-binding protein levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6480-6489. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2005-0901>
87. Espinosa-De-Los-Monteros AL, Sosa E, Cheng S, et al. Biochemical evaluation of disease activity after pituitary surgery in acromegaly: a critical analysis of patients who spontaneously change disease status. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(3):245-249. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1365-2265.2006.02430.X>
88. Peacey SR, Shalet SM. Insulin-like growth factor 1 measurement in diagnosis and management of acromegaly. *Ann Clin Biochem*. 2001;38(Pt 4):297-303. doi: <https://doi.org/10.1258/0004563011900678>
89. Freda PU, Bruce JN, Reyes-Vidal C, et al. Prognostic value of nadir GH levels for long-term biochemical remission or recurrence in surgically treated acromegaly. *Pituitary*. 2021;24(2):170-183. doi: <https://doi.org/10.1007/S11102-020-01094-4>
90. Shen M, Chen Z, Shou X, et al. 2010 versus the 2000 consensus criteria in patients with normalised insulin-like growth factor 1 after transsphenoidal surgery has high predictive values for long-term recurrence-free survival in acromegaly. *J Neuroendocrinol*. 2021;33(5). doi: <https://doi.org/10.1111/JNE.12958>
91. Dina TS, Feaster SH, Laws ER, Davis DO. MR of the pituitary gland postsurgery: serial MR studies following transsphenoidal resection. *AJNR Am J Neuroradiol*. 14(3):763-769.
92. Rodríguez O, Mateos B, De La Pedraja R, et al. Postoperative follow-up of pituitary adenomas after trans-sphenoidal resection: MRI and clinical correlation. *Neuroradiology*. 1996;38(8):747-754. doi: <https://doi.org/10.1007/s002340050341>
93. Del Porto LA, Liubinas S V., Kaye AH. Treatment of persistent and recurrent acromegaly. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2011;18(2). doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2010.10.003>
94. Lu L, Wan X, Xu Y, Chen J, Shu K, Lei T. Prognostic Factors for Recurrence in Pituitary Adenomas: Recent Progress and Future Directions. *Diagnostics*. 2022;12(4). doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12040977>
95. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):3888-3921. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2016-2118>
96. Chen CJ, Ironside N, Pomeranec IJ, et al. Microsurgical versus endoscopic transsphenoidal resection for acromegaly: a systematic review of outcomes and complications. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(11):2193-2207. doi: <https://doi.org/10.1007/S00701-017-3318-6>
97. Pelsma ICM, Biermasz NR, Van Furth WR, et al. Progression of acromegalic arthropathy in long-term controlled acromegaly patients: 9 years of longitudinal follow-up. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2021;106(1). doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa747>
98. Hatipoglu E, Topsakal N, Atilgan OE, et al. Impact of exercise on quality of life and body-self perception of patients with acromegaly. *Pituitary*. 2014;17(1). doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0463-7>
99. Jane JA, Starke RM, Elzoghby MA, et al. Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Acromegaly: Remission Using Modern Criteria, Complications, and Predictors of Outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2732-2740. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0554>
100. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao AM, De Divitiis E. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg*. 2002;97(2):293-298. doi: <https://doi.org/10.3171/JNS.2002.97.2.0293>
101. Pagliano P, Caggiano C, Ascione T, et al. Characteristics of meningitis following transsphenoidal endoscopic surgery: a case series and a systematic literature review. *Infection*. 2017;45(6):841-848. doi: <https://doi.org/10.1007/S15010-017-1056-6>
102. Barker FG, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal Surgery for Pituitary Tumors in the United States, 1996-2000: Mortality, Morbidity, and the Effects of Hospital and Surgeon Volume. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(10). doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030461>
103. Yamada S, Fukuhara N, Nishioka H, et al. GH deficiency in patients after cure of acromegaly by surgery alone. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(6). doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0657>
104. Fathalla H, Cusimano MD, Di Ieva A, et al. Endoscopic versus microscopic approach for surgical treatment of acromegaly. *Neurosurg Rev*. 2015;38(3):541-548; discussion 548-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s10143-015-0613-7>

105. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical "cure." *Eur J Endocrinol*. Published online 2005. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.01863>
106. Abu Dabrh AM, Mohammed K, Asi N, et al. Surgical Interventions and Medical Treatments in Treatment-Naïve Patients With Acromegaly: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):4003-4014. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2900>
107. Taboada GF, Luque RM, Neto LV, et al. Quantitative analysis of somatostatin receptor subtypes (1-5) gene expression levels in somatotropinomas and correlation to in vivo hormonal and tumor volume responses to treatment with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol*. Published online 2008. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0562>
108. Leonart LP, Ferreira VL, Tonin FS, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Medical Treatments for Acromegaly: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Value in Health*. 2018;21(7). doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.014>
109. Ronchi CL, Boschetti M, Uberti ECD, et al. Efficacy of a slow-release formulation of lanreotide (Autogel® 120 mg) in patients with acromegaly previously treated with octreotide long acting release (LAR): an open, multicentre longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(4):512-519. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02917.x>
110. Adelman DT, Van Genechten D, Megret CM, Truong Thanh XMT, Hand P, Martin WA. Co-Creation of a Lanreotide Autogel/Depot Syringe for the Treatment of Acromegaly and Neuroendocrine Tumours Through Collaborative Human Factor Studies. *Adv Ther*. 2019;36(12). doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01112-3>
111. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R, Kasuki L, Gadelha MR. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly. *Pituitary*. 2016;19(3):235-247. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0684-z>
112. Lamberts SWJ, Hofland LJ. ANNIVERSARY REVIEW: Octreotide, 40 years later. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(5). doi: <https://doi.org/10.1530/eje-19-0074>
113. Alquraini H, del Pilar Schneider M, Mirakhor B, Barkan A. Biochemical efficacy of long-acting lanreotide depot/Autogel in patients with acromegaly naïve to somatostatin-receptor ligands: analysis of three multicenter clinical trials. *Pituitary*. 2018;21(3). doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0867-5>
114. Giustina A, Bronstein MD, Casanueva FF, et al. Current management practices for acromegaly: An international survey. *Pituitary*. 2011;14(2). doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0269-9>
115. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, et al. Tumor shrinkage with lanreotide autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: Results of a prospective multicenter clinical trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(4). doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3318>
116. Mazziotti G, Giustina A. Effects of lanreotide SR and Autogel on tumor mass in patients with acromegaly: A systematic review. *Pituitary*. 2010;13(1). doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-009-0169-z>
117. Matharu MS, Levy MJ, Meeran K, Goadsby PJ. Subcutaneous octreotide in cluster headache: Randomized placebo-controlled double-blind crossover study. *Ann Neurol*. 2004;56(4). doi: <https://doi.org/10.1002/ana.20210>
118. Gadelha M, Marques NV, Fialho C, et al. Long-term Efficacy and Safety of Pasireotide in Patients With Acromegaly: 14 Years of Single-Center Real-World Experience. *J Clin Endocrinol Metab*. Published online 2023. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad378>
119. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-Acting Somatostatin Analog Therapy of Acromegaly: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4465-4473. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0260>
120. Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. Long-Term Effects of Depot Long-Acting Somatostatin Analog Octreotide on Hormone Levels and Tumor Mass in Acromegaly 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(6). doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7556>
121. Colao A, Auriemma RS, Lombardi G, Pivonello R. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Rev*. 2011;32(2):247-271. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2010-0002>
122. Berton AM, Prencipe N, Bertero L, et al. Resistance to Somatostatin Analogs in Italian Acromegaly Patients: The MISS Study. *J Clin Med*. 2023;12(1). doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12010025>
123. Giustina A, Mazziotti G, Cannavò S, et al. High-Dose and High-Frequency Lanreotide Autogel in Acromegaly: A Randomized, Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2454-2464. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00142>
124. Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2021;24(1):1-13. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7>
125. Kasuki L, Wildemberg LE, Gadelha MR. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Personalized medicine in the treatment of acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2018;(January):R89-R100. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-17-1006>
126. Akkaya E, Akgun MY, Sebnem Durmaz E, et al. T2-weighted magnetic resonance imaging as a novel predictor of surgical remission in newly diagnosed pituitary macroadenomas presenting as acromegaly. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2021;90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.05.058>
127. Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, Gatto F, Ferone D. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):100-108. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0791-0>
128. Gatto F, Feelders RA, Van Der Pas R, et al. Immunoreactivity score using an anti-sst2A receptor monoclonal antibody strongly predicts the biochemical response to adjuvant treatment with somatostatin analogs in acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Published online 2013. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2609>
129. Taboada GF, Luque RM, Neto LV, et al. Quantitative analysis of somatostatin receptor subtypes (1-5) gene expression levels in somatotropinomas and correlation to in vivo hormonal and tumor volume responses to treatment with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(3):295-303. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0562>
130. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: An international collaborative study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(11). doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2556>
131. Kasuki L, Neto LV, Wildemberg LEA, et al. AIP expression in sporadic somatotropinomas is a predictor of the response to octreotide LAR therapy independent of SSTR2 expression. *Endocr Relat Cancer*. Published online 2012. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-12-0020>
132. Bevan JS, Newell-Price J, Wass JAH, et al. Home administration of lanreotide Autogel by patients with acromegaly, or their partners, is safe and effective. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Published online September 2007:070924020649001-??? doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03044.x>
133. Hannon AM, Thompson CJ, Sherlock M. Diabetes in Patients With Acromegaly. *Curr Diab Rep*. 2017;17(2). doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0838-7>
134. Attanasio R, Mainolfi A, Grimaldi F, et al. Somatostatin analogs and gallstones: A retrospective survey on a large series of acromegalic patients. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(8). doi: <https://doi.org/10.1007/BF03346419>
135. Leonart LP, Tonin FS, Ferreira VL, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Effectiveness and safety of pegvisomant: a systematic review and meta-analysis of observational longitudinal studies. *Endocrine*. 2019;63(1). doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1729-7>
136. Fleseriu M, Führer-Sakel D, van der Lely AJ, et al. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(4). doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0239>
137. Feola T, Cozzolino A, Simonelli I, et al. Pegvisomant Improves Glucose Metabolism in Acromegaly: A Meta-Analysis of Prospective Interventional Studies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019;104(7). doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02281>
138. Ma L, Luo D, Yang T, et al. Combined therapy of somatostatin analogues with pegvisomant for the treatment of acromegaly: A meta-analysis of prospective studies. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-020-0545-2>
139. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al. Treatment of Acromegaly with the Growth Hormone–Receptor Antagonist Pegvisomant. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(16). doi: <https://doi.org/10.1056/nejm200004203421604>
140. Van Der Lely AJ, Jönsson P, Wilton P, Åkerblad AC, Cara J, Ghigo E. Treatment with high doses of pegvisomant in 56 patients with acromegaly: Experience from ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(4). doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0008>
141. Tritos NA, Biller BMK. Pegvisomant: a growth hormone receptor antagonist used in the treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1). doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0753-y>

142. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, Trainer PJ. Growth hormone receptor antagonists: Discovery, development, and use in patients with acromegaly. *Endocr Rev.* 2002;23(5). doi: <https://doi.org/10.1210/er.2001-0022>
143. Giustina A, Arnaldi G, Bogazzi F, et al. Pegvisomant in acromegaly: an update. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(6):577-589. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0614-1>
144. Chiu CE, Carmichael JD. Use of Dopamine Agonists for Acromegaly. In: *Contemporary Endocrinology*; 2022. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-031-16258-9_17
145. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: A meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2011;96(5):1327-1335. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2443>
146. Kasuki L, Dalmolin MD, Wildemberg LE, Gadelha MR. Treatment escape reduces the effectiveness of cabergoline during long-term treatment of acromegaly in monotherapy or in association with first-generation somatostatin receptor ligands. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(6). doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13595>
147. Vilar L, Azevedo MF, Naves LA, et al. Role of the addition of cabergoline to the management of acromegalic patients resistant to longterm treatment with octreotide LAR. *Pituitary.* 2011;14(2). doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0272-1>
148. Mattar P, Alves Martins MR, Abucham J. Short-and long-term efficacy of combined cabergoline and octreotide treatment in controlling IGF-I levels in acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2010;92(2). doi: <https://doi.org/10.1159/000317314>
149. Suda K, Inoshita N, Iguchi G, et al. Efficacy of combined octreotide and cabergoline treatment in patients with acromegaly: a retrospective clinical study and review of the literature. *Endocr J.* 2013;60(4):507-515. Accessed November 23, 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23291436>
150. Higham CE, Atkinson AB, Aylwin S, et al. Effective combination treatment with cabergoline and low-dose pegvisomant in active acromegaly: A prospective clinical trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2012;97(4). doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2603>
151. Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S, Lasio G. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: Efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol (Oxf).* Published online 2004. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02082.x>
152. Moyes VJ, Metcalfe KA, Drake WM. Clinical use of cabergoline as primary and adjunctive treatment for acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(5):541-545. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0306>
153. Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M, Ollero García-Agulló D. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia. *Endocrinología y Nutrición (English Edition).* 2013;60(6). doi: <https://doi.org/10.1016/j.endoen.2012.11.009>
154. Khare S, Lila A, Patil R, et al. Long-term cardiac (valvulopathy) safety of cabergoline in prolactinoma. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(1). doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.196010>
155. Maione L, Garcia C, Bouchachi A, et al. No evidence of a detrimental effect of cabergoline therapy on cardiac valves in patients with acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2012;97(9). doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1833>
156. Голоунина О.О., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Белая Ж.Е. Резистентность к медикаментозному лечению акромегалии и пути ее преодоления. *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(2):150-162. [Golounina OO, Dzeranova LK, Pigarova EA, Belaya ZhE. Resistance to drug treatment of acromegaly and ways to overcome it. *Obesity and metabolism.* 2021;18(2):150-162. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12710>
157. Nie D, Fang Q, Wong W, et al. The effect of endoscopic transsphenoidal somatotroph tumors resection on pituitary hormones: systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2023;21(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12957-023-02958-2>
158. Yamada S, Fukuhara N, Oyama K, Takeshita A, Takeuchi Y. Repeat transsphenoidal surgery for the treatment of remaining or recurring pituitary tumors in acromegaly. *Neurosurgery.* 2010;67(4):949-956. doi: <https://doi.org/10.1227/NEU.0B013E3181EC4379>
159. Qiao N, He M, Shen M, et al. Comparative efficacy of medical treatment for acromegaly: A systematic review and network meta-analysis of integrated randomized trials and observational studies. *Endocrine Practice.* 2020;26(4). doi: <https://doi.org/10.4158/EP-2019-0528>
160. Zheng Q, Huang Y, Lin W, Cai L, Wen J, Chen G. Comparing Stereotactic Radiosurgery and Fractionated Stereotactic Radiotherapy in Treating patients with Growth Hormone-Secreting Adenomas: A Systematic Review and Meta-analysis. *Endocrine Practice.* Published online 2020. doi: <https://doi.org/10.4158/ep-2020-0110>
161. Mathieu D, Kotecha R, Sahgal A, et al. Stereotactic radiosurgery for secretory pituitary adenomas: systematic review and International Stereotactic Radiosurgery Society practice recommendations. In: *Journal of Neurosurgery.* Vol 136. ; 2022. doi: <https://doi.org/10.3171/2021.2.JNS204440>
162. Colao A, Vandeva S, Pivonello R, et al. Could different treatment approaches in acromegaly influence life expectancy? A comparative study between Bulgaria and Campania (Italy). *Eur J Endocrinol.* 2014;171(2). doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-1022>
163. Bogazzi F, Colao A, Rossi G, et al. Comparison of the effects of primary somatostatin analogue therapy and pituitary adenectomy on survival in patients with acromegaly: A retrospective cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(3). doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0166>
164. McCabe J, Ayuk J, Sherlock M. Treatment Factors That Influence Mortality in Acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1). doi: <https://doi.org/10.1159/000375163>
165. Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Reunanen A, et al. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2005;90(7). doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1381>
166. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, et al. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev.* 2010;31(3). doi: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0033>
167. Mestrón A, Webb SM, Astorga R, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol.* 2004;151(4). doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1510439>
168. Castinetti F, Nagai M, Morange I, et al. Long-Term Results of Stereotactic Radiosurgery in Secretory Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3400-3407. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2772>
169. Castinetti F, Morange I, Dufour H, Regis J, Brue T. Radiotherapy and radiosurgery in acromegaly. *Pituitary.* 2009;12(1):3-10. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-007-0078-y>
170. Hannon MJ, Barkan AL, Drake WM. The Role of Radiotherapy in Acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1). doi: <https://doi.org/10.1159/000435776>
171. Hansen MR, Moffat JC. Osteosarcoma of the skull base after radiation therapy in a patient with McCune-Albright syndrome: Case report. *Skull Base.* 2003;13(2). doi: <https://doi.org/10.1055/s-2003-40597>
172. Alonso CE, Bunevicius A, Trifiletti DM, et al. Safety and efficacy of repeat radiosurgery for acromegaly: an International Multi-Institutional Study. *J Neurooncol.* 2019;145(2). doi: <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03296-8>
173. Abu Dabrh A, Asi N, Farah W, et al. Radiotherapy vs. Radiosurgery in Treating Patients with Acromegaly: Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrine Practice.* 2015;(aop):1-33. doi: <https://doi.org/10.4158/EP14574.RA>
174. Castinetti F, Taieb D, Kuhn J-M, et al. Outcome of Gamma Knife Radiosurgery in 82 Patients with Acromegaly: Correlation with Initial Hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4483-4488. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0311>
175. Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, et al. Gamma-Knife Radiosurgery in Acromegaly: A 4-Year Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):3105-3112. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021663>
176. Sims-Williams HP, Rajapaksa K, Yianni J, et al. Long-term safety of gamma knife radiosurgery (SRS) for acromegaly. *Pituitary.* 2021;24(5). doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-021-01149-0>
177. De Stefani A, Dassi F, Wennberg A, et al. Oral Manifestations and Maxillo-Facial Features in the Acromegalic Patient: A Literature Review. *J Clin Med.* 2022;11(4). doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11041092>
178. Lopes AJ, da Silva DPG, Kasuki L, Gadelha MR, Camilo GB, Guimarães FS. Posture and balance control in patients with acromegaly: Results of a cross-sectional study. *Gait Posture.* 2014;40(1). doi: <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2014.03.014>
179. Lima TRL, Kasuki L, Gadelha M, Lopes AJ. Physical exercise improves functional capacity and quality of life in patients with acromegaly: a 12-week follow-up study. *Endocrine.* 2019;66(2). doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02011-x>

180. Lima TRL, Kasuki L, Gadelha MR, Lopes AJ. The effectiveness of a therapist-oriented home rehabilitation program for a patient with acromegaly: A case study. *J Bodyw Mov Ther.* 2019;23(3). doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2019.01.006>
181. Homem TS, Guimarães FS, Soares MS, Kasuki L, Gadelha MR, Lopes AJ. Balance control and peripheral muscle function in aging: A comparison between individuals with acromegaly and healthy subjects. *J Aging Phys Act.* 2017;25(2). doi: <https://doi.org/10.1123/japa.2016.0100>
182. Atmaca A, Tander B, Kan EK, et al. Assessment of balance performance and fear of falling in acromegalic patients: A comparative study. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(9). doi: <https://doi.org/10.3275/8944>
183. Goodman C, Fuller K. Pathology Implications for the Physical Therapist (3rd edn) St. Louis: Saunders. Published online 2009.
184. Choo YJ, Chang MC. Effectiveness of orthoses for treatment in patients with spinal pain. *Yeungnam Univ J Med.* 2020;37(2). doi: <https://doi.org/10.12701/yujm.2020.00150>
185. Preo G, De Stefani A, Dassi F, et al. The role of the dentist and orthodontist in recognizing oro-facial manifestations of acromegaly: a questionnaire-based study. *Pituitary.* 2022;25(1). doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-021-01183-y>
186. Polley JW, Figueroa AA. Orthognathic positioning system: Intraoperative system to transfer virtual surgical plan to operating field during orthognathic surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2013;71(5). doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2012.11.004>
187. Hågensli N, Stenvik A, Espeland L. Extraoral vertical subcondylar osteotomy with rigid fixation for correction of mandibular prognathism. Comparison with bilateral sagittal split osteotomy and surgical technique. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 2013;41(3). doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2012.09.002>
188. Suojanen J, Hodzic Z, Palotie T, Stoor P. CAD/CAM Engineered Patient-Specific Impants as a Reposition Device in Le Fort I and Modified Subcondylar Osteotomies: Case Report of Facial Deformity Correction in Acromegaly. *Cranio-maxillofac Trauma Reconstr.* 2020;13(3). doi: <https://doi.org/10.1177/1943387520924521>
189. Dreval A V, Trigolova IV, Misnikova IV, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. *Endocr Connect.* 2014;3(2). doi: <https://doi.org/10.1530/ec-14-0021>
190. Quarella M, Walser D, Brändle M, Fournier JY, Bilz S. Rapid Onset of Diabetic Ketoacidosis after SGLT2 inhibition in a patient with unrecognized acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2017;102(5). doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00082>
191. Sheppard M, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide LAR maintains inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from the blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, Phase III study. *Pituitary.* 2015;18(3). doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0585-6>
192. Hannon AM, Thompson CJ, Sherlock M. Diabetes in Patients With Acromegaly. *Curr Diab Rep.* 2017;17(2). doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0838-7>
193. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5471. [Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5471. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>
194. Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary.* 2001;4(4):239-249. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1020798430884>
195. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых» 2020. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020. [Klinicheskie rekomendatsii «Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh» 2020. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. 2020 (In Russ).]
196. Sharma AN, Tan M, Amsterdam EA, Singh GD. Acromegalic cardiomyopathy: Epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Cardiol.* 2018;41(3). doi: <https://doi.org/10.1002/clc.22867>
197. De Marinis L, Bianchi A, Mazziotti G, et al. The long-term cardiovascular outcome of different GH-lowering treatments in acromegaly. *Pituitary.* 2008;11(1). doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-007-0062-6>
198. Мелкозёров К.В., Пржиалковская Е.Г., Тарбаева Н.В., и др. Нарушение ритма и проводимости сердца у больных акромегалией: роль магнито-резонансной томографии сердца. *Терапевтический архив.* 2020;92(10):70-77. [Melkozerv KV, Przhialkovskaya EG, Tarbaeva NV, et al. Heart arrhythmias and conduction disorders in patients with acromegaly: the role of cardiac magnetic resonance imaging. *Terapevticheskii arkhiv.* 2020;92(10):70-77. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000787>
199. van Haute FRB, Taboada GF, Corrêa LL, et al. Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of cephalometric parameters by magnetic resonance imaging. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(4). doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0753>
200. Guo X, Gao L, Zhao Y, et al. Characteristics of the upper respiratory tract in patients with acromegaly and correlations with obstructive sleep apnoea/hypopnea syndrome. *Sleep Med.* 2018;48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.04.011>
201. Chemla D, Attal P, Maione L, et al. Impact of successful treatment of acromegaly on overnight heart rate variability and sleep apnea. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2014;99(8). doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4288>
202. Grynberg M, Salenave S, Young J, Chanson P. Female gonadal function before and after treatment of acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2010;95(10). doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2815>
203. Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: A novel clinical resource. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2000;85(1). doi: <https://doi.org/10.1210/jc.85.1.168>
204. Dal J, Leisner MZ, Hermansen K, et al. Cancer Incidence in Patients with Acromegaly: A Cohort Study and Meta-Analysis of the Literature. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2018;103(6). doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02457>
205. Boguszewski CL, Boguszewski MCDS. Growth hormone's links to cancer. *Endocr Rev.* 2019;40(2). doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00166>
206. Chesnokova V, Zonis S, Barrett R, et al. Excess growth hormone suppresses DNA damage repair in epithelial cells. *JCI Insight.* 2019;4(3). doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.125762>
207. Chesnokova V, Zonis S, Zhou C, et al. Growth hormone is permissive for neoplastic colon growth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(23). doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1600561113>
208. Reverter JL, Fajardo C, Resmini E, et al. Benign and malignant nodular thyroid disease in acromegaly. Is a routine thyroid ultrasound evaluation advisable? *PLoS One.* 2014;9(8). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104174>
209. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1). doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
210. Mazziotti G, Frara S, Giustina A. Pituitary diseases and bone. *Endocr Rev.* 2018;39(4). doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00005>
211. Carbonare LD, Micheletti V, Cosaro E, et al. Bone histomorphometry in acromegaly patients with fragility vertebral fractures. *Pituitary.* 2018;21(1). doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0847-1>
212. Mazziotti G, Bianchi A, Porcelli T, et al. Vertebral fractures in patients with acromegaly: A 3-year prospective study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2013;98(8). doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1460>
213. Claessen KMJA, Mazziotti G, Biermasz NR, Giustina A. Bone and Joint Disorders in Acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1). doi: <https://doi.org/10.1159/000375450>
214. Wassenaar MJE, Biermasz NR, van Duinen N, et al. High prevalence of arthropathy, according to the definitions of radiological and clinical osteoarthritis, in patients with long-term cure of acromegaly: A case-control study. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(3). doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0845>
215. Claessen KMJA, Ramautar SR, Pereira AM, et al. Increased clinical symptoms of acromegalic arthropathy in patients with long-term disease control: A prospective follow-up study. *Pituitary.* 2014;17(1). doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0464-6>
216. Miller A, Doll H, David J, Wass J. Impact of musculoskeletal disease on quality of life in long-standing acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(5). doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0838>
217. Sugata T, Myoken Y, Tanaka S. Acromegaly identified in a patient with a complaint of malocclusion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85(1). doi: [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(98\)90396-1](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(98)90396-1)

218. Sievers C, Dimopoulou C, Pfister H, et al. Prevalence of mental disorders in acromegaly: A cross-sectional study in 81 acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(5). doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03555.x>
219. Matta MP, Couture E, Cazals L, Vezzosi D, Bennet A, Caron P. Impaired quality of life of patients with acromegaly: Control of GH/IGF-I excess improves psychological subscale appearance. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(3). doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0697>
220. Buchfelder M, Schlaffer SM. The surgical treatment of acromegaly. *Pituitary*. Published online 2017. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0765-7>
221. Hannon AM, O'Shea T, Thompson CA, et al. Pregnancy in acromegaly is safe and is associated with improvements in IGF-1 concentrations. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(4). doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0688>
222. Dias M, Bouszewski C, Gadelha M, et al. Acromegaly and pregnancy: A prospective study. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(2). doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0460>
223. Jallad RS, Shimon I, Fraenkel M, et al. Outcome of pregnancies in a large cohort of women with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(6). doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13599>
224. Caron P, Broussaud S, Bertherat J, et al. Acromegaly and Pregnancy: A Retrospective Multicenter Study of 59 Pregnancies in 46 Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4680-4687. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2331>
225. Liao S, Vickers MH, Stanley JL, Baker PN, Perry JK. Human Placental Growth Hormone Variant in Pathological Pregnancies. *Endocrinology*. 2018;159(5). doi: <https://doi.org/10.1210/en.2018-00037>
226. Abucham J, Bronstein MD, Dias ML. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Acromegaly and pregnancy: a contemporary review. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(1). doi: <https://doi.org/10.1530/eje-16-1059>
227. Persechini ML, Gennero I, Grunenwald S, Vezzosi D, Bennet A, Caron P. Decreased IGF-1 concentration during the first trimester of pregnancy in women with normal somatotroph function. *Pituitary*. 2015;18(4). doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0596-3>
228. Chellakooty M, Vangsgaard K, Larsen T, et al. A Longitudinal Study of Intrauterine Growth and the Placental Growth Hormone (GH)-Insulin-Like Growth Factor I Axis in Maternal Circulation: Association between Placental GH and Fetal Growth. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(1). doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030282>
229. Copel J, El-Sayed Y, Heine RP, Wharton KR. Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;130(4). doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002350>
230. Patenaude Y, Pugash D, Lim K, et al. The Use of Magnetic Resonance Imaging in the Obstetric Patient. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2014;36(4). doi: [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30612-5](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30612-5)
231. Prayer D, Malinge G, Brugger PC, et al. ISUOG Practice Guidelines: performance of fetal magnetic resonance imaging. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;49(5). doi: <https://doi.org/10.1002/uog.17412>
232. Chanson P, Vialon M, Caron P. An update on clinical care for pregnant women with acromegaly. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019;14(2). doi: <https://doi.org/10.1080/17446651.2019.1571909>
233. Fassnacht M, Capeller B, Arlt W, Steck T, Allolio B. Octreotide LAR® treatment throughout pregnancy in an acromegalic woman. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55(3). doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01304.x>
234. Hannon AM, Frizelle I, Kaar G, et al. Octreotide use for rescue of vision in a pregnant patient with acromegaly. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019;2019(1). doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-19-0019>
235. Kasuki L, Neto LV, Takiya CM, Gadelha MR. Growth of an aggressive tumor during pregnancy in an acromegalic patient. *Endocr J*. 2012;59(4). doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ11-0306>
236. Vialon M, Grunenwald S, Mouly C, et al. Gestational diabetes and acromegaly: Single-centre experience of 14 pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(6). doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14097>
237. Huang W, Molitch ME. Pituitary Tumors in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(3). doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.05.004>
238. Graillon T, Cuny T, Castinetti F, et al. Surgical indications for pituitary tumors during pregnancy: a literature review. *Pituitary*. 2020;23(2). doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01004-3>
239. Atmaca A, Dagdelen S, Erbas T. Follow-up of pregnancy in acromegalic women: Different presentations and outcomes. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2006;114(3). doi: <https://doi.org/10.1055/s-2005-873004>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Пржиялковская Елена Георгиевна**, к.м.н. [Elena G. Przhlyalkovskaya, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; eLibrary SPIN: 9309-3256; e-mail: przhlyalkovskaya.elena@gmail.com

***Луценко Александр Сергеевич** [Alexander S. Lutsenko, MD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9314-7831>; eLibrary SPIN: 4037-1030; e-mail: some91@mail.ru

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

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

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN: 1035-4773; e-mail: antsiferov@rambler.ru

Астафьева Людмила Игоревна, д.м.н. [Liudmila I. Astafyeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4480-1902>; eLibrary SPIN: 4209-4723; e-mail: last@nsi.ru

Бардымова Татьяна Прокопьевна, д.м.н., профессор [Tatiana P. Bardymova, MD, PhD, professor]; eLibrary SPIN: 6151-1430; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4241-2217>; e-mail: tpbardymova@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

Вагапова Гульнара Рифатовна, д.м.н., проф. [Gulnar R. Vagapova, MD, PhD, professor]; eLibrary SPIN: 7643-4987

Воротникова Светлана Юрьевна, к.м.н. [Svetlana Y. Vorotnikova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; eLibrary SPIN: 6571-1206; e-mail: bra_svetix@list.ru

Григорьев Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор [Andrey Y. Grigoriev, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 8910-8130, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9575-4520>; e-mail: medway@list.ru

Гринева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Grineva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0042-7680>; eLibrary SPIN: 2703-0841; e-mail: grineva_e@mail.ru

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, Sc.D.]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranova.Larisa@endocrincentr.ru

Иловойская Ирэна Адольфовна, д.м.н., доцент [Irena A. Ilovayskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>; eLibrary SPIN: 7006-5669; e-mail: irena.ilov@yandex.ru

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

Лапшина Анастасия Михайловна, к.м.н. [Anastasia M. Lapshina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4353-6705>; eLibrary SPIN: 1582-5033; e-mail: nottoforget@yandex.ru

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

Марова Евгения Ивановна, д.м.н., профессор [Evgenia I. Marova, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5130-4157>; e-mail: marova-e@mail.ru

Перепелова Маргарита Александровна, аспирант [Margarita A. Perepelova, MD, postgraduate student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5824-6490>; eLibrary SPIN: 8950-0673; e-mail: margo.doktor@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

Пронин Вячеслав Сергеевич, д.м.н., профессор [Vyacheslav S. Pronin, MD., PhD, professor]; eLibrary SPIN: 6720-4948; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5045-798X>; e-mail: vspronin@yandex.ru

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Liudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

Трунин Юрий Юрьевич, д.м.н. [Yuri Yu. Trunin, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 7538-8520; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4240-5036>; e-mail: ytrunin@nsi.ru

Шутова Александра Сергеевна [Aleksandra S. Shutova, MD, postgraduate student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0047-7223>; eLibrary SPIN: 4774-0114; e-mail: shutova.aleksandra@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Пржиялковская Е.Г., Мокрышева Н.Г., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Анциферов М.Б., Астафьева Л.И., Бардымова Т.П., Белая Ж.Е., Вагапова Г.Р., Воротникова С.Ю., Григорьев А.Ю., Гринева Е.Н., Дзеранова Л.К., Иловойская И.А., Калинин П.Л., Лапшина А.М., Луценко А.С., Мамедова Е.О., Марова Е.И., Перепелова М.А., Пигарова Е.А., Пронин В.С., Рожинская Л.Я., Трунин Ю.Ю., Шутова А.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению акромегалии (проект) // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №2. — С. 215-249. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13153>

TO CITE THIS ARTICLE:

Przhiyalkovskaya EG, Mokrysheva NG, Troshina EA, Mel'nichenko GA, Dedov II, Antsiferov MB, Astafyeva LI, Bardymova TP, Belaya ZhE, Vagapova GR, Vorotnikova SYu, Grigoriev AYu, Grineva EN, Dzeranova LK, Ilovayskaya IA, Kalinin PL, Lapshina AM, Lutsenko AS, Mamedova EO, Marova EI, Perepelova MA, Pigarova EA, Pronin VS, Rozhinskaya LYa, Trunin YuYu, Shutova AS. Guidelines on diagnostics and treatment of acromegaly (draft) // *Obesity and metabolism*. — 2024. — Т. 21. — №2. — С. 215-249. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13153>

ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К МАТЕРИАЛАМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ»

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. **Рукопись.** Направляется в редакцию в электронном варианте через online форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1.1. **Объем полного текста рукописи** (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 6000 слов, включая пробелы. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, не более 6000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию – в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» - «Просмотреть свойства документа» - «Статистика»). В случае, когда превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. **Формат текста рукописи.** Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полуужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «найти и заменить»).

1.3. **Файл с текстом статьи**, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

1.3.1. Русскоязычная аннотация

- **Название статьи.**
- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С., Петров С.И., Сидоров И.П.)
- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения необходимо в скобках указать ФИО руководителя учреждения и его должность. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем

регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме не должен превышать 250 слов (для коротких сообщений, новостей, некрологов, редакторских заметок – не более 150 слов).

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова - от 3 до 10, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

1.3.2. Англоязычная аннотация

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию
- **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом, или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN (см. ниже).
- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru
- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.
- **Key words.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

1.3.3. **Полный текст** (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель и задачи, материалы и методы (пациенты и методы), результаты, выводы, обсуждение (дискуссия).

1.3.4. **Дополнительная информация** (на русском, английском или обоих языках)

- **Информация о конфликте интересов.** Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.
 - **Информация о спонсорстве.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.
 - **Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся её авторами.
- 1.3.5. **Список литературы.** В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти на сайте журнала в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них:
- В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а НЕ в алфавитном порядке.
 - Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 20, в обзорах – до 60 источников;
 - В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.
 - В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. В случае, если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «и др.» или "et al.". Недопустимо сокращать название статьи. Названия англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать нельзя.
 - Формат пристатейных списков литературы должен соответствовать требованиям и стандартам MedLine (U.S. National Information Standards Organization NISO Z39.29-2005 [R2010]), что обеспечит в дальнейшем индексирование статьи в международных базах данных (см. раздел «Оформление библиографии»). При ссылке на журнальные статьи (наиболее частый источник информации для цитирования) следует придерживаться шаблона:
Автор АА, Соавтор ББ. Название статьи. Название журнала. Год;Том(Номер):стр-стр.
 - Следует обратить внимание на то, что после инициал авторов не следует ставить точки. Название статьи и журнала не следует разделять знаком «//». Для описания даты выхода, тома, номера журнала и страниц, на которых опубликована статья, следует использовать сокращенный формат записи. Пример:
Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. NEJM. 2002 Jul 25;347(4):284-287.
Дедов ИИ, Шестакова МВ. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. Ожирение и метаболизм. 2010;(3):17–22.
2. **Английский язык и транслитерация.** При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.
 3. **Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нём информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.
 4. **Рисунки** должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключение работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.
 5. **Изображения** (НЕ графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие рисованные иллюстрации) необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. К изображениям относятся снимки, полученные в ходе визуализирующих методов исследования, фотографии, скриншоты экранов и др. Файлам изображений необходимо

присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисовочную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

6. **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен

этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, её расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

7. **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо).

Интернет-сайт журнала «Ожирение и Метаболизм»:
<https://www.omet-endojournals.ru/jour>

Журнал «Ожирение и Метаболизм» рекомендован ВАК для публикации результатов научных работ.

**Оформить подписку на журнал можно
 в любом почтовом отделении связи.
 Индекс издания – 18351**

Рукописи для публикации в журнале следует подавать в редакцию через сайт
<https://www.omet-endojournals.ru/jour>

