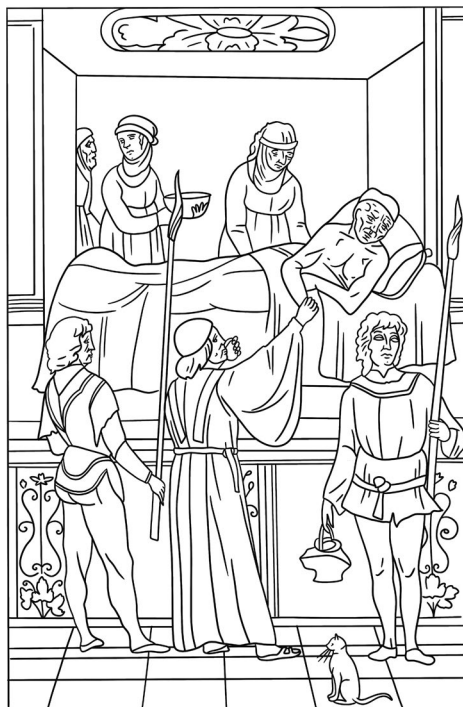


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)
ISSN 2309-5342 (ONLINE)



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 96

—
10.2024

CONSILIUM | OmniDoctor
MEDICUM

«Терапевтический архив» –
научно-практический рецензируемый
медицинский журнал.
Выходит 12 раз в год.
Основан в 1923 году.

Журнал представлен в следующих международных
базах данных и информационно-справочных
изданиях: Ядро РИНЦ, Web of Science (Current
Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science
Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection
(Science Citation Index Expanded), MEDLINE/
PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat,
Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии
(ВАК) Министерства образования и науки РФ
журнал «Терапевтический архив» включен в Пе-
речень ведущих рецензируемых научных жур-
налов и изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендована публи-
кация основных результатов диссертационных
исследований на соискание ученых степеней док-
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 125252, Россия,
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

**CONSILIUM
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)
a.antonova@omnidocor.ru

Адрес редакции: 125252, Россия,
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

По вопросам публикаций:
editor@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 337)

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-
жет не совпадать с мнением редакции. К публика-
ции принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. Направляя
статью в редакцию, авторы принимают условия до-
говора публичной оферты. С правилами для авто-
ров и договором публичной оферты можно ознако-
миться на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное
воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разре-
шения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 25.10.2024
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 10 500 экз.
Свободная цена

Адрес типографии:
ООО «Радугапринт»
117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 96

10.2024

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН
«Терапевтический архив»
награжден медалью
С.П. Боткина



На XIII Международной
профессиональной выставке «Пресса»
журнал удостоен Знака отличия
«Золотой фонд прессы»

Вопросы эндокринологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор И.Е. ЧАЗОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)
И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.В. МОИСЕЕВ, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.
Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)
В.В. ФОМИН, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.
А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.
М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),
Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),
Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), С.П. ГЛАНЦЕВ (Москва),
В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),
В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), А.В. КРАВЧЕНКО (Москва),
Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),
А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),
К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),
В.А. РЕШЕТНИКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),
А.В. СТАРОДУБОВА (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),
А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), Р.А. ХАЛЬФИН (Москва),
Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), В.О. ЩЕПИН (Москва),
J.P. GISBERT (Мадрид, Испания), R. KREUTZ (Берлин, Германия),
M. LEJA (Рига, Латвия), K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),
M. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

“Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.)

is a peer-reviewed medical scientific and practical Journal.

Published 12 times a year.

Founded in 1923.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index, Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection (Science Citation Index Expanded), MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory.

By the decision of Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science the Journal “Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.) included in the List of Leading Peer-reviewed Scientific Journals published in the Russian Federation in which publishing the main results of dissertation research for scientific degrees of Candidate of Sciences and Doctor of Sciences is recommended.

Founder: Terapevt 92

Publisher: Consilium Medicum

Publisher's address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

**CONSILIUM
MEDICUM**

Sales Department:

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)

a.antonova@omnidocor.ru

Editorial Office address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:

editor@ter-arkhiv.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 337)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The author's point of view may not coincide with the opinion of the editorial board. Only articles prepared in accordance with the rules for authors are accepted for publication. By sending an article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The rules for authors and the public offer agreement can be found on the website ter-arkhiv.ru. Full or partial reproduction of materials published in the Journal is allowed only with the written permission of the publisher.

Catalogue “Pressa Rossii”

43069 for individual subscribers

Signed to print: 25.10.2024

Format 60×90 1/8. The total circulation

is 10 500 copies.

Free price

Printing House:

Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 96

10.2024

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



*“Therapeutic Archive” was awarded
the S.P. Botkin Medal by Presidium
of the RAMS*



*At the XIII International professional
exhibition “Press”, the Journal was awarded
the “The Golden Fund of the Press” Badge
of Distinction*

Issues of endocrinology

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief I.E. CHAZOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.A. BOYTSOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)

I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

V.V. MALEEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.V. MOISEEV, Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS

E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.I. PARFENOV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)

V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS

A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

EDITORIAL COUNCIL

A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),

D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),

E.V. VOLCHKOVA (Moscow), S.P. GLIANTSEV (Moscow),

V.P. ZAITSEV (Moscow), R.S. KARPOV (Tomsk),

V.N. KOVALENKO (Kiev), A.V. KRAVCHENKO (Moscow),

L.P. MENDELEEVA (Moscow), V.A. NEVZOROVA (Vladivostok),

A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),

K.A. PASHKOV (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),

V.A. RESHETNIKOV (Moscow), A.I. SINOPALNIKOV (Moscow),

A.V. STARODUBOVA (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),

A.S. TRUKHMANOV (Moscow), R.A. HALFIN (Moscow),

E.I. SHMELEV (Moscow), V.O. SHEPIN (Moscow),

J.P. GISBERT (Madrid, Spain), R. KREUTZ (Berlin, Germany),

M. LEJA (Riga, Latvia), K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),

M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Е.А. Трошина

Аутоиммунные и йододефицитные заболевания щитовидной железы как «вершина айсберга» полиорганной патологии

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

О.О. Голоунина, Ж.Е. Белая, А.А. Маркович, Л.Я. Рожинская, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева, И.И. Дедов

Эффективность и предикторы ответа на лекарственную терапию аналогами соматостатина у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом

Ю.В. Нелаева, А.А. Нелаева, А.Е. Южакова, И.М. Петров, И.Ф. Шоломов

Метод прогнозирования риска развития сахарного диабета 2-го типа у лиц с висцеральным ожирением и предиабетом

А.А. Алмасханова, К.В. Мелкозёров, Е.Г. Пржиалковская, Н.В. Тарбаева, А.Ю. Корнелюк, Р.С. Кошарная, В.Ю. Калашников, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева

Преимущества применения T1-картирования при магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с акромегалией

Е.И. Ким, А.К. Еремкина, А.Р. Елфимова, Н.Г. Мокрышева

Поиск клинических, генетических, морфологических и иммуногистохимических предикторов рецидива рака околощитовидных желез

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

М.А. Перепелова, Л.К. Дзеранова, Т.С. Паневин, Е.Г. Пржиалковская, Е.А. Пигарова, Е.А. Трошина, Е.Г. Зоткин

Дифференциальная диагностика ревматических проявлений акромегалии

М.И. Евлоева, Д.Ю. Савицкая, А.С. Северина, М.Ш. Шамхалова, Н.П. Трубицына, М.В. Шестакова

Особенности течения беременности у пациентки с сахарным диабетом 1-го типа после проведения сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы

У.В. Буйваленко, А.Р. Левшина, А.К. Еремкина, К.А. Комшилова, Н.М. Платонова

Синдром Олгрэва в практике эндокринолога: сложности диагностики и особенности лечения

ОБЗОРЫ

М.В. Алташина, Е.В. Иванникова, Е.А. Трошина

Интервальное голодание. Часть 2. Эффективность и безопасность

EDITORIAL ARTICLE

923 Ekaterina A. Troshina

Autoimmune and iodine deficiency diseases of the thyroid gland as the "tip of the iceberg" of multiple organ pathology

ORIGINAL ARTICLES

932 Olga O. Golounina, Zhanna E. Belaya, Alla A. Markovich, Liudmila Ya. Rozhinskaya, Galina A. Mel'nichenko, Natalia G. Mokrysheva, Ivan I. Dedov

Efficacy and predictors of response to somatostatin analogues in patients with ectopic ACTH syndrome

942 Yulia V. Nelaeva, Alsu A. Nelaeva, Anna E. Yuzhakova, Ivan M. Petrov, Igor F. Sholomov

Method for predicting the risk of type 2 diabetes mellitus development in persons with visceral obesity and prediabetes

950 Alina A. Almaskhanova, Konstantin V. Melkozerov, Elena G. Przhialkovskaya, Natalia V. Tarbaeva, Anastasya Yu. Korneluk, Raisa S. Kosharnaia, Victor Yu. Kalashnikov, Zhanna E. Belaya, Galina A. Mel'nichenko, Natalia G. Mokrysheva

Advantages of using T1-mapping in cardiac magnetic resonance imaging in patients with acromegaly

958 Ekaterina I. Kim, Anna K. Eremkina, Alina R. Elfimova, Natalia G. Mokrysheva

Search for clinical, genetic, morphological and immunohistochemical predictors of parathyroid cancer recurrence

CASE REPORTS

968 Margarita A. Perepelova, Larisa K. Dzeranova, Taras S. Panevin, Elena G. Przhialkovskaya, Ekaterina A. Pigarova, Ekaterina A. Troshina, Evgeniy G. Zotkin

Differential diagnosis of rheumatic manifestations of acromegaly

972 Madina I. Yevloyeva, Darya U. Savitskaya, Anastasia S. Severina, Minara S. Shamkhalova, Natalia P. Trubitsyna, Marina V. Shestakova

Features of pregnancy after simultaneous pancreas-kidney transplantation in patient with type 1 diabetes mellitus

978 Uliana V. Buyvalenko, Anna R. Levshina, Anna K. Eremkina, Kseniya A. Komshilova, Nadezhda M. Platonova

Allgrove syndrome in endocrinology: Difficulties of diagnosis and treatment features

REVIEWS

984 Marina V. Altashina, Ekaterina V. Ivannikova, Ekaterina A. Troshina

Intermittent fasting: Effectiveness and safety

КОНСЕНСУС

CONSENSUS

Применение высокодозного витамина D матричной формы выпуска для профилактики и лечения дефицита витамина D, в том числе у коморбидных пациентов

992 Use of high-dose matrix formulation of vitamin D for the prevention and treatment of vitamin D deficiency, including in comorbid patients

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

HISTORY OF MEDICINE

Н.А. Петунина, И.А. Кузина, Е.В. Гончарова,
Н.С. Мартиросян, М.Э. Тельнова, М.В. Хачатуров 
Вехи жизни и научно-педагогического пути
Михаила Ивановича Балаболкина (к 90-летию со дня
рождения профессора М.И. Балаболкина)

1007 Nina A. Petunina, Irina A. Kuzina,
Ekaterina V. Goncharova, Narine S. Martirosian,
Milena E. Telnova, Mikhail V. Khachaturov 
The milestones of the life and scientific-pedagogical path
of Mikhail Ivanovich Balabolkin (to the 90th anniversary
of the birth of Professor M.I. Balabolkin)

М.С. Шеремета, М.О. Корчагина, А.А. Трухин,
Г.А. Мельниченко 
Наследие доктора Saul Hertz

1012 Marina S. Sheremeta, Maria O. Korchagina,
Alexey A. Trukhin, Galina A. Mel'nichenko 
Legacy of Dr. Saul Hertz

Аутоиммунные и йододефицитные заболевания щитовидной железы как «вершина айсберга» полиорганной патологии

Е.А. Трошина[✉]

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье представлены современные данные об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении аутоиммунных и йододефицитных заболеваний в контексте возможных ассоциаций с другими аутоиммунными и неаутоиммунными соматическими патологиями. Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) представлены в виде «сигнальной патологии», требующей внимания врачей, рассмотрены вопросы синдрома множественных аутоиммунных поражений, обязательным компонентом которых является заболевание ЩЖ, чаще всего аутоиммунное. Приводятся данные о возможной взаимосвязи аутоиммунных, йододефицитных и опухолевых заболеваний ЩЖ с точки зрения единых механизмов патогенеза и взаимовлияний. Сделаны акценты на клинические проявления тиреотоксикоза и гипотиреоза, их влияния на сердечно-сосудистую систему, связь с течением ревматических и прочих заболеваний. Показана важность персонализации диагностики патологии ЩЖ, обязательного исключения возможных ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: щитовидная железа, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, йододефицитные заболевания щитовидной железы, аутоиммунитет, аутоиммунный полигланулярный синдром, зоб

Для цитирования: Трошина Е.А. Аутоиммунные и йододефицитные заболевания щитовидной железы как «вершина айсберга» полиорганной патологии. Терапевтический архив. 2024;96(10):923–931. DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202855

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

EDITORIAL ARTICLE

Autoimmune and iodine deficiency diseases of the thyroid gland as the "tip of the iceberg" of multiple organ pathology

Ekaterina A. Troshina[✉]

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

Abstract

The article presents modern data on the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of autoimmune and iodine deficiency diseases in the context of possible associations with other autoimmune and non-autoimmune somatic pathologies. Diseases of the thyroid gland (TG) are presented in the form of a "signal pathology" that requires the attention of doctors; the issues of the syndrome of multiple autoimmune lesions are considered, an obligatory component of which is a disease of the TG, most often autoimmune. Data are provided on the possible relationship between autoimmune, iodine deficiency and tumor diseases of the TG from the point of view of common mechanisms of pathogenesis and mutual influences. Emphasis is placed on the clinical manifestations of thyrotoxicosis and hypothyroidism, their effects on the cardiovascular system, and their connection with the course of rheumatic and other diseases. The importance of personalizing the diagnosis of TG pathology and the mandatory exclusion of possible associated diseases is shown.

Keywords: thyroid gland, autoimmune diseases of the thyroid gland, iodine deficiency diseases of the thyroid gland, autoimmunity, autoimmune polyglandular syndrome, goiter

For citation: Troshina EA. Autoimmune and iodine deficiency diseases of the thyroid gland as the "tip of the iceberg" of multiple organ pathology. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(10):923–931. DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202855

Введение

Заболевания щитовидной железы (ЗЩЖ и ЩЖ) среди эндокринных нарушений занимают 2-е место после сахарного диабета (СД). В России у 20–40% населения имеются ЗЩЖ, 80% из них связано с хроническим дефицитом йода в питании, большинство остальных можно отнести к аутоиммунным и опухолевым патологиям [1]. Для аутоиммунных заболеваний (АИЗ) характерно нарушение функции ЩЖ (тиреотоксикоз или гипотиреоз), йододефицитные заболевания (ЙДЗ) ЩЖ сопровождаются нарушением ее функции, как правило, нечасто и только на более поздних стадиях болезни.

АИЗ эндокринных органов, включая ЩЖ, могут сочетаться как друг с другом, так и со множеством других не-эндокринных аутоиммунных патологий (в первую очередь

ревматологических, гастроэнтерологических, офтальмологических), в том числе в рамках наследственных аутоиммунных полигланулярных синдромов (АПС), приводя к мультиорганной патологии, требующей ранней диагностики заболеваний-компонентов и персонализации терапии [2]. Патогенез аутоиммунных мультиорганных поражений изучен недостаточно, помимо генетических основ их формирования исследуется вклад собственно иммунной системы в развитие того или иного заболевания-компонента. Сегодня уже установлено, что Т- и В-клетки вносят вклад в патогенез всех типов АПС. Однако исследования по субпопуляциям лимфоцитов при всех подтипах АПС (включающих и неэндокринные системные мультиорганные поражения) противоречивы, что может быть связано с проведением анализа в разные фазы течения заболеваний-компонентов и ред-

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. Центра – дир. Института клинической эндокринологии. E-mail: troshina@inbox.ru

[✉]Ekaterina A. Troshina. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702

кой возможностью проведения исследований в динамике. Для всех подтипов АПС характерно наличие дефекта в системе иммунологического выживания и появление «запрещенных» клонов Т-лимфоцитов, не поддающихся регулируемому воздействию нормальных регуляторных Т-клеток и способных взаимодействовать с В-лимфоцитами с образованием избыточного количества органоспецифических стимулирующих антител (АТ).

ИДЗ ЩЖ могут «маскировать» наличие опухолей разной степени дифференцировки. Так, узловые образования в ЩЖ достаточно часто являются поводом для проведения дополнительного расширенного обследования пациента, направленного на исключение рака ЩЖ (РЩЖ).

Аутоиммунные заболевания ЩЖ **Иммунологические и молекулярно-генетические аспекты патогенеза**

АИЗ ЩЖ – опосредованные Т-клетками органоспецифические патологии, главной отличительной чертой патогенеза которых является потеря толерантности иммунной системы к антигенам (АГ) ЩЖ, они представлены болезнью Грейвса (БГ) и хроническим аутоиммунным тиреоидитом (ХАИТ и АИТ), это одни из наиболее распространенных АИЗ. Клинически АИЗ ЩЖ проявляются развитием синдромов тиреотоксикоза или гипотиреоза и характеризуются циркулирующими антииреоидными АТ и лимфоцитарной инфильтрацией ткани ЩЖ [3]. АИЗ ЩЖ встречаются почти у 10% женщин репродуктивного возраста и вызывают большой интерес у клиницистов из-за их потенциально негативного влияния на женскую фертильность и течение беременности. Повышенная распространенность АИЗ ЩЖ у женщин с бесплодием и (или) с преждевременной недостаточностью яичников и эндометриозом – весьма характерная ситуация. Взаимосвязь между АИЗ ЩЖ и повышенным риском потери беременности также хорошо изучена [4].

Распространенность гипотиреоза увеличивается с возрастом, пик заболеваемости приходится на возраст 30–50 лет. В США гипотиреозом страдают примерно 4% женщин в возрасте 18–24 лет и 21% – старше 74 лет; соответствующие значения у мужчин составляют 3 и 16% [5]. Женщины имеют более высокий риск развития АИЗ ЩЖ (~ 4–10/1, женщины/мужчины), чем мужчины; частота гипотиреоза выше у больных с АИЗ ЩЖ в пожилом возрасте; в заболеваемости АИЗ ЩЖ присутствует географическая неоднородность; распространенность АИЗ ЩЖ варьирует в зависимости от расы и увеличивается с возрастом. Механизмы, лежащие в основе аутоиммунной атаки на ЩЖ, до сих пор полностью не известны, но эпидемиологические данные свидетельствуют о синергии генетической предрасположенности и триггеров окружающей среды [6].

АИЗ ЩЖ возникают из-за сложного взаимодействия между экологическими и генетическими факторами. Основные гены, отвечающие за предрасположенность к АИЗ ЩЖ, которые идентифицированы и охарактеризованы: локус гена *HLA-DR* (human leucocyte antigens – лейкоцитарные антигены главного комплекса гистосовместимости человека, изотип DR), а также гены, не относящиеся к главному комплексу гистосовместимости (МНС – major histocompatibility complex), включая *CTLA-4* (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 – ген цитотоксического фактора 4, ассоциированного с Т-лимфоцитами), *CD40* (cluster of differentiation 40 – кластер дифференцировки 40), *PTPN22* (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 – протеинтирозинфосфатаза нерецепторного типа 22), тиреоглобулина (ТГ) и гены рецептора тиреотропного гормона (ТТГ) [7, 8].

В свою очередь, гены, не относящиеся к МНС, которые определяют предрасположенность к АИЗ ЩЖ, можно разделить на 2 группы: (1) иммунорегуляторные гены (например, *CD40*, *CTLA-4* и *PTPN22*); (2) тиреоспецифические гены – гены ТГ и рецептора ТТГ. Эти гены взаимодействуют с факторами окружающей среды, вероятно, посредством эпигенетических механизмов, вызывая заболевание [8, 9]. Факторами внешней среды, способствующими развитию АИЗ ЩЖ, являются избыток йода, дефицит селена, ряд лекарственных препаратов и инфекций, курение, стресс и др.

Важно отметить, что гены *HLA* класса II были первыми генами, протестированными при АИЗ ЩЖ. БГ ассоциирована с *HLA-DR3* у европеоидов, причем частота *DR3* у пациентов с БГ европеоидной расы составляет приблизительно 0–50%, а в общей популяции – примерно 15–30%. Показано, что среди европеоидов *HLA-DQA1*0501* также связан с БГ, но оказывается, что первичным аллелем восприимчивости при БГ все-таки является *HLA-DR3* (*HLA-DRB1*03*). Данные об аллелях *HLA* при ХАИТ менее однозначны, чем при БГ. Более ранние исследования показали связь гипертрофического варианта ХАИТ с *HLA-DR5*, а атрофического – с *DR3* у европеоидов. Однако более поздние исследования на европеоидах сообщили о слабой связи ХАИТ с *HLA-DR3* и *HLA-DR4* [8].

Так или иначе, но за последние 30 лет изучены механизмы, с помощью которых белки *HLA* класса II обеспечивают восприимчивость к аутоиммунитету. Показано, что Т-клетки распознают АГ и отвечают на него путем взаимодействия с комплексом между АГ-пептидом и молекулой *HLA* класса II (в основном DR и DQ). Различные аллели *HLA* класса II имеют разное сродство к пептидам, а пептиды, образующиеся в результате протеолиза аутоантигенов – ААГ (например, ТГ), распознаются рецепторами Т-клеток на клетках, избежавших толерантности. Таким образом, некоторые аллели *HLA-DR* могут позволять определенным ААГ-пептидам входить в антигенсвязывающую зону внутри молекулы *HLA*, распознаваться рецептором Т-клеток и обеспечивать развитие аутоиммунного ответа на этот АГ. Таким образом, изменения в связывании пептидов с *HLA-DR* играют важную роль в этиологии как БГ, так и ХАИТ [9, 10].

Гены, не относящиеся к МНС, участвуют в патогенезе АИЗ ЩЖ при помощи прочих механизмов. Так, *CTLA-4* является основным негативным регулятором активации Т-клеток. *CTLA-4* может играть роль в аутоиммунитете, кроме того полиморфизм, который снижает экспрессию/функцию *CTLA-4*, усилит активацию Т-клеток и потенциально приведет к аутоиммунитету.

CD40 рассматривается как основной ген предрасположенности к БГ. Он экспрессируется преимущественно на В-клетках и других антигенпрезентирующих клетках и играет фундаментальную роль в активации В-клеток, вызывая пролиферацию В-клеток, переключение класса иммуноглобулина (Ig), секрецию АТ. Передача сигнала *CD40* в тиреоцитах может привести к секреции цитокинов (например, интерлейкина-6 и активации резидентных Т-клеток в щитовидной железе. *CD40* является основной молекулой, стимулирующей антигенпрезентирующие клетки и В-клетки, и может также играть роль в развитии других АИЗ. Например, показано, что С-аллель *CD40* тесно связан с высокими уровнями IgE при бронхиальной астме.

Лимфоидная тирозинфосфатаза, кодируемая геном *PTPN22*, подобно *CTLA-4*, является мощным ингибитором активации Т-клеток. Обнаружено, что замена триптофана/аргинина в кодоне 620 (R620W) *PTPN22* связана с АИЗ ЩЖ, включая как БГ, так и ХАИТ, а также с другими АИЗ.

Ген ТГ кодирует ТГ, который представляет собой гомодимерный белок массой 660 кДа и служит предшественником и хранилищем гормонов ЩЖ. ТГ – одна из основных мишеней иммунного ответа при АИЗ ЩЖ, и все их фенотипы характеризуются выработкой АТ к нему.

Очевидно, что и прочие гены способствуют генетической предрасположенности к АИЗ ЩЖ, их различным фенотипам, тяжести заболевания и, возможно, реакции на терапию.

Один из наиболее интригующих факторов окружающей среды, вызывающих АИЗ ЩЖ, – инфекция. Действительно, есть доказательства того, что инфекционные агенты могут вызывать АИЗ ЩЖ, в том числе обуславливать сезонность и географическую изменчивость БГ. В патогенез АИЗ ЩЖ вовлечено несколько инфекционных агентов, включая *Yersinia enterocolitica*, вирус Коксаки В, ретровирусы, *Helicobacter pylori*. Однако в настоящее время самая сильная связь АИТ с инфекционным агентом наблюдается с вирусом гепатита С [9].

Каковы же механизмы, с помощью которых инфекционные агенты могут вызвать АИТ? Существует две основные теории индукции аутоиммунитета инфекционными агентами:

- 1) теория молекулярной мимикрии, которая предполагает, что сходство последовательностей между вирусными белками и собственными белками может индуцировать перекрестный иммунный ответ на ААТ;
- 2) теория активации «свидетеля» предполагает, что вирусная инфекция определенной ткани может вызвать местное воспаление (например, за счет высвобождения цитокинов), что приводит к активации аутореактивных Т-клеток, которые находились в состоянии покоя или подавлялись периферическими регуляторными механизмами.

Вторая теория представляется более очевидной.

Что касается прочих патогенетических механизмов, следует отметить и существование многочисленных цитокиновых сетей, которые вовлекают клетки ЩЖ в цепь нарастающих провоспалительных эффектов, таких как экспрессия компонентов воспаления, а целый ряд различных дефектов в Т-регуляторных клетках может лежать в основе потери аутоотолерантности к ААТ ЩЖ [6, 10].

Как уже отмечено ранее, и БГ, и ХАИТ иммунологически характеризуются патологической инфильтрацией ткани ЩЖ Т- и В-клетками, реагирующими на тиреоидные АГ, биохимически – продукцией аутоантител (ААТ) к щитовидной железе, а клинически – развитием гипертиреоза при БГ и гипотиреоза при ХАИТ. При БГ определяется наличие стимулирующих АТ к рецептору ТТГ, которые патогномоничны для данного заболевания. Повышение АТ к тиреопероксидазе (ТПО) практически всегда выявляется у лиц как с ХАИТ, так и с БГ.

Наличие АТ к ТПО – показатель агрессии иммунной системы по отношению к собственному организму. Обычно их появление является первым сдвигом в ходе развивающегося АИЗ ЩЖ. В отличие от других ААТ к ТПО являются комплементфиксирующими, и они непосредственно участвуют в комплементзависимой цитотоксичности, вызывающей усиление органоспецифической аутоагрессии. Большая часть АТ к ТПО относится к классу IgG1 и несколько в меньшей степени – к IgG4. АТ этих подклассов могут участвовать в активации каскада комплемента и обладают цитотоксическим действием. АТ IgG2 и IgG3 в сыворотке крови присутствуют в незначительном количестве. Высокая частота встречаемости ААТ к ТПО наблю-

дается нередко при нетиреоидных заболеваниях: СД (25%), пернициозной анемии (52%), аутоиммунном гастрите (13%) и первичном билиарном циррозе (29%). Это указывает на полиорганный характер АИЗ и демонстрирует значимость ААТ к ТПО при различных АИЗ. Важно, что АТ могут быть выявлены в крови пациентов за несколько лет до появления ранних специфических симптомов заболевания [11, 12].

Важно отметить тот факт, что некоторые АИЗ, включая АИЗ ЩЖ, имеют определенную косегрегацию. Четко показана связь генетически предсказанной функции ЩЖ с АИЗ, такими как целиакия, синдром Шегрена, аутоиммунный гастрит, СД 1-го типа (СД 1) и ревматоидный артрит (РА). При этом варианты *PSORS1C1* (psoriasis susceptibility 1 candidate 1) и *HLA-DQA1* связаны с высоким уровнем ТТГ, а именно эти гены вовлечены в патогенез одного или нескольких других АИЗ [7]. Генетические вариации в различных хорошо известных генах, связанных с аутоиммунностью (*HLA-C*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1*, *SH2B3* – *SH2B* adaptor protein 3, *STAT4* – signal transducer and activator of transcription 4) также сопряжены с вариациями уровней ТТГ. Все это ставит вопросы о том, являются ли популяционные референсные диапазоны ТТГ действительно репрезентативными для всех без исключения людей или каждый человек имеет уникальную заданную «точку нормы», расположенную в пределах этих широких популяционных референсных диапазонов [10, 11], а также всегда ли АИЗ ЩЖ представляет собой самую раннюю патологию в каскаде последующих событий, ведущих к последовательному развитию целого ряда АИЗ у одного и того же человека. Действительно АИЗ ЩЖ можно и нужно рассматривать в контексте «сигнальной патологии» полиорганных поражений, что важно с клинической точки зрения с учетом широкой распространенности заболеваний, в основе которых лежит поломка в иммунной системе [13].

Как уже сказано, высокие титры антитиреоидных АТ практически всегда указывают на наличие АИЗ ЩЖ, причем у пациентов с АИЗ ЩЖ также могут обнаруживаться АТ и к другим органоспецифическим АГ, что не является отражением антигенной перекрестной реактивности, а может свидетельствовать о наследовании 1 и более генов предрасположенности к заболеванию, расположенных в непосредственной близости друг к другу на хромосоме 6.

АИЗ ЩЖ в составе синдрома множественных аутоиммунных поражений

АИЗ ЩЖ могут ассоциироваться и с другими неэндокринными АИЗ, формируя так называемый синдром множественных аутоиммунных поражений (СМАИП), а также входить в состав АПС, в первую очередь АПС 2 и 3-го типа (АПС 3). АПС 2-го типа (распространенность 1 случай на 20 тыс. населения) манифестирует во взрослом возрасте и характеризуется развитием 2 и более основных аутоиммунных эндокринопатий: первичной надпочечниковой недостаточности, СД 1, АИЗ ЩЖ в сочетании с другими АИЗ. АПС 3 (аутоиммунные тиреопатии в сочетании с другими АИЗ, исключая недостаточность надпочечников и/или гипопаратиреоз) имеет намного большую распространенность, достигающую 150 случаев на 100 тыс. населения, из-за латентных форм течения заболевания [14–16]. Латентная форма АПС подразделяется на субклиническую и потенциальную. Субклинический вариант представляет собой наличие одного АИЗ в сочетании с 1 и более серологическими маркерами других основных составляющих АПС, а также субклиническим нарушением функции 2-го органа-мишени. Потенци-

альная форма включает наличие 1 АИЗ с аутоиммунными маркерами поражения других органов-мишеней, но без нарушения их функции. Исходя из этого у пациентов с 1 АИЗ (как правило, это ХАИТ или БГ) является важным выявление факторов риска развития других патологий – компонентов АПС, так как их манифестация может протекать в более тяжелой форме, чем при изолированном варианте заболевания и увеличивать тем самым риск осложнений [17]. Определение латентных форм АПС осуществляется по наличию ААТ к органам-мишеням и по исследованию их остаточной функции [18].

Пациенты с АИЗ ЩЖ требуют более тщательного обследования и на предмет патологии желудка, B_{12} - и железододефицитной анемии. Достаточно информативными неинвазивными инструментами скрининга в связи с этим являются уровни гастрина и/или пепсиногена в сыворотке крови, а также АТ к *H. pylori*.

На стадии выявления циркулирующих ААТ уже возможны нарушения функции практически всех органов-мишеней. Систематическое обследование на предмет остаточной функции органа-мишени путем проведения нагрузочных тестов позволяет выделить потенциальную и субклиническую формы заболевания. Раннее выявление и начало лечения компонентов СМАИП в некоторых случаях является ключевым, позволяя избежать тяжелых осложнений, и способствует улучшению качества и продолжительности жизни [2, 17].

В целом естественное течение любого АИЗ, в том числе БГ и ХАИТ, характеризуется прогрессированием от латентной и субклинической стадий к клинической. При верификации какого-то одного АИЗ существует высокая вероятность последовательной манифестации других аутоиммунных патологий. При этом каждый 4-й пациент с ХАИТ в течение жизни заболевает аутоиммунными нетиреоидными патологиями, а среди лиц с нетиреоидными аутоиммунными болезнями почти в 50% случаев выявляется АИЗ ЩЖ.

При скрининговых обследованиях внешне здорового населения 10–13% женщин и 2–3% мужчин имеют положительный результат на ААТ к ЩЖ. Приблизительно 1/3 женщин и 1/4 мужчин с клиническим, субклиническим или потенциальным вариантом АИЗ ЩЖ предрасположены к развитию другого АИЗ [19]. Однако развитию развернутой клинической картины заболевания-компонента, в том числе входящего в состав СМАИП/АПС 3, обычно предшествует продолжительная фаза скрытых аутоиммунных изменений на клеточном уровне [2, 16, 17]. СМАИП/АПС 3 представляет собой комбинацию АИЗ ЩЖ (БГ, ХАИТ и др.) – *обязательный компонент* – с одним или несколькими аутоиммунными эндокринными и неэндокринными заболеваниями и подразделяется на подтипы в зависимости от пораженных органов. Так, в подтип 3А входят лимфоцитарный гипопаритиз, СД 1, болезнь Хирата, синдром преждевременного истощения яичников; подтип 3В представлен хроническим атрофическим гастритом, пернициозной анемией, целиакией, аутоиммунным гепатитом, первичным билиарным циррозом, хроническими воспалительными заболеваниями кишечника; подтип 3С включает витилиго, алопецию, миастению, синдром мышечной скованности, рассеянный склероз, а в подтип 3D входят системная красная волчанка (СКВ) или дискоидная красная волчанка, РА, смешанное заболевание соединительной ткани, синдром Шегрена, идиопатическая воспалительная миопатия, системная склеродермия, болезнь Стилла, спондилоартриты, рецидивирующий полихондрит, болезнь Бехчета, антифосфолипидный синдром, системный васкулит [2, 19, 20].

АИЗ ЩЖ сегодня рассматриваются и в контексте патологий, ассоциированных с IgG4 (IgG4-related disease – IgG4-RD), которые представляют собой также потенциально полиорганные заболевания. IgG4-RD – это фиброзно-воспалительное состояние, характеризующееся тенденцией к образованию опухолевых поражений, повышенным уровнем IgG4 в сыворотке, обильной инфильтрацией IgG4-позитивных плазматических клеток и лимфоцитов с фиброзом и чувствительностью к стероидам. Поджелудочная железа была первым органом, в котором идентифицирован IgG4-RD, но в настоящее время заболевание описано практически во всех системах органов, включая желчевыводящие пути, слюнные железы, слезные железы, почки, легкие, лимфатические узлы и брюшинное пространство. В одних случаях клинические проявления обнаруживают в 1 органе, тогда как в других наблюдается влияние на 2 и более органов одновременно или метакронно. Клинические симптомы IgG4-RD зависят от локализации поражения. Однако распространенность, распределение и корреляция каждого IgG4-RD неизвестны [21].

Заболевание IgG4-RD выявляется по комплексным или органоспецифичным диагностическим критериям. На настоящий момент органоспецифические критерии установлены для нескольких органов, но не для ЩЖ, хотя 3ЩЖ, связанные с IgG4, могут включать не только тиреоидит Риделя, но и ХАИТ и БГ. Диагностические критерии IgG4-ассоциированных АИЗ ЩЖ могут быть следующими:

I. Увеличение ЩЖ.

II. Гипоэхогенные поражения ЩЖ по данным ультразвукового исследования.

III. Повышенные уровни IgG4 в сыворотке.

IV. Гистопатологические данные при поражении ЩЖ.

V. Вовлечение других органов.

«Окончательный» диагноз IgG4-ассоциированных АИЗ ЩЖ ставится при выполнении I, II, III и IV, тогда как «вероятный» диагноз IgG4-ассоциированных АИЗ ЩЖ – при выполнении I, II и IV или V. Пациенты, соответствующие критериям I, II и III, считаются с «возможными» IgG4-ассоциированными АИЗ ЩЖ. Полагают, что предложенные диагностические критерии способствуют более точной диагностике IgG4-ассоциированных АИЗ ЩЖ. Более того, они могут привести к лучшему пониманию их патогенеза, возможной связи со СМАИП и клинических последствий [22].

Клинические аспекты АИЗ ЩЖ

Клинические проявления собственно АИЗ ЩЖ заключаются в том, что БГ характеризуется тиреотоксикозом, диффузным поражением ЩЖ, приводящем, как правило, к увеличению ее объема, и чаще всего сочетается с эндокринной офтальмопатией и/или претибальной микседемой и/или акропатией. ХАИТ характеризуется либо гипертрофией ЩЖ (тиреоидит Хашимото), либо ее атрофией и имеет в течении несколько фаз, включая тиреотоксическую, но исходом заболевания всегда является стойкий гипотиреоз, клиническая картина которого варьирует в зависимости от выраженности и длительности дефицита тиреоидных гормонов.

Известно, что в патогенезе гипертрофической формы АИТ в большей степени задействованы Th1 – Т-хелперы 1 (клеточный иммунитет), а в патогенезе его атрофической формы – Th2 (гуморальный иммунитет). Отмечено также, что при АИТ в ткани ЩЖ увеличивается экспрессия Th1-цитокинов – интерферона γ и интерлейкина-2, что также коррелирует с локальными воспалительными реакциями [23]. При ультразвуковой диагностике ХАИТ можно выявить как диффузные изменения экзогенности и

структуры ЩЖ, так и локальные очаги воспаления, нередко имитирующие «узлы».

Основное лечение ХАИТ заключается в компенсации первичного гипотиреоза, стандарт которого – заместительная терапия гормонами ЩЖ. Что касается тиреотоксикоза, он при ХАИТ не имеет развернутой клинической картины, однако у некоторых пациентов могут наблюдаться учащенное сердцебиение, сложности с концентрацией внимания, беспокойство, непереносимость жары и др. Обычно транзиторный тиреотоксикоз при ХАИТ продолжается не более 4–6 мес и не требует тиреостатической терапии. При декомпенсированном тиреотоксикозе, чаще всего возникающем по причине БГ, характерны полиорганные нарушения, но наиболее важным органом-мишенью является сердце. Тиреотоксикоз может приводить к тахикардии, наджелудочковым аритмиям, ухудшению течения стенокардии, застойной сердечной недостаточности, а также обострению ранее существовавших заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС).

Изменения, развивающиеся в ССС под воздействием тиреоидных гормонов, могут быть следствием как прямого их связывания с рецепторами кардиомиоцитов, так и опосредованного влияния через активацию симпатической нервной системы или через изменение периферического кровообращения, влияющего на пред- и постнагрузку сердца. Тиреоидные гормоны оказывают прямой положительный инотропный эффект на сердце, но помимо этого они оказывают и не прямое влияние на сердце через автономную нервную систему, меняя количество ряда адренергических рецепторов на поверхности клетки [8, 24, 25]. Стойкая компенсация тиреотоксикоза при БГ позволяет избежать развития серьезных, а иногда и необратимых осложнений со стороны ССС. В контексте обсуждения ЩЖ в качестве «сигнальных» нужно сказать и о том, что АИЗ ЩЖ могут иметь определенную генетическую обусловленную связь с патологией ССС, что подтверждается тем фактом, что не только гипер- или гипотиреоз, но даже небольшие сдвиги в функции ЩЖ в пределах референсного диапазона нормальных значений ТТГ и тиреоидных гормонов могут быть связаны с клиническими последствиями, включая повышенный риск ишемической болезни сердца (ИБС), мерцательной аритмии, инсульта, СД 2, деменции, депрессии и даже смерти.

Генетическая связь сердечно-сосудистых заболеваний с повышенными концентрациями свободного трийодтиронина (Т3) свидетельствует о повышенном риске сердечных аритмий, в частности мерцательной аритмии и трепетания предсердий, тогда как генетическая предрасположенность к высоким уровням ТТГ связана с более высоким риском коронарного атеросклероза, стенокардии, ИБС и инфаркта миокарда (ИМ) [8, 24].

ССС в принципе является одной из основных систем органов-мишеней, на которые действуют гормоны ЩЖ. Биологический эффект на ССС оказывает активный гормон Т3, 80% которого образуется в результате периферической конверсии прогормона тироксина (Т4). Т3 играет важную роль в регуляции частоты сердечных сокращений, сократимости сердца и периферического сопротивления артерий. Гормоны ЩЖ влияют на сердце тремя способами:

- 1) путем прямого воздействия на гены в кардиомиоцитах, что приводит к регуляции экспрессии генов-мишеней;
- 2) за счет внеядерных негеномных воздействий на ионные каналы в клеточной мембране кардиомиоцитов;
- 3) через влияние Т3 и Т4 на периферическое кровообращение, которое определяет сердечно-сосудистую гемодинамику, сердечное наполнение и систолическую сократительную способность миокарда.

Негеномные эффекты тиреоидных гормонов на кардиомиоциты и сосуды включают активацию мембранных ионных натриевых, калиевых и кальциевых каналов, воздействие на митохондрии и участие в сигнальных путях кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов.

Нарушение метаболизма гормонов ЩЖ приводит к различным формам заболеваний сердца: уровень Т3 отрицательно коррелирует с распространенностью ИБС; гипотиреоз может ускорить процесс атеросклероза и увеличить риск сердечно-сосудистых событий. Влияние тиреоидных гормонов на частоту сердечных сокращений проявляется при гипертиреозе тахикардией и повышением риска фибрилляции предсердий, а при гипотиреозе – брадикардией и снижением сократительной способности миокарда. Синдром низкого Т3 увеличивает смертность пациентов с острым ИМ. Типичными признаками этого синдрома являются снижение уровня Т3 в крови и низкий или нормальный уровень Т4 при нормальном или незначительно пониженном уровне ТТГ. Патогенез этого состояния на первых этапах развития критического состояния пациента может быть связан с реакциями острой фазы как на системное поражение [24, 25]. У пациентов в критическом состоянии заметно нарушается метаболизм гормонов ЩЖ в печени, что объясняет повышенный уровень циркулирующего реверсивного Т3 и снижение уровней активных Т3 и Т4 в плазме крови даже при нормальном или слегка пониженном уровне ТТГ. Клинические проявления синдрома могут варьироваться в зависимости от степени поражения периферических тканей, а также продолжительности и тяжести заболевания. Снижение циркулирующих уровней гормонов ЩЖ положительно коррелирует с тяжестью прогноза. Низкое значение Т3 является надежным предиктором смертности у пациентов с ИМ или сердечной недостаточностью [25].

Нужно отметить, что гормоны ЩЖ могут регулировать уровень липидов в крови, а затем влиять на возникновение и прогрессирование ИБС. Промотор гена рецептора липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) содержит элемент, чувствительный к гормонам ЩЖ, свободный Т3 может стимулировать его и вызывать увеличение экспрессии рецепторов ЛПНП, тем самым увеличивая клиренс ЛПНП. Гипотиреоз может повышать уровни общего холестерина и ЛПНП, ускорять развитие атеросклероза и прогрессирование ИБС. Уровни свободного Т3 в сыворотке обратно коррелируют с атеросклерозом сонных артерий, низкий уровень свободного Т3 в сыворотке является важным фактором, определяющим атеросклероз сонных артерий.

Помимо дислипидемии гипотиреоз может также приводить к эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляции, нарушению фибринолиза, гипергомоцистеинемии, системному воспалению и аномалиям тромбоцитов. Низкий уровень гормонов ЩЖ меняет структуру артериальных мышц и вызывает утолщение сосудистой стенки. Эти изменения не зависят от гиперхолестеринемии и возникают достаточно быстро после формирования гипотиреоза.

В целом гипотиреоз имеет значительно худший прогноз как в отношении общей смертности, так и сердечной смерти по сравнению с эутиреозом и даже гипертиреозом.

Схожая картина наблюдается при сочетании АИЗ ЩЖ с ревматическими патологиями. Как правило, гипотиреоз привносит наихудшие влияния на течение этих заболеваний. У пациентов с АИЗ ЩЖ описаны различные ревматологические симптомы, которые являются следствием нарушений функции ЩЖ. При этом гипотиреоз чаще ассоциируется с жалобами, связанными с опорно-двигательным аппаратом. Пациенты с гипотиреозом могут страдать

от артралгии, миалгии, миопатии, феномена Рейно, синдрома сухого глаза, синдрома запястного канала или синдрома, подобного ревматической полимиалгии. Однако поскольку АИЗ ЩЖ тесно связаны с другими органоспецифическими или системными АИЗ, сочетания АИЗ ЩЖ с истинными ревматическими патологиями позволили выделить один из подтипов АПС – СМАИП/АПС подтипа 3D [2, 26]. Так, при БГ и ХАИТ в течение жизни ревматическое и неревматическое АИЗ может развиваться в 10–50%. Среди лиц с АИЗ ЩЖ частота РА составляет 3%, ревматической полимиалгии – 1,4%, синдрома Шегрена – 0,9%, СКВ – 0,8% [27–29]. Следует отметить, что, например, у пациентов с РА гипотиреоз в исходе ХАИТ способствует повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома и может быть сопоставлен с повышенной активностью заболевания, а у беременных пациенток с СКВ более часто развиваются АИЗ ЩЖ и послеродовой тиреодит, а при наличии исходной патологии ЩЖ – увеличивается частота преждевременных родов [30, 31].

Опухоли ЩЖ как «сигнальное заболевание»

Основной целью лечения сочетанных аутоиммунных эндокринных и неэндокринных мультиорганных патологий является достижение стойкой клинической и иммунологической ремиссии с учетом их коморбидности. Сегодня остро стоит задача по разработке и внедрению в практику диагностических тестов, результатом проведения которых станет выбор терапевтической стратегии при мультиорганных и системных аутоиммунных эндокринных и неэндокринных заболеваниях-компонентах. Необходимы дополнительные чувствительные и специфичные маркеры, которые позволили бы с большей вероятностью прогнозировать клиническое течение заболеваний, определять стадию манифестации заболеваний-компонентов в течение жизни человека, прогнозировать успешность заместительной терапии и оценивать риск развития рецидивов.

Не менее важным все это представляется и для РЩЖ, поскольку в ряде случаев опухоль также может стать поводом поиска прочих заболеваний у одного и того же пациента. Заболеваемость РЩЖ в различных странах мира составляет от 0,5 до 10 новых случаев на 100 тыс. человек в год, что делает его весьма распространенным заболеванием.

Высокодифференцированный РЩЖ может входить в состав целого ряда генетических синдромов, таких как семейный полипоз толстого кишечника (полипы толстой кишки, РЩЖ); синдром Гарднера (полипы тонкой и толстой кишки, остеомы, фибромы, липомы, папиллярный РЩЖ – ПРЩЖ); синдром Туркота (полипы толстой кишки, опухоли головного мозга, ПРЩЖ); синдром Коудена (множественные гамартомы, опухоли молочной железы, фолликулярный РЩЖ); комплекс Карни (пигментные пятна, миксомы, шванномы, нодулярная гиперплазия надпочечников, гиперкортизолизм, аденомы гипофиза, эндокринные опухоли яичек, иногда – фолликулярный РЩЖ); синдром (аденомы парашитовидных желез, аденомы гипофиза, эндокринные опухоли поджелудочной железы, иногда – фолликулярный РЩЖ).

Медулярный РЩЖ (МРЩЖ) – редкая злокачественная опухоль, развивающаяся из парафолликулярных С-клеток ЩЖ, является обязательным компонентом синдрома множественных эндокринных неоплазий 2-го типа, а определение уровня кальцитонина – ключевым в его диагностике. Эта опухоль составляет 3–4% неоплазий ЩЖ, данный вид рака может возникать спорадически или передаваться по наследству. Наследственный МРЩЖ возникает

как часть синдрома множественной эндокринной неоплазии типа 2А или 2В или семейного МРЩЖ. Зародышевые мутации протоонкогена *RET* вызывают наследственные формы рака, тогда как соматические мутации могут присутствовать при спорадических формах заболевания. Ген *RET* кодирует рецепторную тирозинкиназу, участвующую в активации внутриклеточных сигнальных путей, ведущих к пролиферации, росту, дифференцировке, миграции и выживанию клеток.

Кальцитонин, основной секреторный продукт С-клеток, – специфический и высокочувствительный биомаркер МРЩЖ. Уровень кальцитонина необходимо оценивать с учетом гендерных различий верхней границы референсных значений. При повышенном уровне кальцитонина показано проведение стимуляционного теста с глюконатом кальция. Это важный дифференциально-диагностический инструмент, поскольку вираж кальцитонина (стимуляция >3–4 раз) говорит о тиреоидном происхождении гиперкальцитонинемии, позволяет заподозрить МРЩЖ с высокой долей вероятности и направить пациента на тонкоигольную пункционную биопсию, дополненную методикой смыва на кальцитонин из разных зон (узловая и неузловая) ЩЖ, для дальнейшей дифференциальной диагностики МРЩЖ и гиперплазии С-клеток с гиперпродукцией кальцитонина.

Наличие у пациента любого типа РЩЖ – весомый повод исключать сочетанные с ним заболевания, тем более что и для высокодифференцированного ПРЩЖ, и для АИЗ ЩЖ характерна сильная лимфоцитарная инфильтрация тиреоидной ткани. Считается, что дендритные клетки (ДК) играют центральную роль как в развитии АИЗ ЩЖ, так неопластических ЗЩЖ [32, 33]. Увеличение количества ДК в инфильтратах ЩЖ регистрируется при всех основных АИЗ ЩЖ, причем выявляются как зрелые ДК, локализованные в соединительной ткани, так и незрелые ДК, группирующиеся вокруг фолликулов ЩЖ. Установлено, что у пациентов с аутоиммунными тиреопатиями показатели концентрации субпопуляций ДК в периферической крови значительно ниже, чем у здоровых людей, а сами ДК характеризуются повышенной выработкой интерферона α в условиях *in vitro* под воздействием стимуляции. Считается, что молекулы, вызывающие хроническое воспаление, могут играть первостепенную роль в индуцировании и развитии опухолей, следовательно, не исключено, что ДК участвуют в развитии РЩЖ. При папиллярном раке ДК характеризуются четким распределением в опухоли: незрелые клетки, как правило, локализуются внутри опухоли, тогда как зрелые – вокруг нее. При ПРЩЖ ДК могут участвовать в процессе «ускользания» опухоли от иммунного ответа, следовательно, они определенно вовлечены в патогенез тиреоидного рака.

Хроническая лимфоцитарная инфильтрация ЩЖ значительно чаще регистрируется у пациентов с ПРЩЖ, чем у лиц, имеющих, например, узловой коллоидный зоб, обусловленный хроническим дефицитом йода в питании.

Поскольку ПРЩЖ и ХАИТ могут протекать одновременно, выдвинуто предположение о том, что неоплазия может индуцироваться аутоиммунным воспалением и пациенты с длительным анамнезом ХАИТ входят в группу высокого риска развития рака. Эта гипотеза подтверждена рядом наблюдений, свидетельствующих о том, что повышенная концентрация провоспалительных цитокинов со свойствами факторов роста характерна для ХАИТ. Поскольку инфильтрация иммунными клетками при РЩЖ ассоциируется с более благоприятным прогнозом, можно предполагать, что все-таки существует определенный противоопухолевый иммунный ответ. Это может под-

тверждаться также наблюдением: в периферической крови пациентов с РЩЖ обнаруживается, как правило, двойная концентрация АТ к ТГ и ТПО-Ab по сравнению с общей популяцией [34–36].

Своевременная диагностика РЩЖ нередко затрудняется широким распространением в популяции ЙДЗ ЩЖ, в том числе узлового или многоузлового зоба.

Йододефицитные заболевания ЩЖ

ЙДЗ – это все нарушения здоровья, развитие которых связано с хроническим дефицитом йода в питании и полностью предотвратимые при его устранении. Так, 80% ЗЩЖ вызваны хроническим дефицитом йода, почти 1/3 из них – это узловый зоб. В России наблюдается тенденция к росту заболеваемости узловым и многоузловым зобом и тиреотоксикозом у людей старше 50 лет, что сопряжено с формированием функциональной автономии узловых образований с течением времени, которая и является причиной тиреотоксикоза и последующих кардинальных нарушений [37, 38].

Основной пусковой механизм развития зоба в условиях хронического дефицита йода – снижение концентрации йода в ткани ЩЖ. В настоящее время доказано, что йод является не только структурным компонентом тиреоидных гормонов, но и мощным регулятором роста и пролиферации тиреоцитов. Снижение интратиреоидной концентрации йода сопровождается усиленной продукцией факторов роста, активацией ангиогенеза, повышением чувствительности тиреоцитов к ТТГ. Следствием этих процессов становятся гипертрофия и гиперплазия тиреоцитов, т.е. формирование зоба, сначала диффузного, а потом узлового. Основной особенностью многоузлового зоба является морфологическая и функциональная гетерогенность ткани ЩЖ, сопряженная с повышенным риском образования соматических мутаций, в том числе возникают и активирующие мутации рецептора ТТГ, приводящие к автономной функции тиреоцитов. При условии сохраняющегося дефицита йода число автономно функционирующих тиреоцитов увеличивается. Важно помнить, что длительно существующий узловый зоб может стать причиной сердечных аритмий, и необходимо контролировать функцию ЩЖ у таких пациентов на регулярной основе, определяя уровень ТТГ.

Еще одна клиническая и социальная проблема, ассоциированная с дефицитом йода в питании, требующая внимания, – задержка психического развития различной тяжести. Так, в регионах с легкой и средней тяжестью дефицита йода наиболее характерны пограничная задержка психического развития в виде синдрома дефицита внимания без гиперактивности (невнимательный тип) на фоне неспецифической тревожно-депрессивной симптоматики с астеническим компонентом. Когнитивные нарушения свойственны синдрому дефицита внимания, вызванному дефицитом йода, они проявляются в виде снижения способности концентрации внимания и нарушения запоминания [39]. В российских исследованиях подтверждается неблагоприятное влияние последствий врожденного и транзиторного гипотиреоза на последующее нервно-психическое и речевое развитие детей [37]. С возрастом относительный вклад йодного дефицита в формирование таких сложно организованных психических функций, как мышление, оперативно-мыслительная деятельность, память, несколько снижается, но остается значимым для функций внимания, восприятия и мелкой моторики. Повышение или снижение уровня гормонов ЩЖ может проявляться неврологическими и/или психиатрическими симптомами,

нарушения функции ЩЖ часто встречаются у пациентов с депрессивными жалобами. Считается, что обследование пациентов с депрессией на предмет дисфункции ЩЖ и лечение основной дисфункции ЩЖ будут способствовать регрессу психиатрических симптомов [39].

В подростковый период даже легкий йодный дефицит может приводить к росту хронических заболеваний, особенно болезней лор-органов, снижению физического развития (низкая длина тела), нарушению полового здоровья (маточные кровотечения пубертатного периода), физической работоспособности (снижение мышечной силы и выносливости), развитию вегетативного дисбаланса и снижению функции внимания [40].

В условиях некорректируемого йододефицита увеличивается доля девочек-подростков с дисгармоничным физическим развитием до 39%, нарушениями процессов полового созревания – до 47%. Отсутствие йодной профилактики в регионе проживания сопровождается увеличением до 38% числа девочек с задержкой полового развития, смещением возраста менархе на более поздний срок, ростом до 34% тяжелых нарушений менструальной функции. Таким образом, ЙДЗ оказывают негативное влияние на течение пубертатного периода, приводя к нарушениям когнитивных функций, физического и полового созревания подростков, следовательно, создают серьезную угрозу репродуктивному здоровью детей и подростков, т.е. репродуктивному потенциалу нации. У женщин детородного возраста, проживающих в йододефицитных регионах, на первый план выступает нарушение функции репродуктивной системы, что является причиной частого бесплодия или спонтанных аборт. Описана прямая связь йодного дефицита с повышением риска развития гастроэнтерологической, нефрологической, сочетанной соматической патологии с высокой вероятностью формирования хронического течения заболеваний [40].

Результаты многих исследований подтвердили коморбидность ЙДЗ и АИЗ ЩЖ у людей, проживающих в условиях некомпенсированного дефицита йода. К настоящему времени накоплено значительное количество убедительных доказательств, указывающих на мультифакторную природу АИЗ ЩЖ и ЙДЗ. Возможна и генетическая предрасположенность к развитию и совместному появлению данных патологий, более того, наличие достаточного уровня йода в организме играет важную роль в регуляции иммунной системы и процессов, связанных с образованием и функционированием АТ [41]. Йод может оказывать положительное влияние на уровень воспаления благодаря антиоксидантным свойствам, защищая клетки от повреждения свободными радикалами, возникающими в результате воспалительных процессов, а также регулировать выработку цитокинов, включая воспалительные цитокины, восстанавливая тем самым баланс иммунного ответа, в том числе у генетически-предрасположенных к развитию АИЗ ЩЖ лиц [37].

Дефицит йода – основной фактор, способствующий формированию и прогрессированию ЗЩЖ и их осложнениям. Для решения вопроса ликвидации йодного дефицита необходим целый комплекс мер, направленных на обеспечение потребления йодированной соли населением и использование ее в пищевой промышленности. Принятие федерального закона, предусматривающего обязательное йодирование соли для пищевых нужд, включая соль для розничной торговли и пищевой промышленности, является неременным условием для успеха профилактики и устранения ЙДЗ в России [42, 43].

Заключение

ЗЩЖ находятся в центре внимания врачей многих специальностей как в силу своей распространенности, так и по причине множества полиорганных поражений, связанных с нарушениями тиреоидной функции или структуры. Вследствие этого ЗЩЖ не могут и не должны рассматриваться только в качестве некой «местной патологии», а подходы к их диагностике и лечению должны быть комплексными и базироваться на принципах персонализированной медицины. Главное, о чем должен помнить клиницист, – это то, что любое ЗЩЖ у пациента с высокой долей вероятности может оказаться так называемой вершиной айсберга или «сигнальной патологией» – ориентиром для углубленного поиска прочих проблем со здоровьем. Современные инновационные технологии диагностики и лечения в полной мере позволяют оказать доступную и эффективную помощь при любых мультиорганных поражениях, ассоциированных с патологией ЩЖ.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список сокращений

ААГ – аутоантиген
ААТ – аутоантитело
АГ – антиген
АИЗ – аутоиммунное заболевание
АИТ – аутоиммунный тиреоидит
АПС – аутоиммунный полигландулярный синдром
АТ – антитело
БГ – болезнь Грейвса
ДК – дендритные клетки
ЗЩЖ – заболевание щитовидной железы
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ЙДЗ – йододефицитное заболевание
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МРЩЖ – медулярный рак щитовидной железы
ПРЩЖ – папиллярный рак щитовидной железы
РА – ревматоидный артрит
РЩЖ – рак щитовидной железы
СД – сахарный диабет
СД 1 – сахарный диабет 1-го типа
СКВ – системная красная волчанка
СМАИП – синдром множественных аутоиммунных поражений

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

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

Funding source. The article was prepared within the project implemented under the Russian Science Foundation (RSF) grant No. 22-15-00135 "Scientific rationale, development and implementation of new technologies for the diagnosis of concurrent iodine deficiency and autoimmune diseases of the thyroid gland, including using artificial intelligence" (<https://rscf.ru/project/22-15-00135>).

ССС – сердечно-сосудистая система
Т3 – трийодтиронин
Т4 – тироксин
ТГ – тиреоглобулин
ТПО – тиреопероксидаза
ТТГ – тиреотропный гормон
ХАИТ – хронический аутоиммунный тиреоидит
ЩЖ – щитовидная железа
CD40 (cluster of differentiation 40) – кластер дифференцировки 40
CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) – ген цитотоксического фактора 4, ассоциированного с Т-лимфоцитами
HLA (human leucocyte antigens) – лейкоцитарные антигены главного комплекса гистосовместимости человека
Ig – иммуноглобулин
IgG4-RD (IgG4-related disease) – иммуноглобулин G4-ассоциированное заболевание
MHC (major histocompatibility complex) – главный комплекс гистосовместимости
PTPN22 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22) – протеин-тирозинфосфатаза нерепепторного типа 22
Th (T-helper) – Т-хелперы

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Персонализированная эндокринология в клинических примерах. Под ред. И.И. Дедова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 [Personalizirovannaya endokrinologiya v klinicheskikh primerakh. Pod red. II Dedova. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian)].
- Betterle C, Furmaniak J, Sabbadin C, et al. Type 3 autoimmune polyglandular syndrome (APS-3) or type 3 multiple autoimmune syndrome (MAS-3): An expanding galaxy. *J Endocrinol Invest.* 2023;46(4):643-65. DOI:10.1007/s40618-022-01994-1
- Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: A story of genes and environment. *J Autoimmun.* 2009;32(3-4):231-9. DOI:10.1016/j.jaut.2009.02.007
- Tańska K, Gietka-Czernel M, Glinicki P, Kozakowski J. Thyroid autoimmunity and its negative impact on female fertility and maternal pregnancy outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:1049665. DOI:10.3389/fendo.2022.1049665
- Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in context: Where we've been and where we're going. *Adv Ther.* 2019;36(Suppl. 2):47-58. DOI:10.1007/s12325-019-01080-8
- Dos Santos Valsecchi VA, Betoni FR, Ward LS, et al. Clinical and molecular impact of concurrent thyroid autoimmune disease and thyroid cancer: From the bench to bedside. *Rev Endocr Metab Disord.* 2024;25(1):5-17. DOI:10.1007/s11154-023-09846-w
- Eschler DC, Hasham A, Tomer Y. Cutting edge: The etiology of autoimmune thyroid diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;41(2):190-7. DOI:10.1007/s12016-010-8245-8
- Sterenberg RBTM, Steinbrenner I, Li Y, et al. Multi-trait analysis characterizes the genetics of thyroid function and identifies causal associations with clinical implications. *Nat Commun.* 2024;15(1):888. DOI:10.1038/s41467-024-44701-9
- Lee HJ, Stefan-Lifshitz M, Li CW, Tomer Y. Genetics and epigenetics of autoimmune thyroid diseases: Translational implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023;37(2):101661. DOI:10.1016/j.beem.2022.101661
- Трошина Е.А., Никонова Т.В., Свитич О.А., Юкина М.Ю. Аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых. Под ред. И.И. Дедова, Е.А. Трошиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Troshina EA, Nikonova TV, Svitich OA, Iukina MJu. Autoimmunnyi poliglanduliarnyi sindrom vzroslykh. Pod red. II Dedova, EA Troshinoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
- Лабораторная диагностика. Под ред. Е.А. Кондрашевой, А.Ю. Островского. М.: Медиздат, 2018 [Laboratornaya diagnostika. Pod red. EA Kondrashevoi, AJu Ostrovskogo. Moscow: Medizdat, 2018 (in Russian)].
- Morita S, Arima T, Matsuda M. Prevalence of nonthyroid specific autoantibodies in autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(4):1203-6. DOI:10.1210/jcem.80.4.7714090

13. Трошина Е.А. Хронический аутоиммунный тиреоидит – «сигнальное заболевание» в составе мультиорганного аутоиммунного синдрома. *Проблемы эндокринологии*. 2023;69(4):4-10 [Troshina EA. Chronic autoimmune thyroiditis is a "signal disease" in the multiorgan autoimmune syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(4):4-10 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl13361
14. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomed*. 2003;74(1):9-33. PMID:12817789
15. Kahaly JG. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(1):11-20. DOI:10.1530/EJE-09-0044
16. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: Autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev*. 2002;23(3):327-64. DOI:10.1210/edrv.23.3.0466
17. Трошина Е.А., Ларина А.А., Терехова М.А. Аутоиммунный полиглан- дулярный синдром взрослых: молекулярно-генетические и клини- ческие характеристики (лекция). *Consilium Medicum*. 2019;21(4):91-6 [Troshina EA, Larina AA, Terekhova MA. Polyglandular autoimmune syndrome in adults: Molecular genetic and clinical characteristics (lecture). *Consilium Medicum*. 2019;21(4):91-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2019.4.190361
18. Savvateeva EN, Yukina MY, Nuralieva NF, et al. Multiplex autoantibody detection in patients with autoimmune polyglandular syndromes. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5502. DOI:10.3390/ijms22115502
19. Betterle C, Sabbadin C, Scaroni C, Presotto F. Autoimmune polyendocrine syndromes (APS) or multiple autoimmune syndromes (MAS). In: Colao A, Jaffrain-Rea ML, Beckers A. (eds). *Polyendocrine Disorders and Endocrine Neoplastic Syndromes*. Endocrinology. Springer, Cham., 2019. DOI:10.1007/978-3-319-73082-0_1-1
20. Ларина А.А., Трошина Е.А., Юкина М.Ю. Семейные формы ауто- иммунного полиглангулярного синдрома 2-го типа: клиниче- ский случай. *Доктор.Ру*. 2019;10(165):63-5 [Larina AA, Troshina EA, Yukina MYu. A clinical case of type 2 familial polyglandular autoimmune syndrome. *Doctor.Ru*. 2019;10(165):63-5 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2019-165-10-63-65
21. Koizumi S, Kamisawa T, Kuruma S, et al. Organ correlation in IgG4-related diseases. *J Korean Med Sci*. 2015;30(6):743-8. DOI:10.3346/jkms.2015.30.6.743
22. Takeshima K, Li Y, Kakudo K, et al. Proposal of diagnostic criteria for IgG4-related thyroid disease. *Endocr J*. 2021;68(1):1-6. DOI:10.1507/endocrj.EJ20-0557
23. Tywanek E, Michalak A, Świrski J, Zwolak A. Autoimmunity, new potential biomarkers and the thyroid gland – The perspective of Hashimoto's thyroiditis and its treatment. *Int J Mol Sci*. 2024;25(9):4703. DOI:10.3390/ijms25094703
24. Эндокринология и системные заболевания. Под ред. П. Портинка- сы, Г. Фрюбек, Х.М. Натхо; пер. с англ. под ред. Е.А. Трошиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023 [Endocrinologia i sistemnye zabolevaniia. Pod red. P Portinkasy, G Friubek, KhM Natkho; per. s angl. pod red. EA Troshinoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2023 (in Russian)].
25. Bai MF, Gao CY, Yang CK, et al. Effects of thyroid dysfunction on the severity of coronary artery lesions and its prognosis. *J Cardiol*. 2014;64(6):496-500. DOI:10.1016/j.jcc.2014.03.009
26. Паневин Т.С., Зоткин Е.Г., Трошина Е.А. Аутоиммунный полиэндо- кринный синдром взрослых. Фокус на ревматологические аспекты проблемы. *Терапевтический архив*. 2023;95(10):881-7 [Panevin TS, Zotkin EG, Troshina EA. Autoimmune polyendocrine syndrome in adults. Focus on rheumatological aspects of the problem: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(10):881-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.10.202484
27. Girón-Pillado M, Cruz-Bautista I, Saavedra-González V, et al. Autoimmune thyroid disease in primary Sjögren's syndrome: Real-life screening practice and clinical outcomes. *Curr Rheumatol Rev*. 2022;18(3):272-7. DOI:10.2174/1573397118666220127105546
28. Luo W, Mao P, Zhang L, Yang Z. Association between systemic lupus erythematosus and thyroid dysfunction: A meta-analysis. *Lupus*. 2018;27(13):2120-8. DOI:10.1177/0961203318805849
29. Gordon T, Isenberg D. The endocrinologic associations of the autoimmune rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 1987;17(1):58-70. DOI:10.1016/0049-0172(87)90016-3
30. Posselt RT, Coelho VN, Pigozzo DC, et al. Prevalence of thyroid autoantibodies in patients with systematic autoimmune rheumatic diseases. Cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2017;135(6):535-40. DOI:10.1590/1516-3180.2017.0089110617
31. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1132-41. DOI:10.1056/NEJMr1713301
32. Nagayama Y. Thyroid autoimmunity and thyroid cancer – The pathogenic connection: A 2018 update. *Horm Metab Res*. 2018;50(12):922-31. DOI:10.1055/a-0648-4593
33. Ferrari SM, Fallahi P, Galdiero MR, et al. Immune and inflammatory cells in thyroid cancer microenvironment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4413. DOI:10.3390/ijms20184413
34. Bergdorf K, Ferguson DC, Mehrad M, et al. Papillary thyroid carcinoma behavior: Clues in the tumor microenvironment. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(6):601-14. DOI:10.1530/ERC-19-0074
35. Kim M, Kim TH, Shin DY, et al.; Korean Thyroid Cancer Study Group (KTCGS). Tertiary care experience of Sorafenib in the treatment of progressive radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: A Korean multicenter study. *Thyroid*. 2018;28(3):340-8. DOI:10.1089/thy.2017.0356 [Correction to: *Thyroid*. 2018;28(5):686. DOI:10.1089/thy.2017.0356.correx].
36. Na KJ, Choi H. Immune landscape of papillary thyroid cancer and immunotherapeutic implications. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(5):523-31. DOI:10.1530/ERC-17-0532
37. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабилова Ф.М., Герасимов Г.А. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Конти-Принт, 2012 [Troshina EA, Platonova NM, Abdulkhabirova FM, Gerasimov GA. Iododeficiency diseases in the Russian Federation: time for decision making. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. Moscow: Konti-Print, 2012 (in Russian)].
38. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Рос- сийской Федерации за период 2009–2018 гг. *Проблемы эндокри- нологии*. 2021;67(2):10-9 [Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: analytical report for the period 2009–2018. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):10-9 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12433
39. Yilmaz D, Baykan O, Baykan H. The frequency of thyroid dysfunction in patients with a diagnosis of depressive disorder. *Niger J Clin Pract*. 2023;26(10):1575-8. DOI:10.4103/njcp.njcp_72_23
40. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Суплотова Л.А., и др. Дефицит йода и ассоциированные с ним заболевания. Под общ. ред. Г.А. Мель- ниченко, Е.А. Трошиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024 [Troshina EA, Platonova NM, Suplotova LA, et al. Defitsit ioda i assotsiirovannye s nim zabolevaniia. Pod obshch. red. GA Mel'nichenko, EA Troshinoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2024 (in Russian)].
41. Vargas-Uricoechea H. Molecular mechanisms in autoimmune thyroid disease. *Cells*. 2023;12(6):918. DOI:10.3390/cells12060918
42. Дедов И.И., Платонова Н.М., Трошина Е.А., и др. Профилактика йододефицитных заболеваний: в фокусе региональные целевые программы. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(3):16-20 [Dedov II, Platonova NM, Troshina EA, et al. Prevention of iodine deficiency diseases: regional target programs are in focus. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):16-20 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl13119
43. Герасимов Г.А. Программа устранения ИДЗ в России нуждается в за- конодательной поддержке. *Финансы, право, менеджмент*. 2004;9:30-2 [Gerasimov GA. The program for the elimination of IDZ in Russia needs legislative support. *Finance, Law, Management*. 2004;9:30-2 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.06.2024



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность и предикторы ответа на лекарственную терапию аналогами соматостатина у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом

О.О. Голоунина^{✉1}, Ж.Е. Белая¹, А.А. Маркович², Л.Я. Рожинская¹, Г.А. Мельниченко¹, Н.Г. Мокрышева¹, И.И. Дедов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить непосредственную эффективность, переносимость и предикторы ответа на терапию аналогами соматостатина (АСС) пролонгированного действия у пациентов с аденокортикотропным гормон-эктопированным синдромом.

Материалы и методы. Многоцентровое наблюдательное исследование с ретроспективным анализом данных. Эффективность лечения оценивали каждые 12–24 нед по активности гиперкортицизма, клиническим проявлениям заболевания, динамике роста опухоли. Пациенты в процессе терапии условно подразделялись на «ответчиков» и «неответчиков» во временных точках 6, 12 и 24 мес. Радиологическая оценка эффективности проводилась по критериям RECIST 1.1. Статистическая обработка данных осуществлялась в IBM SPSS Statistics 23.

Результаты. В исследование включены 46 пациентов (26 женщин, 20 мужчин). Медиана периода наблюдения составила 71 [32; 122] мес. Локализованный опухолевый процесс (T1-3N0M0) выявлен у 19 (41,3%) пациентов, местно-распространенный (T1-3N1M0, T4N0-1M0) – у 15 (32,6%), генерализованный (T1-4N0-1M1) – у 12 (26,1%). Хирургическое лечение проведено 33 (71,7%) больным. АСС являлись терапией 1-й линии для всех 46 пациентов. Средняя длительность применения АСС – 34 мес (Me 27,5 мес [13,8; 41]). Эскалация дозы потребовалась в 39,4% случаев, период до первой эскалации дозы – в среднем 9 мес. Медикаментозной ремиссии заболевания достигли 13 (48,1%) пациентов. Нормализация кортизола в суточной моче или его снижение на $\geq 50\%$ от исходного уровня к 6-му месяцу лечения достигнута у 46,4%, к 12-му месяцу – у 61,9%, «ускользание» от эффекта терапии наблюдалось у 3 пациентов. Объективный ответ в соответствии с критериями RECIST 1.1 оценен у 30 пациентов. Полных ответов на лечение не отмечено. У 4 (13,3%) выявлен частичный ответ, у 15 (50%) – стабилизация заболевания, у 11 (36,7%) – прогрессирование заболевания. Лучшая терапевтическая эффективность АСС ассоциирована с локализацией нейроэндокринной опухоли (НЭО) в легком (относительный риск 0,078, 95% доверительный интервал 0,010–0,633; $p=0,017$), а резистентность к лечению – с отрицательной экспрессией SSTR5 (относительный риск 6,532, 95% доверительный интервал 1,019–41,878; $p=0,048$).

Заключение. АСС пролонгированного действия являются препаратами выбора 1-й линии лечения больных с АКТГ-продуцирующими НЭО, позволяя достичь длительного эффективного контроля гиперкортицизма и опухолевой прогрессии более чем у 60% пациентов. Значимыми факторами, определяющими ответ на терапию АСС через 6 мес лечения, являются статус экспрессии SSTR5 и локализация НЭО.

Ключевые слова: аденокортикотропный гормон-эктопированный синдром, нейроэндокринная опухоль, гиперкортицизм, лекарственное лечение, аналоги соматостатина, предикторы ответа

Для цитирования: Голоунина О.О., Белая Ж.Е., Маркович А.А., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Эффективность и предикторы ответа на лекарственную терапию аналогами соматостатина у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом. Терапевтический архив. 2024;96(10):932–941. DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202856

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Голоунина Ольга Олеговна** – клин. ординатор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: olga.golounina@mail.ru

✉ **Olga O. Golounina.** E-mail: olga.golounina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2320-1051

Белая Жанна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования, зав. отд-нием остеопороза и остеопатии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Zhanna E. Belaya. ORCID: 0000-0002-6674-6441

Маркович Алла Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Alla A. Markovich. ORCID: 0000-0002-5548-1724

Рожинская Людмила Яковлевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд-ния остеопороза и остеопатии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Liudmila Ya. Rozhinskaya. ORCID: 0000-0001-7041-0732

Мельниченко Галина Афанасьевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования, зам. дир. Центра по научной работе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Galina A. Mel'nichenko. ORCID: 0000-0002-5634-7877

Мокрышева Наталья Георгиевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. персонализированной и трансляционной медицины, дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Natalia G. Mokrysheva. ORCID: 0000-0002-9717-9742

Дедов Иван Иванович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., президент ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Ivan I. Dedov. ORCID: 0000-0002-8175-7886

Efficacy and predictors of response to somatostatin analogues in patients with ectopic ACTH syndrome

Olga O. Golounina^{✉1}, Zhanna E. Belaya¹, Alla A. Markovich², Liudmila Ya. Rozhinskaya¹, Galina A. Mel'nichenko¹, Natalia G. Mokrysheva¹, Ivan I. Dedov¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the immediate efficacy, tolerability and predictors of response to prolonged-acting somatostatin analogues (SSAs) in patients with ectopic ACTH syndrome (EAS).

Materials and methods. A multicenter, observational study with a retrospective analysis. The effectiveness of treatment was evaluated every 12–24 weeks by the activity of hypercortisolism, clinical symptoms of the disease, control of tumor growth. Patients were conditionally divided into “responders” and “non-responders” at time points of 6, 12 and 24 months. Radiological efficacy was performed according to the RECIST 1.1. Statistical data processing was carried out by using IBM SPSS Statistics 23.

Results. The study included 46 patients (26 women, 20 men). The median follow-up period was 71 months [32; 122]. Localized tumor process (T1-3N0M0) – in 19 (41.3%) patients, locally widespread (T1-3N1M0, T4N0-1M0) – in 15 (32.6%), generalized (T1-4N0-1M1) – in 12 (26.1%) cases. Surgical treatment was performed in 33 (71.7%) patients. SSAs were the first-line therapy for all 46 patients. The average duration of SSAs use was 34 months (*Me* 27.5 [13.8; 41]). Dose escalation was required in 39.4% cases, the period before the first dose escalation was on average 9 months. 13 (48.1%) patients achieved drug-induced remission of the disease. Normalization of cortisol in 24hUFC or its decrease $\geq 50\%$ from the baseline level by the 6th month of treatment was achieved in 46.4%, by the 12th month – in 61.9%, “eluding” from the effect of therapy was observed in 3 patients. Objective response was evaluated in 30 patients. There was no complete response to the treatment. In 4 (13.3%) cases – a partial response, in 15 (50%) – disease stabilization, in 11 (36.7%) – disease progression. The best therapeutic efficacy of SSAs is associated with bronchial NET (HR 0.078, 95% CI 0.010–0.633; $p=0.017$), and resistance to treatment is associated with negative expression of SSTR5 (HR 6.532, 95% CI 1.019–41.878; $p=0.048$).

Conclusion. SSAs are the drugs of choice for the first-line treatment of patients with EAS, allowing for long-term effective control of hypercortisolism and tumor progression in more than 60% of patients. Significant factors determining the response to SSAs after 6 months of treatment are expression status of SSTR5 and NET localization.

Keywords: ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome, neuroendocrine tumor, hypercortisolism, drug treatment, somatostatin analogs, predictors of response

For citation: Golounina OO, Belaya Zhe, Markovich AA, Rozhinskaya LYa, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG, Dedov II. Efficacy and predictors of response to somatostatin analogues in patients with ectopic ACTH syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(10):932–941. DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202856

Введение

Адренокортикотропный гормон (АКТГ)-эктопированный синдром, также называемый паранеопластическим синдромом Кушинга, является редко встречающейся формой АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма, и, как правило, имеет выраженные клинические проявления. Заболевание обусловлено гиперпродукцией АКТГ, значительно реже – кортикотропин-рилизинг гормона нейроэндокринной опухолью (НЭО).

АКТГ-секретирующие НЭО могут локализоваться практически в любом органе, однако наиболее частым источником эктопической продукции АКТГ согласно литературным данным являются бронхолегочные карциномы, составляющие до 65% случаев заболевания [1–3]. Несмотря на высокую степень дифференцировки и чаще медленный рост, АКТГ-продуцирующие НЭО склонны к метастазированию не только в регионарные лимфатические узлы, но и в ряде случаев – к генерализации опухолевого процесса.

На ранних стадиях заболевания для излечения часто достаточно хирургического вмешательства [4]. Радикальное удаление первичного опухолевого очага позволяет добиться ремиссии заболевания, по разным данным, у 74–83% пациентов [1, 4, 5]. Согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии при агрессивных, местно-распространенных и генерализованных опухолях оправдано удаление первичной опухоли с максимальной циторедукцией, поскольку нередко причиной летального исхода больных с АКТГ-эктопированным синдромом являются не прогрессирование опухолевого процесса, а осложнения, развившиеся в результате гормональ-

ной гиперпродукции [2, 6]. При невозможности полного удаления НЭО вследствие больших размеров опухоли и ее инвазии в окружающие ткани и органы, наличии вторичных опухолевых очагов или в случае рецидива заболевания используются лекарственные методы лечения. Наибольшие трудности при выборе тактики лечения представляют пациенты с метастатическими НЭО без выявленной локализации первичной опухоли.

Комплексное использование существующих современных методов терапии, направленное на стабилизацию опухолевого роста и подавление гормональной гиперпродукции, позволяет значительно продлить жизнь и улучшить ее качество у больных с АКТГ-продуцирующими НЭО.

Лекарственная терапия занимает особое место в лечении НЭО и включает биотерапию, предусматривающую использование аналогов соматостатина (АСС), иммунотерапию, таргетную терапию, химиотерапию (ХТ). За последние годы существенно расширился спектр терапевтических агентов, к которым в той или иной степени чувствительны НЭО различной локализации и степени гистологической дифференцировки. Однако лекарственное лечение больных с генерализованными НЭО по-прежнему представляет одну из наиболее сложных проблем. По-видимому, основная причина заключается в биологической неоднородности опухолей, высокой гетерогенности опухолевых клеток в пределах одного опухолевого очага, которые определяют различную чувствительность новообразования к терапевтическим воздействиям.

Наиболее широкое применение при НЭО получили АСС [7, 8]. Биологические эффекты реализуются путем

взаимодействия со специфическими соматостатиновыми рецепторами (SSTR), которые экспрессируются на клетках-мишенях. АСС могут использоваться как в монотерапии, так и в комбинациях с иммунотерапией, ХТ, таргетными препаратами для купирования карциноидного или других синдромов и/или подавления роста опухоли. Однако ввиду редкой встречаемости АКТГ-продуцирующих НЭО большинство публикаций представляют сведения о результатах лечения единичных, наиболее интересных клинических случаев, а в отечественной литературе подобные работы не встречаются. Более того, до начала терапии трудно определить тех пациентов, которые с наибольшей вероятностью получат пользу от проводимого лекарственного лечения. Потребность в проведении подобного рода исследований не вызывает сомнений, так как имеет цель индикации предикторов эффективности лекарственного лечения, включая биотерапию АСС, с потенциальной возможностью ранней стратификации риска терапевтической резистентности для персонализированного подхода к терапии НЭО с эктопической продукцией АКТГ.

Цель – изучить непосредственную эффективность, переносимость и предикторы ответа на терапию АСС у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом.

Материалы и методы

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Продолжительность исследования. Ретроспективный набор материала осуществлялся с октября 2020 по март 2024 г.

Исследуемые популяции

В исследование включены пациенты с поставленным клиническим диагнозом АКТГ-эктопированного синдрома (Международная классификация болезней 10-го пересмотра: E24.3) в период с 1990 по март 2024 г.

Критерии включения:

- пациенты обоих полов в активной стадии заболевания, включая отсутствие ремиссии после хирургического лечения, или в рецидиве заболевания;
- лекарственное лечение АСС в течение как минимум 3 мес.

Критерии исключения:

- пациенты с другими верифицированными формами гиперкортицизма;
- участие в любом клиническом исследовании лекарственного препарата.

Дизайн исследования

Многоцентровое наблюдательное исследование с ретроспективным анализом данных.

Описание медицинского вмешательства

Обследование больных с АКТГ-эктопированным синдромом включало оценку клинических проявлений заболевания, выполнение лабораторных исследований, применение лучевых и радионуклидных методов топической диагностики, направленных на определение локализации НЭО и оценку распространенности опухолевого процесса.

Пациентам с предварительно установленной локализацией НЭО в случае локализованных форм или операбельных местно-распространенных/метастатических НЭО выполнялось хирургическое лечение. В некоторых случаях при неоперабельных НЭО хирургический метод использо-

вался для уменьшения опухолевой массы (циторедуктивные операции).

Все пациенты, включенные в исследование, получали лекарственное лечение. Выбор терапии основывался на локализации и морфологических характеристиках НЭО, распространенности опухолевого процесса, общем состоянии пациента, цели лечения в конкретной клинической ситуации, соотношении потенциальной пользы, выраженности побочных эффектов терапии и токсичности лечения, в некоторых случаях – эффективности ранее проводимой терапии, а также необходимости коррекции выраженного гиперкортицизма [9]. Данное исследование носит неинтервенционный характер.

Методы

Диагноз верифицировался результатами гистологического и иммуногистохимического исследования операционного материала. Гистопатологический диагноз для каждой локализации первичной опухоли ставился в соответствии с органоспецифическими классификациями Всемирной организации здравоохранения [10–12]. Во всех случаях эктопическая продукция АКТГ подтверждалась иммуногистохимическим методом по экспрессии этого гормона в клетках удаленной опухоли.

Оценка эффективности лечения включала проведение мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, средостения, органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием. В некоторых случаях дополнительно выполнялась совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография с DOTA-конъюгированными радиофармпрепаратами (68Ga-DOTA-TATE, 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC).

Гормональное исследование АКТГ (референсный интервал: утро – 7,2–63,3 пг/мл, вечер – 2–25,5 пг/мл), кортизола в сыворотке крови в 23:00 (64–327 нмоль/л), определение свободного кортизола в вечерней слюне (0,5–9,6 нмоль/л) проводилось электрохемилюминисцентным методом на анализаторе Cobas 6000 Module e601 (Roche); измерение свободного кортизола в суточной моче (100–379 нмоль/сут) – иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Vitros ECi.

Критерии оценки клинического состояния пациента

Оценку функционального состояния больного проводили по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); табл. 1 [13].

Критерии оценки эффективности терапии

Оценку эффективности лечения проводили каждые 12–24 нед по биохимическим маркерам, динамике гормональных показателей, динамике клинических проявлений заболевания и результатам контрольных инструментальных и радионуклидных методов исследований. Радиологическая оценка эффективности осуществлялась по критериям Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1, 2009 [14]):

- частичный ответ – уменьшение суммы диаметров таргетных очагов не менее чем на 30%;
- полный ответ – исчезновение всех (таргетных и нетаргетных) очагов; любой из ранее увеличенных лимфатических узлов должен иметь размер <10 мм по короткой оси;
- прогрессирование заболевания – увеличение на 20% и более суммы диаметров таргетных очагов; появление одно-

го или нескольких новых очагов; безусловная прогрессия нетаргетных очагов;

- стабилизация заболевания – признаки, не соответствующие критериям полного или частичного ответа, а также прогрессирования заболевания.

Анализ объективного ответа выполнялся через 12 нед от начала лекарственного лечения по критериям RECIST 1.1, далее каждые 12–24 нед в процессе лекарственной терапии.

Биохимический ответ оценивался по величине снижения уровня кортизола в суточной моче, кортизола в слюне в 23:00, динамике уровня АКТГ на фоне проводимого лечения, в некоторых случаях в стационарных условиях дополнительно определялся кортизол в крови в 23:00. Контрольными точками оценки чувствительности к АСС являлись величина и процент снижения гормональных показателей от исходного уровня через 6 мес лечения, а также через 12 и 24 мес от начала лечения. Пациенты, получавшие АСС, условно дифференцировались на группы «ответчиков» и «неответчиков» согласно величине снижения уровня кортизола в суточной моче через 6–12 мес от начала лечения: нормализация кортизола в суточной моче («ответчики»), отсутствие нормализации, но снижение на $\geq 50\%$ относительно исходного уровня («частичные ответчики»), снижение $< 50\%$ («неответчики»).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался ввиду редкости заболевания. Для представления количественных данных использована медиана (Me) с указанием интерквартильного диапазона [Q25–Q75], максимальных и минимальных значений, качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот. При сравнении двух независимых выборок с нормальным распределением применена параметрическая статистика – *t*-критерий Стьюдента. Для признаков, не соответствующих закону нормального распределения, использован непараметрический критерий Манна–Уитни. Качественные переменные сравнивались между собой с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) и точного двустороннего критерия Фишера.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA).

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», выписка из протокола №12 от 29.06.2022, №21 от 22.11.2023.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Из 172 пациентов, состоящих в объединенной базе данных случаев заболевания АКТГ-эктопированным синдромом на территории Российской Федерации, в исследование включены 46 пациентов (26 женщин, 20 мужчин), соответствующих указанным критериям включения. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Тридцати трем (71,7%) пациентам проведено хирургическое лечение. С учетом дифференцировки и степени злокачественности преобладали высокодифференцированные НЭО. Нейроэндокринные неоплазии легких и тимуса по морфологической структуре представлены типичным карциноидом/НЭО G1 в 10 случаях, атипичным карциноидом/НЭО G2 – в 19 случаях, у одной пациентки

Таблица 1. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG [13]
Table 1. ECOG performance status scale [13]

Статус (баллы)	Характеристика состояния
0	Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания
1	Больной не способен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени проводит активно – в вертикальном положении
3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования
4	Инвалид, совершенно неспособен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Смерть

Таблица 2. Общая характеристика пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом, включенных в исследование
Table 2. General characteristics of patients with ACTH-ectopic syndrome included in the study

Параметр	Значение Me [Q1; Q3] (min; max)
Общее число пациентов	46
Мужчины/Женщины	20/26
Возраст на момент постановки диагноза, лет	31 [24; 42] (16; 75)
Длительность симптомов до постановки диагноза, мес	15,5 [5,8; 48] (3; 180)
Период наблюдения, мес	71 [32,5; 122,5] (12; 229)
Легкое	25 (54,3)
Средостение	9 (19,6)
Локализация НЭО, абс. (%)	ПЖ* 4 (8,7)
Неустановленная локализация	8 (17,4)
Функциональный статус по шкале ECOG, абс. (%)	0 9 (19,6)
	1 25 (54,3)
	2 12 (26,1)
Удален	28 (84,8)
Первичный опухолевый очаг, абс. (%)	Циторедукция 5 (15,2)
	Хирургическое лечение невозможно 13 (28,3)
	G1 10 (30,3)
Grade, абс. (%)	G2 21 (65,6)
	G3 1 (3,1)

Таблица 2. Общая характеристика пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом, включенных в исследование (Окончание)
Table 2. General characteristics of patients with ACTH-ectopic syndrome included in the study (End)

Параметр		Значение Me [Q1; Q3] (min; max)
Распространенность процесса, абс. (%)	Локализованный	19 (41,3)
	Местно-распространенный	15 (32,6)
	Генерализованный	12 (26,1)
	Регионарные лимфатические узлы	22 (47,8)
Локализация метастазов, абс. (%)	Печень	6 (13)
	Брюшина/Средостение	5 (10,9)
	Кости	6 (13)
	Легкие	9 (19,6)
	Головной мозг	1 (3,1)
	Не проводилась	28 (60,9)
	Двусторонняя адреналэктомия, абс. (%)	12 (26,1)
Жизненный статус в настоящее время, абс. (%)	В активной стадии заболевания	6 (13)
	В рецидиве заболевания	36 (78,3)
Жизненный статус в настоящее время, абс. (%)	Пациент жив	10 (21,7)
	Летальный исход	10 (21,7)

*У одной пациентки диагностированы множественные образования ПЖ. При проведении генетического исследования методом полимеразной цепной реакции и последующего секвенирования по Сэнгеру в экзоне 3 гена *VHL* выявлена замена с.506Т>С (p.Leu169Pro) в гетерозиготном состоянии, патогенная, подтверждающая наличие у больной синдрома фон Гиппеля–Линдау.

выявлен крупноклеточный нейроэндокринный рак тимуса. При морфологическом исследовании образований поджелудочной железы (ПЖ) в 2 случаях выявлены НЭО G2. У одной пациентки при проведении патоморфологического исследования тремя независимыми патоморфологами диагностирована диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток легкого с формированием мелких нейроэндокринных «опухолек» с эктопической продукцией АКТГ. В данном случае индекс Ki-67 не рассчитан ввиду малого количества клеток в нейроэндокринных «опухоляках».

Для оценки рецепторного статуса 33 пациентам выполнено иммуногистохимическое исследование с антителами к рецепторам соматостатина 2А (SSTR2A) и 5-го (SSTR5) типов. В большинстве случаев преобладали SSTR2A ($n=28$; 87,5%), в 2 раза реже встречались SSTR5 ($n=14$; 43,8%). Одновременная экспрессия SSTR2A и SSTR5 выявлена у 12 пациентов с НЭО легкого, у одного больного с НЭО средостения и у одной пациентки с НЭО ПЖ. Экспрессия

Таблица 3. Экспрессия соматостатиновых рецепторов в АКТГ-продуцирующих НЭО различной локализации ($n=33$)
Table 3. Expression of somatostatin receptors in ACTH-producing neuroendocrine tumors (NET) of different localization ($n=33$)

Параметр оценки	НЭО легкого	НЭО средостения	НЭО ПЖ
Число пациентов	21	9	2
SSTR2A	«+»	21	5
	«-»	0	4
SSTR5	«+»	12	1
	«-»	9	8

Примечание. «+» – положительная экспрессия, «-» – отрицательная реакция.

SSTR2A и SSTR5 отсутствовала в 3 случаях атипичного карциноида тимуса и в 1 случае крупноклеточного нейроэндокринного рака тимуса (табл. 3).

Терапевтическая эффективность АСС

АСС являлись терапией 1-й линии для всех 46 пациентов, из них 37 больным АСС назначены в качестве монотерапии, 9 – сразу в комбинации с ингибиторами стероидогенеза. Средняя длительность применения АСС составила 34 мес (Me 27,5 мес [13,8; 41]) с максимальным периодом 127 мес. В подгруппе пациентов, получавших октреотид в качестве 1-й линии терапии ($n=33$), стартовая доза в основном составляла 20 (36,4%) или 30 (51,5%) мг. Эскалация дозы октреотида потребовалась в 39,4% случаев, период до первой эскалации дозы на 10 мг составил в среднем 9 мес. Максимальная наблюдаемая доза – 80 мг – использовалась у одного пациента.

Девятнадцать пациентов получали АСС в активной стадии заболевания с целью контроля гормональной гиперсекреции при нерезектабельных НЭО или функциональной неоперабельности, а также на этапе топической диагностики АКТГ-продуцирующей НЭО, среди них 5 пациентам впоследствии локализована и радикально прооперирована НЭО в легком. Длительность применения АСС на этапе ожидания операции составила от 7 до 19 мес.

Монотерапию АСС пролонгированного действия в рецидиве заболевания ($n=19$) или в случае отсутствия ремиссии после оперативного вмешательства ($n=8$) получали 27 пациентов. Средняя длительность лечения АСС в данной когорте составила 40,4 мес (от 4 до 111 мес, Me 50,5 мес [15; 60]). Медикаментозной ремиссии заболевания достигли 13 (48,1%) пациентов на фоне лечения октреотидом в дозах от 20 до 40 мг (средняя доза 30 мг) или ланреотидом в дозе 120 мг 1 раз в 21 или 28 дней (средний интервал введения – 1 раз в 28 дней). Период нахождения больных в медикаментозной ремиссии на момент последнего наблюдения составляет от 12 до 98 мес с медианой 39 мес.

Медикаментозная терапия ингибиторами стероидогенеза (кетоканазол в дозе от 400 до 800 мг/сут или осилдростат в дозе 10 мг/сут), направленная на быстрое снижение уровня кортизола, дополнительно к лечению АСС пролонгированного действия потребовала назначения 9 пациентам с выраженным гиперкортицизмом. Лекарственная терапия АСС в монотерапии или в сочетании с ингибиторами стероидогенеза в большинстве случаев приводила к снижению уровня кортизола во всех биологических жид-

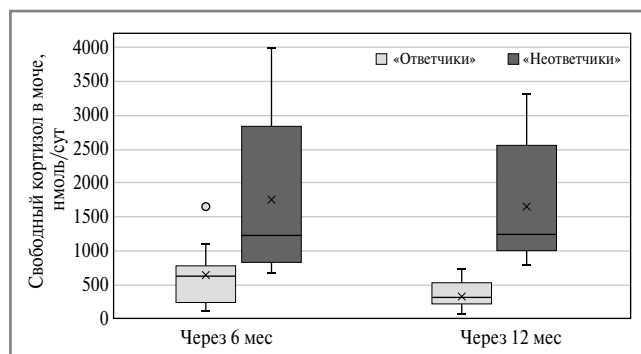


Рис. 1. Уровни кортизола в суточной моче на фоне лечения АСС пролонгированного действия через 6 мес ($n=28$) и 12 мес ($n=21$) в группах «ответчиков» и «неответчиков».

Fig. 1. Cortisol levels of in the daily urine during the treatment with long-acting somatostatin analogue (SSA) at 6 months ($n=28$) and 12 months ($n=21$) in the "responder" and "non-responder" groups.

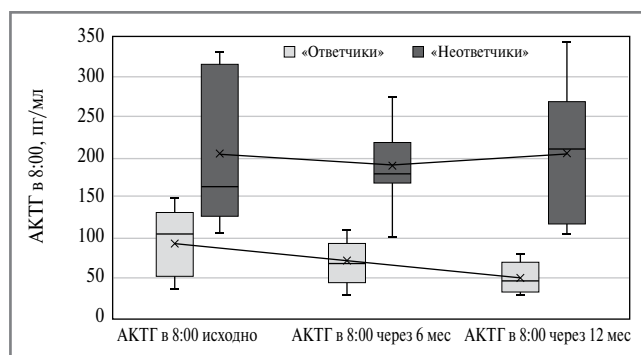


Рис. 2. Динамика уровня АКТГ на фоне лечения АСС в группах «ответчиков» и «неответчиков».

Fig. 2. Change over time of ACTH during SSA treatment in the of "responders" and "non-responder" groups.

костях, однако полная нормализация гормональных показателей достигнута не у всех больных.

Биохимический ответ по динамике кортизола в различных биологических жидкостях и уровню АКТГ оценен у 28 из 46 пациентов, 6 больных исключены из анализа ответа на лечение из-за отсутствия гормональных показателей или продолжительности лечения АСС менее 6 мес. Эффективность терапии АСС пролонгированного действия для 12 пациентов, подвергшихся двусторонней адреналэктомии в активной стадии заболевания, оценена исключительно по динамике уровня АКТГ.

Нормализация кортизола в суточной моче или его снижение на $\geq 50\%$ относительно исходного уровня к 6-му месяцу лечения достигнуты у 46,4% пациентов, к 12-му месяцу – у 61,9% (рис. 1). Наряду со снижением свободного кортизола в суточной моче у пациентов в группе «ответчиков» также наблюдалось устойчивое снижение среднего уровня кортизола в слюне и в сыворотке крови в 23:00 через 6 и 12 мес наблюдения и лечения по сравнению с исходными значениями. Четыре пациента потребовали назначения заместительной терапии глюкокортикоидными гормонами вследствие развития надпочечниковой недостаточности после инъекции пролонгированных форм АСС.

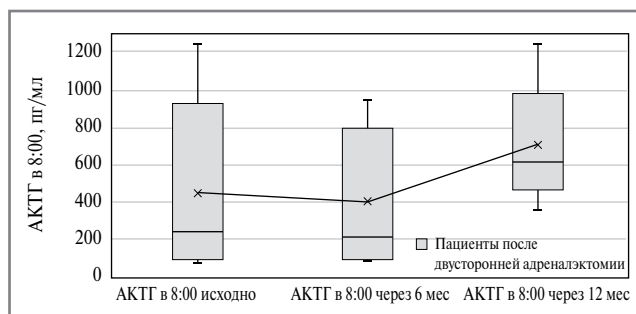


Рис. 3. Динамика уровня АКТГ на фоне лечения АСС в группе пациентов, перенесших двустороннюю адреналэктомию до начала лечения АСС.

Fig. 3. Change over time of ACTH during SSA treatment in patients with a history of bilateral adrenalectomy before SSA treatment.

«Ускользание» от эффекта терапии наблюдалось у 3 пациентов, причем первоначально этот феномен преодолен путем увеличения дозы АСС до 40–60 мг и сокращения интервала введения препарата до 14 дней, однако впоследствии вновь развилось снижение эффекта и в конечном итоге произошла потеря контроля над секреторной активностью и ростом опухоли.

При анализе динамики АКТГ исходно, через 6 и 12 мес лечения в различных группах пациентов в соответствии с биохимическим ответом получены следующие результаты: в группе «ответчиков» наблюдалось статистически достоверное снижение среднего уровня АКТГ с 94,8 пг/мл исходно до 69,7 и 49,6 пг/мл через 6 и 12 мес лечения соответственно ($p < 0,0001$), тогда как в группе «неответчиков» и в группе пациентов, перенесших двустороннюю адреналэктомию, уровень АКТГ незначительно снижался к 6-му месяцу терапии АСС с последующим ростом гормонального показателя в большинстве случаев к 12-му месяцу лечения (рис. 2, 3). Интересно, что не у всех больных рост АКТГ явно свидетельствовал о прогрессировании заболевания и наблюдаемое увеличение суммы диаметров целевых очагов не соответствовало критериям прогрессирования.

Объективный ответ в соответствии с критериями RECIST 1.1 оценен у 30 пациентов (табл. 4). Полных ответов на лечение АСС в 1-й линии терапии в анализируемой когорте больных не зарегистрировано. У 4 (13,3%) пациентов наблюдался частичный ответ, у 15 (50%) – стабилизация заболевания, прогрессирование заболевания выявлено у 11 (36,7%) пациентов, потребовавших назначения таргетной терапии эверолимусом в дозе 10 мг/сут или ХТ во 2-й линии лечения после прогрессирования на фоне терапии АСС.

В группе пациентов с АКТГ-продуцирующими НЭО средостения прогрессирование выявлено у всех больных, при этом медиана времени до прогрессирования на 1-й линии лечения составила 11 мес (3; 23 мес). Всем пациентам данной группы в дальнейшем назначены различные схемы ХТ в комбинации с АСС пролонгированного действия. На момент написания исследования 6 пациентов с высокодифференцированными НЭО тимуса живы, из них стабилизация заболевания достигнута у 3 больных, у 3 – прогрессирование.

На фоне лечения АСС у некоторых больных отмечались типичные для этой группы препаратов побочные эффекты, сопоставимые по частоте при приеме октреотида и ланреотида (см. табл. 4). В целом наблюдалась хорошая переносимость АСС, однако у одной пациентки с НЭО ПЖ в связи с выраженной тошнотой и рвотой до 6 раз в сутки

Таблица 4. Применение пролонгированных АСС в лечении пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом

Table 4. Use of long-acting SSAs in the treatment of patients with ACTH-ectopic syndrome

Параметр оценки		Октреотид	Ланреотид
Общее число пациентов		33	13
Grade	G1	8	2
	G2	18	3
	G3	1	–
Распространенность процесса	Локализованный	15	4
	Местно-распространенный	10	5
	Генерализованный	8	4
Длительность лечения, мес		<i>Me</i>	<i>Me</i>
		28 [15,5; 53] (4; 127)	18 [10,5; 33] (5; 67)
Финальная доза, мг	20	6	–
	30	16	–
	40	8	–
	50	1	–
	60	1	–
	80	1	–
Объективный ответ (ответ на лечение по критериям RECIST 1.1)	120	–	13
	Частичный ответ	3	1
	Стабилизация заболевания	11	4
	Прогрессирование заболевания	9	2
	Абдоминальный дискомфорт (боль в животе, метеоризм)	8 (24,2)	4 (30,8)
	Тошнота	4 (12,1)	3 (23)
Нежелательные побочные явления, абс. (%)	Кратковременная диарея	2 (6)	2 (15,4)

в течение первых 5 дней после инъекции октреотида в дозе 40 мг потребовалась замена на ланреотид 120 мг, введения которого больная переносила удовлетворительно, без серьезных нежелательных побочных явлений.

Предикторы ответа на терапию АСС

С момента старта лекарственного лечения АСС каждый месяц небольшая доля пациентов становились «ответчиками»/«неответчиками», изменяя свой статус. К концу 6-го месяца лечения 53,6% пациентов оставались «неответчиками». Сравнительная характеристика больных с АКТГ-эктопированным синдромом «ответчиков» и «неответчиков» на терапию АСС пролонгированного действия в течение 6 мес по динамике снижения кортизола в суточной моче представлена в **табл. 5**. Группы сопоставимы по основным изучаемым показателям, однако локализация НЭО в легком достоверно чаще встречалась у «ответчиков» (92,3%

Таблица 5. Сравнительная характеристика больных с АКТГ-продуцирующими НЭО «ответчиков» и «неответчиков» на лекарственное лечение АСС в течение как минимум 6 мес

Table 5. Comparative characteristics of patients with ACTH-producing NET of "respondents" and "non-responders" to SSA treatment for at least 6 months

Параметр	Ответ на лечение (n=13)	Отсутствие ответа на лечение (n=15)	<i>p</i>
Мужчины, абс. (%)	7 (53,8)	7 (46,7)	1,000
Женщины, абс. (%)	6 (46,2)	8 (53,3)	
Возраст постановки диагноза, лет	Me 27 [22; 38] (17; 40)	Me 32 [23; 53] (17; 56)	0,268
Локализация НЭО, абс. (%)			
Легкое	12 (92,3)	5 (33,3)	0,002
Тимус	0	7 (46,7)	0,007
ПЖ	1 (7,7)	3 (20)	0,600
Распространенность процесса, абс. (%)			
Локализованный	6 (46,2)	3 (20)	0,228
Местно-распространенный	6 (46,2)	5 (33,3)	0,700
Генерализованный	1 (7,7)	7 (46,7)	0,038
Наличие vs отсутствие метастазов на момент постановки диагноза	2 (15,4)/11 (84,6)	8 (53,3)/7 (46,7)	0,047
Хирургическое удаление первичного опухолевого очага			
Первичный очаг удален / Циторедукция, абс. (%)	11 (84,6)	10 (66,7)	0,396
Хирургическое лечение невозможно, абс. (%)	2 (15,4)	5 (33,3)	
Индекс Ki-67, %	Me 4,3 [1; 9,1] (1;10)	Me 11,8 [5,4; 15,8] (1;30)	0,012
Положительная экспрессия SSTR2A, абс. (%)	11 (84,6)	10 (66,7)	0,223
Отрицательная экспрессия SSTR2A, абс. (%)	–	3 (20)	
Положительная экспрессия SSTR5, абс. (%)	9 (69,2)	2 (13,3)	0,003
Отрицательная экспрессия SSTR5, абс. (%)	2 (15,4)	11 (73,3)	

против 33,3%; $p=0,002$), тогда как НЭО в средостении локализовалась исключительно в группе «неответчиков» (46,7% против 0%; $p=0,007$). При анализе распространенности опухолевого процесса выявлено, что генерализация заболевания (T1-4N0-1M1) чаще наблюдалась у «неответчиков» ($p=0,038$), как и более высокие показатели маркера пролифе-

Таблица 6. Многофакторный анализ предикторов отрицательного ответа на лечение АСС
Table 6. Multivariate analysis of predictors of negative response to SSA treatment

Фактор	Значи- мость	Ехр(В)	ДИ 95,0% для Ехр(В)	
			нижняя	верхняя
НЭО легкого	0,017	0,078	0,010	0,633
НЭО тимуса	0,482	2,552	0,089	39,354
Генерализован- ный опухоле- вый процесс	0,228	2,491	0,566	10,967
Наличие мета- стазов на мо- мент постанов- ки диагноза	0,315	1,141	0,083	6,418
Ki-67≥7,3%	0,176	5,259	0,475	27,269
Отрицательная экспрессия SSTR5	0,048	6,532	1,019	41,878

Примечание. Ехр(В) – отношение шансов, представляет собой повы-
шенный или пониженный риск достижения конечной точки (отсут-
ствие ответа на лечение АСС) в любой момент времени, связанный с
единичным увеличением соответствующего ему параметра, с учетом
эффекта всех остальных предикторов; Ехр(В)>1 – повышенный
шанс неэффективности лечения (т.е. фактор имеет прямую связь с
отсутствием ответа на биотерапию); Ехр(В)<1 – пониженный шанс
достижения конечной точки в ходе исследования (т.е. фактор явля-
ется протективным).

ративной активности Ki-67 ($p=0,012$) и отрицательная экс-
прессия SSTR5 ($p=0,003$).

В результате пошагового логистического регрессион-
ного анализа нами отобрана модель с независимыми пре-
дикторами, повышающими риск неэффективности лекар-
ственного лечения АСС, уровень значимости которых не
достигал 0,050, включившая 6 факторов, из которых только
2 сохранили статистическую значимость в составе мно-
гофакторной регрессионной модели (табл. 6). Исходя из
анализа, через 6 мес после старта терапии АСС отсутствие
экспрессии SSTR5 достоверно сказывалось на терапевти-
ческой эффективности (относительный риск 6,532; 95%
доверительный интервал – ДИ 1,019–41,878; $p=0,048$), в то
время как локализация НЭО в легком, напротив, являлась
протективным фактором, увеличивая шанс ответа на те-
рапию АСС пролонгированного действия (относительный
риск 0,078; 95% ДИ 0,010–0,633; $p=0,017$).

Обсуждение

В данной работе впервые проанализирована эффектив-
ность лекарственного лечения АСС пролонгированного дей-
ствия и выделены предикторы терапевтического ответа на
биотерапию у пациентов с различными морфологическими
вариантами и локализациями АКТГ-продуцирующих НЭО.
Основываясь на результатах проведенного нами исследова-
ния, отметим, что АСС имеют хорошую переносимость и эф-
фективность в контроле гиперкортицизма и могут успешно
применяться с симптоматической и противоопухолевой це-
лью у пациентов с АКТГ-продуцирующими НЭО различной
локализации, хотя лечение АСС менее чем в 50% случаев при-
водит к достижению полной ремиссии заболевания. Резуль-
таты нашего исследования свидетельствуют, что наибольший

вклад в прогнозирование терапевтической эффективности
вносят локализация НЭО и статус экспрессии SSTR.

Известно, что именно воздействие на SSTR2 и SSTR5
ингибирует гормональную активность функционирующих
НЭО. Чаще всего в НЭО экспрессируются SSTR2, несколь-
ко реже – SSTR1, SSTR5, SSTR3, крайне редко встречаются
SSTR4 (за исключением НЭО ПЖ) [15]. Хотя экспрессия
SSTR2 и SSTR5 имеет прогностическое значение, определяя
чувствительность к длительному лечению АСС, степень экс-
прессии отдельных рецепторов в разных типах опухолей, в
одном и том же типе у разных людей и в одной и той же опу-
холи в разных участках может быть различной [16]. Кроме
того, каждый из метастатических опухолевых очагов может
иметь различную выраженность экспрессии типов SSTR.
В нашем исследовании SSTR2 экспрессировались в большин-
стве НЭО, в то время как SSTR5 отсутствовали более чем в
70% случаев у «неответчиков». Полученные нами результаты
подчеркивают важность иммуногистохимического опреде-
ления рецепторного статуса каждой опухоли до начала лече-
ния АСС для прогнозирования терапевтической эффектив-
ности, позволяя рассматривать отрицательную экспрессию
SSTR5 как потенциальный предиктор резистентности к АСС.

В случае рефрактерности к терапии АСС единственной
опцией является увеличение дозы и/или уменьшение ин-
тервала между инъекциями. Потенциальные механизмы
«ускользания» от эффекта терапии могут быть связаны с
внутриопухолевой гетерогенностью и появлением клонов
опухолевых клеток, лишенных специфической экспрессии
SSTR [17]. Можно также предположить, что сильное по-
давляющее влияние на SSTR оказывает избыточное коли-
чество глюкокортикоидов. Так, например, в эксперименте
C. de Bruin и соавт. [18] с использованием человеческих
нейроэндокринных клеточных линий отмечено увеличе-
ние экспрессии SSTR2 уже через 2–4 дня после устранения
влияния глюкокортикоидов.

Воздействуя на SSTR, АСС ингибируют гормональную
активность НЭО и одновременно обладают антипроли-
феративной активностью, увеличивая выживаемость без
прогрессирования. В систематическом обзоре 15 исследо-
ваний, включившем 481 пациента с функционирующими
НЭО, симптоматический и биохимический эффекты на-
блюдались у 74,2 и 51,4% соответственно, из них 75% боль-
ных с АКТГ-продуцирующими НЭО ПЖ достигли норма-
лизации гормональных показателей на фоне лечения АСС
в качестве 1-й линии терапии [19]. Сходные показатели
биохимического ответа продемонстрированы и в нашей
работе, где достоверное снижение гормональной гипер-
секреции к 12-му месяцу лечения получено более чем в
60% наблюдений у пациентов с различной локализацией
НЭО с эктопической продукцией АКТГ при отсутствии
прогрессирования опухолевого роста у 63,3% пациентов.

Антипролиферативная активность АСС изучалась в
ряде исследований в различных странах. Многоцентровые
рандомизированные плацебо-контролируемые исследова-
ния PROMID и CLARINET продемонстрировали достовер-
ное увеличение медианы времени до прогрессирования у
больных с высокодифференцированными НЭО, получа-
вших лечение АСС пролонгированного действия [20, 21].
Однако не существует каких-либо проспективных рандо-
мизированных клинических исследований, специально
ориентированных на НЭО с эктопической продукцией
АКТГ. Более того, АСС являются стандартом лечения паци-
ентов с НЭО гастроэнтеропанкреатической локализации и
не имеют зарегистрированного показателя к применению
при НЭО внутригрудной локализации.

Подобно нашему исследованию D. Zhang и соавт. [8] провели ретроспективную оценку результатов лечения АСС 13 пациентов с АКТГ-продуцирующими НЭО ПЖ. Средняя продолжительность наблюдения составила $38,8 \pm 28,2$ мес. В 69,2% случаев ($n=9/13$) отмечено снижение уровней АКТГ и кортизола на фоне терапии АСС. Нормализация гормональных показателей сохранялась в среднем в течение 11,2 мес (от 2 до 24 мес). Частичный ответ наблюдался у 3 (23,1%) пациентов, стабилизация заболевания – у 2 (15,4%), прогрессирование заболевания – у 6 (46,2%). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 24 мес, медиана общей выживаемости – 61 мес. Побочные эффекты лечения АСС отмечены в 53,8% случаев и включали кратковременную боль в животе, диарею, образование камней в желчном пузыре и холецистит.

Выраженный гиперкортицизм, обусловленный избыточной продукцией АКТГ НЭО, часто сопровождается развитием осложнений, что значительно ухудшает прогноз и может привести к летальному исходу даже при отсутствии прогрессирования опухолевого процесса [2]. Ингибиторы стероидогенеза при лечении АКТГ-эктопированного синдрома могут использоваться не только в монотерапии, но и в комбинации с другими лекарственными средствами, включая АСС, и являются препаратами 1-й линии терапии благодаря их эффективности и скорости наступления терапевтического эффекта. Проведенный нами ретроспективный анализ показал, что данная схема преимущественно использовалась при выраженном гиперкортицизме, в том числе у пациентов без топоческой визуализации АКТГ-продуцирующей НЭО, а также на этапе ожидания операции при необходимости заблокировать очень высокую продукцию кортизола. Следует помнить, что наиболее «желательным» побочным эффектом является развитие надпочечниковой недостаточности. Улучшение показателей гликемии, нормализация уровня калия и артериального давления могут служить промежуточными маркерами эффективности проводимой терапии. Успешный контроль гиперкортицизма значительно снижает операционный и периоперационный риски.

Несмотря на проводимое лекарственное лечение, в том числе назначение ингибиторов стероидогенеза, 39,1% пациентов в нашем исследовании подверглись двусторонней адреналэктомии, из них в 6 случаях удаление надпочечников выполнено в рецидиве АКТГ-эктопированного синдрома с выраженными проявлениями гиперкортицизма после неудовлетворительных результатов длительной медикаментозной терапии и/или на этапе прогрессирования заболевания, несмотря на проводимую в последующих линиях лекарственную терапию. Во всех случаях подобная тактика являлась единственным оправданным методом, позволившем добиться быстрого наступления терапевтического эффекта, избавив пациента от всего спектра проявлений и осложнений гиперкортицизма.

Ограничения исследования

К ограничениям можно отнести небольшой размер выборки пациентов и, как следствие, низкую статистическую мощность исследования. С учетом того, что медиана периода лекарственного лечения крайне невелика, для оценки показателей безрецидивной выживаемости при данной нозологии необходимо продолжение наблюдения для получения достоверных результатов.

Заключение

Основой лечения пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом является хирургическое удаление АКТГ-про-

дуцирующей НЭО, однако при наличии выраженного гиперкортицизма, связанных с ним осложнений, распространения процесса или при невозможности локализовать источник эктопической продукции АКТГ проведение оперативного вмешательства может оказаться невозможным. АСС пролонгированного действия являются препаратами выбора 1-й линии лечения больных с АКТГ-продуцирующими НЭО, позволяя достичь длительного эффективного контроля гиперкортицизма и опухолевой прогрессии более чем у 60% пациентов. Лучшая терапевтическая эффективность АСС ассоциирована с локализацией НЭО в легком, а резистентность к лечению – с отрицательной экспрессией SSTR5. В случае прогрессирования на фоне терапии АСС или при метастатических формах опухолей может использоваться несколько вариантов лекарственного лечения и линий терапии.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (выписка из протокола №12 от 29.06.2022, №21 от 22.11.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Endocrinology Research Centre (extract from Minutes No. 12 dated 29.06.2022, No. 21 of 22.11.2023). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Источник финансирования. Исследование проведено при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ №24-15-00283 «Объединение геномных и транскриптомных данных в ранней диагностике и поиске мишеней для таргетного лечения эндокринных опухолей с паранеопластическими синдромами»).

Funding source. The study was supported by the Russian Science Foundation (RSF Grant No. 24-15-00283 "Combining genomic and transcriptomic data in early diagnosis and search for targets for targeted treatment of endocrine tumors with paraneoplastic syndromes").

Список сокращений

АКТГ – адренокортикотропный гормон
 АСС – аналоги соматостатина
 ДИ – доверительный интервал
 НЭО – нейроэндокринная опухоль
 ПЖ – поджелудочная железа

ХТ – химиотерапия
 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – шкала оценки общего состояния больного
 SSTR (Somatostatin receptor) – соматостатиновый рецептор
 SSTR5 (Somatostatin receptor type 5) – рецептор соматостатина 5-го типа

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Голоунина О.О., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Клинико-лабораторная характеристика и результаты лечения пациентов с АКТГ-продуцирующими нейроэндокринными опухолями различной локализации. *Терапевтический архив*. 2021;93(10):1171-8 [Golounina OO, Belaya ZE, Rozhinskaya LYa, et al. Clinical and laboratory characteristics and results of treatment of patients with ACTH-producing neuroendocrine tumors of various localization. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(10):1171-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.10.201102
2. Голоунина О.О., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Препредикторы выживаемости пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(6):30-42 [Golounina OO, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. Survival predictors in patients with ectopic acth syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(6):30-42 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl13144
3. Sathyakumar S, Paul TV, Asha HS, et al. Ectopic Cushing Syndrome: A 10-Year Experience from a Tertiary Care Center in Southern India. *Endocr Pract*. 2017;23(8):907-14. DOI:10.4158/EP161677.OR
4. Пикун М.Ю., Печетов А.А., Голоунина О.О., и др. Особенности подготовки и хирургических аспектов лечения пациентов с АКТГ-продуцирующими нейроэндокринными опухолями легких. *Эндокринная хирургия*. 2021;15(2):4-12 [Pikunov MY, Pechetov AA, Golounina OO, et al. Features of preparation and surgical aspects of treatment of patients with ACTH-producing neuroendocrine lung tumors. *Endocrine Surgery*. 2021;15(2):4-12 (in Russian)]. DOI:10.14341/serg12721
5. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):371-7. DOI:10.1210/jc.2005-1542
6. Моисеенко Ф.В., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных неоплазий легких и тимуса. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-1):81-93 [Moiseyenko FV, Artamonova EV, Gorbunova VA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu neuroendokrinnnykh neoplazii legkikh i timusa. *Zlokachestvennyye Opukholi*. 2022;12(3s2-1):81-93 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-81-93
7. Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):172-85. DOI:10.1159/000443167
8. Zhang D, Lu L, Zhu H-J, et al. Somatostatin Treatment for Ectopic ACTH Syndrome due to Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Review of the Literature. *Int J Endocrinol*. 2022;2022:1-10. DOI:10.1155/2022/6283706
9. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., и др. Общие принципы проведения противоопухолевой лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2-1):28-41 [Tryakin AA, Besova NS, Volkov NM, et al. Obshchiye printsipy provedeniia protivopukholevoi
- lekarstvennoi terapii. *Zlokachestvennyye Opukholi*. 2023;13(3s2-1):28-41 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-28-41
10. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol*. 2017;134(4):521-35. DOI:10.1007/s00401-017-1769-8
11. WHO Classification of Tumours Editorial Board 2019a WHO Classification of Tumours. Breast Tumors. Lyon, France: IARC Press.
12. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Modern Pathol*. 2018;31(12):1770-86. DOI:10.1038/s41379-018-0110-y
13. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47. DOI:10.1016/j.ejca.2008.10.026
15. Papotti M, Bongiovanni M, Volante M, et al. Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors: A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch*. 2002;440(5):461-75. DOI:10.1007/s00428-002-0609-x
16. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, et al. Somatostatin receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr-Related Cancer*. 2010;17(1):53-73. DOI:10.1677/ERC-09-0078
17. De Herder WW. When and How to Use Somatostatin Analogues. *Endocrinology and Metab Clin North Am*. 2018;47(3):549-55. DOI:10.1016/j.ecl.2018.04.010
18. De Bruin C, Feelders RA, Waaijers AM, et al. Differential regulation of human dopamine D2 and somatostatin receptor subtype expression by glucocorticoids in vitro. *J Mol Endocrinol*. 2009;42(1):47-56. DOI:10.1677/JME-08-0110
19. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(2):169-88. DOI:10.1111/j.1365-2036.2009.04174.x
20. Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. *JCO*. 2009;27(28):4656-63. DOI:10.1200/JCO.2009.22.8510
21. Caplin ME, Ruzsiewicz PB, Pavel ME, et al. Progression-free survival (PFS) with lanreotide autogel/depot (LAN) in enteropancreatic NETs patients: The CLARINET extension study. *JCO*. 2014;32(15_suppl):4107. DOI:10.1200/jco.2014.32.15_suppl.4107

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.05.2024



OMNIDOCTOR.RU

Метод прогнозирования риска развития сахарного диабета 2-го типа у лиц с висцеральным ожирением и предиабетом

Ю.В. Нелаева¹, А.А. Нелаева¹, А.Е. Южакова^{✉2}, И.М. Петров¹, И.Ф. Шоломов¹

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия;

²ГАУЗ ТО «Многопрофильный консультативно-диагностический центр», Тюмень, Россия

Аннотация

Цель. Создать математическую модель, позволяющую прогнозировать развитие сахарного диабета 2-го типа (СД 2) у лиц с висцеральным ожирением и/или предиабетом.

Материалы и методы. Проанализированы клинично-лабораторные данные 330 пациентов. Многофакторный регрессионный и косинор-анализ определили наиболее чувствительные параметры, влияющие на развитие СД 2. С помощью дискриминантного линейного анализа построена математическая модель прогнозирования СД 2 с подтверждением ее качества ROC-анализом.

Результаты. В исследуемых группах (СД 2) с предиабетом и без нарушений углеводного обмена ($n=110$) получены статистически значимые корреляции: между базальной температурой тела (БТТ) и суточной энергетической ценностью – СЭЦ ($r=0,5$; $p<0,0001$), амплитудой суточного ритма гликемии и окружностью талии ($r=-0,7$; $p=0,004$), возрастом и БТТ ($r=0,5$; $p<0,001$). В группах без нарушений углеводного обмена и предиабета множественный регрессионный анализ определил следующие значимые факторы, влияющие на развитие СД 2: суточная амплитуда БТТ, суточная амплитуда гликемии и время отхода ко сну ($p=0,001$), СЭЦ и время приема пищи ($p=0,0001$). Косинор-анализ суточной модели гликемии и БТТ установил амплитудно-фазовое смещение ($p=0,028$; $p=0,012$). Линейный дискриминантный анализ вывел прогностическую модель: $D=-16,845 + \text{возраст} \times 0,044 + \text{пол} \times 0,026 + \text{амплитуда суточного ритма БТТ} \times 1,424 + \text{амплитуда суточного ритма} \times 11,155 + \text{время отхода ко сну} \times 0,054 + \text{СЭЦ} \times 0,0001 + \text{окружность талии} \times 0,022 + \text{гликированный гемоглобин} \times 1,19$, где $-16,845$ – константа, $0,044$, $0,026$, $1,424$, $11,155$, $0,054$, $0,0001$, $0,022$, $1,19$ – коэффициенты линейной дискриминантной функции. При $D<0$ прогнозируется отсутствие развития СД 2, при $D>0$ – развитие СД 2 в ближайшее время. Коэффициент чувствительности – $92,5\%$, специфичности – $79,1\%$ (ROC-анализ).

Заключение. Представленная прогностическая модель имеет высокую ($92,5\%$) чувствительность за счет комбинации двух математических анализов. Большая часть примененных параметров относится к модифицируемым, что дает возможность использовать данную модель на профилактическом этапе.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, предиабет, висцеральное ожирение, математическое моделирование, косинор-анализ, дискриминантный анализ

Для цитирования: Нелаева Ю.В., Нелаева А.А., Южакова А.Е., Петров И.М., Шоломов И.Ф. Метод прогнозирования риска развития сахарного диабета 2-го типа у лиц с висцеральным ожирением и предиабетом. Терапевтический архив. 2024;96(10):942–949.

DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202870

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Method for predicting the risk of type 2 diabetes mellitus development in persons with visceral obesity and prediabetes

Yulia V. Nelaeva¹, Alsu A. Nelaeva¹, Anna E. Yuzhakova^{✉2}, Ivan M. Petrov¹, Igor F. Sholomov¹

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

²Multiprofile Consultative and Diagnostic Center, Tyumen, Russia

Abstract

Aim. To create a mathematical model, which will predict the development of type 2 diabetes mellitus (DM 2) in individuals with visceral obesity and/or prediabetes.

Materials and methods. Clinical and laboratory data of 330 patients were analyzed. Multivariate regression and cosinor analysis determined the most sensitive parameters influencing the development of DM 2. With the help of discriminant linear analysis, a mathematical model for predicting DM 2 was built, with confirmation of its quality by ROC analysis.

Results. In the studied groups (DM 2), prediabetes and without carbohydrate metabolism disorders ($n=110$), statistically significant correlations were obtained: between basal body temperature (BBT) and daily energy value – DEV ($r=0,5$; $p<0,0001$), circadian rhythm amplitude glycemia and waist circumference ($r=-0,7$; $p=0,004$), age and BBT ($r=0,5$; $p<0,001$). In groups without carbohydrate metabolism disorders and prediabetes, multiple regression analysis identified significant factors influencing the development of DM 2: daily amplitude of BBT, daily amplitude of glycemia and bedtime ($p=0,001$), DEV and meal time ($p=0,0001$). Cosinor analysis of the daily model of glycemia and BBT established an amplitude-phase shift ($p=0,028$; $p=0,012$). Linear discriminant analysis yielded a predictive model: $D=-16.845 + \text{age} \times 0.044 + \text{gender} \times 0.026 + \text{amplitude of circadian rhythm of BBT} \times 1.424 + \text{amplitude of circadian rhythm of glycemia} \times 11.155 + \text{bedtime} \times 0.054 + \text{DEV} \times 0.0001 + \text{waist circumference} \times 0.022 + \text{glycated hemoglobin} \times 1.19$, where -16.845 – constant, 0.044 , 0.026 , 1.424 , 11.155 , 0.054 , 0.0001 , 0.022 , 1.19 – coefficients of the linear discriminant function. At $D<0$ no development of DM 2 is predicted, at $D>0$ the development of DM 2 is in the near future. Sensitivity ratio – 92.5% , specificity – 79.1% (ROC analysis).

Conclusion. The presented predictive model has a high (92.5%) sensitivity due to the combination of 2 mathematical analyses. Most of the applied parameters are modifiable, which makes it possible to apply this model at the preventive stage.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, prediabetes, visceral obesity, mathematical modeling, cosinor analysis, discriminant analysis

For citation: Nelaeva YuV, Nelaeva AA, Yuzhakova AE, Petrov IM, Sholomov IF. Method for predicting the risk of type 2 diabetes mellitus development in persons with visceral obesity and prediabetes. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(10):942–949.

DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202870

Информация об авторах / Information about the authors

✉Южакова Анна Евгеньевна – канд. мед. наук, врач – эндокринолог-диетолог ГАУЗ ТО МКДЦ.
E-mail: agamzina@yandex.ru

✉Anna E. Yuzhakova. E-mail: agamzina@yandex.ru;
ORCID: 0000-0001-9790-6885

Обоснование

Сахарный диабет (СД) является многогранной медико-социальной проблемой, т.к. состояние хронической гипергликемии провоцирует развитие сосудистых системных осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и смертности [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения за 2021 г., число больных СД за последние 40 лет увеличилось в 4 раза, в связи с чем возникает необходимость более активно развить профилактическое направление работы с лицами из группы риска с целью минимизации возможных осложнений. В настоящее время известны различные ранние диагностические маркеры СД, но, к сожалению, они не всегда доступны для применения в повседневной клинической практике (КП). Эндокринология не первое десятилетие рассматривает особенности углеводного обмена (УО) как в норме, так и при наличии СД с позиций математического моделирования, т.к. создание модели подразумевает фундаментальный подход с учетом трех сфер науки: медицины, биологии и математики. Корректное математическое моделирование позволяет открывать новые возможности практической медицины, что, несомненно, представляет интерес для современной системы здравоохранения. Существуют виды моделей на основе фактических данных (эмпирические), физиологических и патофизиологических принципов (теоретические), их комбинации [1].

Не теряет актуальности возможность обобщения главных особенностей различных моделей, чтобы, с одной стороны, улучшить точность описания вовлеченных механизмов в развитие СД, а с другой – сделать более надежным индивидуальный прогноз определяемых показателей для каждого человека. Необходимо отметить, что при создании математической модели (ММ), применимой в реальной КП, важно учитывать не только нюансы развития заболевания, но и простоту, доступность производимых расчетов. Описываемые ранее модели в основном были посвящены СД. С нашей точки зрения, перспективным направлением является моделирование для категории лиц из группы риска, а именно: с предиабетом и/или висцеральным ожирением (ВО), наличием риска развития СД 2 по результатам опросника FINDRISK. С позиций профилактической медицины особый интерес может представлять моделирование прогноза развития СД 2 у лиц, входящих в группу риска, что позволило бы мотивировать пациентов на работу с модифицируемыми факторами и, соответственно, сократить или отсрочить возможность развития данного заболевания.

Цель исследования – создать ММ, позволяющую прогнозировать развитие СД 2 у лиц с предиабетом и ВО из группы риска.

Материалы и методы

Место и время проведения исследования

Место проведения: Тюмень, ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ».

Время исследования: 01.03.2022.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Исследовали три группы пациентов.

1. С ВО, без нарушений УО (НУО), но с наличием риска развития СД 2 согласно опроснику FINDRISK (12 баллов и более).

Критерии включения для 1-й популяции: возраст 50–65 лет, окружность талии (ОТ) у женщин >80 см и у мужчин >94 см, ожирение 1-й степени.

2. С ВО и предиабетом (нарушение гликемии натощак, тест нарушенной толерантности к глюкозе, их сочетание).

Критерии включения для 2-й популяции: возраст 50–65 лет, ОТ у женщин >80 см и у мужчин >94 см, ожирение 1-й степени, длительность предиабета не более 5 лет.

3. С ВО и СД 2.

Критерии включения для 3-й популяции: возраст 50–65 лет, ОТ у женщин >80 см и у мужчин >94 см, ожирение 1-й степени, длительность СД 2 не более 5 лет.

Критерии исключения для всех трех групп: ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, острый и перенесенный инфаркт миокарда, СД 1-го типа, вирусные гепатиты, артериальная гипертензия 2–3-й степени, ожирение 2–3-й степени.

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

Произвольный.

Дизайн исследования

Открытое одноцентровое одномоментное.

Методы

С целью определения наиболее чувствительных параметров, отражающих развитие СД 2, проанализированы анамнестические данные 330 пациентов: с предиабетом ($n=110$); без НУО, но с наличием ВО и риском развития СД 2 по опроснику FINDRISK 12 баллов и более ($n=110$); с СД 2 ($n=110$), их антропометрические (масса тела – МТ, кг; рост, м; индекс МТ – ИМТ, кг/м²; ОТ, см) и лабораторные параметры (лептин, нг/мл; инсулин, мкмо/л; индекс инсулинорезистентности – HOMA-IR, гликированный гемоглобин – HbA_{1c}, %), а также результаты измерений суточных ритмов интегральных физиологи-

Информация об авторах / Information about the authors

Нелаева Юлия Валерьевна – канд. мед. наук, зам. дир. Института общественного здоровья и цифровой медицины, доц. каф. госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ»

Нелаева Алсу Асатовна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ»

Петров Иван Михайлович – д-р мед. наук, ректор ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ»

Шоломов Игорь Федорович – канд. мед. наук, советник при ректорате ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ»

Yulia V. Nelaeva. ORCID: 0000-0001-9885-8029

Alsu A. Nelaeva. ORCID: 0000-0003-0823-2538

Ivan M. Petrov. ORCID: 0000-0001-7766-1745

Igor F. Sholomov. ORCID: 0000-0001-8478-6087

ческих показателей: гликемии, базальной температуры тела (БТТ). Кроме того, использовали данные дневников питания (суточной энергетической ценности – СЭЦ, величины основного обмена – ВОО, нутриентного состава, кратности и времени приема пищи, ч/мин), дневников оценки сна и бодрствования [2, 3]. Измерение роста в метрах производили с помощью электронного ростомера (SECA), а МТ в килограммах – с помощью электронных весов (SECA). Диагностику абдоминального ожирения проводили путем измерения ОТ с помощью сантиметровой ленты в положении стоя. Наличие абдоминального ожирения устанавливали при $ОТ > 94$ см у мужчин и > 80 см у женщин. Расчет ИМТ производили согласно классификации Всемирной организации здравоохранения за 2007 г. Определение HbA_{1c} проводили методом, сертифицированным программой стандартизации результатов анализов (National Glycohemoglobin Standardization Program – NGSP). Исследование иммунореактивного инсулина (ИРИ) и лептина в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа на аппарате BIOSEN C-line (Германия). По данным ИРИ и глюкозы плазмы крови рассчитывали НОМА-IR по формуле $НОМА-IR = (ИРИ \times \text{глюкоза плазмы натощак}) / 22,5$ (референс для $НОМА-IR < 2,7$). Для анализа циркадианных параметров участники исследования обучены технике измерения (с предоставлением обучающего материала) гликемии глюкометром (Сателлит Экспресс, Россия, соответствующий требованиям Национального стандарта РФ ГОСТ Р ИСО 15197-2015 в части п. 6.3 «Точность системы»), БТТ в подмышечной впадине ртутным термометром (AMRUS TVY-120, США). Перечисленные измерения участники осуществляли в домашних условиях каждые 3 ч (в 08:00, 11:00, 14:00, 17:00, 20:00, 23:00, 03:00) в течение 1 сут с фиксацией результатов в дневниках самоконтроля. При обучении технике проведения данного исследования акцентировали внимание участников на важности отсутствия признаков острых респираторных вирусных инфекций за 3 дня до него, во время и через 3 дня после проведенных измерений во избежание ложных результатов. Для анализа суточных ритмов интегральных физиологических показателей гликемии и БТТ использовали косинор-анализ, который выбран в связи с тем, что измерения интересующих нас параметров осуществляли в течение 1 сут [4], а косинор-анализ при таких условиях смог предоставить достаточно полную информацию о структуре данных физиологических ритмов [5]. После определения наиболее чувствительных параметров, повышающих надежность выявления риска развития СД 2, выведена формула расчета прогнозирования развития СД 2 для лиц с предиабетом и ВО, имеющих риск развития СД 2. Для оценки фактического питания применяли метод оперативной регистрации. Для расчета величины основного обмена и расхода энергии использовали формулу Харриса–Бенедикта: $ВОО (\text{мужчины}) = 66,5 + (13,7 \times МТ) + (5,0 \times Р) + (6,8 \times В)$; $ВОО (\text{женщины}) = 655,1 + (9,6 \times МТ) + (1,8 \times Р) - (4,7 \times В)$, где ВОО измеряется в ккал/сут, МТ измеряется в кг, Р – рост (см), В – возраст (лет). Расход энергии = $ВОО \times ФА \times ТФ \times ФП$, где ФА – фактор активности (двигательный режим), ФП – фактор повреждения, ТФ – температурный фактор. Для определения индивидуального хронотипа использовали модифицированный тест/опросник Хорна–Остберга [6]. Данный тест включает в себя 19 вопросов, по сумме набранных баллов которого определяется принадлежность к хронотипу: утреннему [определенно утренний (70–86 баллов),

умеренно утренний (59–69 баллов)], вечернему [определенно вечерний (16–39 баллов), умеренно вечерний (31–41 балл)] или промежуточному (42–58 баллов).

Статистический анализ

Для сравнения выборок использовали дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса. Взаимосвязь признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена, однофакторного дисперсионного анализа (Oneway ANOVA-test). Для выявления наиболее значимых факторов применяли множественный пошаговый регрессионный анализ, а для построения ММ хронобиологических ритмов – пакет прикладных программ Chrono-Kit для оболочки R (Университет Миннесоты, 2015 г.) [7], включающий аппроксимацию временного ряда с независимыми синусоидами с фиксированным периодом ($T=24,0$ ч) ведущего пика – с проведением F-теста для оценки валидности ритма. Расчет средних параметров косинор-анализа МЕЗОРa (MESOR – Midline Estimating Statistic of Rhythm, статистическая срединная ритма), амплитуды (максимальная величина отклонения показателя в обе стороны от МЕЗОРa) и акрофазы (момент времени максимального значения показателей в периоде) физиологических показателей (гликемии, БТТ) производили с усреднением индивидуальных данных, определением математического ожидаемого и доверительного интервалов (ДИ), построением эллипса ошибок для определения достоверности существования ритмов на принятом доверительном уровне (0,95) на основе математического аппарата Bingham C (1982 г.) [8]. В завершение математическую обработку данных осуществляли в программе SPSS 22.0 с помощью линейного дискриминантного анализа (ДА). Чувствительность и специфичность данной ММ подтверждены ROC-анализом. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости равен 0,05.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» (№101 от 22.09.2021) на основании анализа представленной документации, а также оценки квалификации выполнивших его лиц и возможностей базы проведения.

Результаты

Исследованные группы с ВО, предиабетом и СД 2 были идентичны по полу (73% – женщины, 27% – мужчины), возрасту ($53,5 \pm 1,86$, $58,6 \pm 1,73$ и $58,5 \pm 1,10$ года соответственно), ИМТ ($31,53 \pm 0,61$, $32,71 \pm 0,81$ и $33,21 \pm 0,97$ кг/м²), ОТ ($96,54 \pm 1,35$, $95,07 \pm 2,60$ и $98,75 \pm 2,61$ см). Медианы HbA_{1c} (5,57 [5,42; 5,72], 6,07 [5,90; 6,24] и 6,9 [5,7; 7,2]%), инсулина (63,9 [52,6; 82,9], 90,2 [84,7; 96,4] и 149,0 [132,7; 158,8] мкЕд/мл) и индекса НОМА-IR (1,9 [1,5; 2,4], 2,3 [2,1; 2,8] и 3,0 [2,6; 4,2] соответственно) возрастали по мере усугубления НУО. Статистически значимые различия в уровне HbA_{1c} ($p=0,0001$), инсулина ($p=0,001$) и индекса НОМА-IR ($p=0,001$) получены во всех группах. Средний уровень лептина ($11,84 \pm 1,59$, $15,78 \pm 1,33$ и $9,14 \pm 4,10$ нг/мл) был статистически ниже в группе с СД 2 в сравнении с предиабетом ($p=0,001$). Циркадианный ритм гликемии имел статистически значимые различия в группах без НУО и предиабета по среднесуточному уровню (МЕЗОР) и амплитуде ($p<0,001$). По мере усугубления НУО среднесуточный уровень гликемии увеличивался ($4,91 \pm 0,09$, $5,35 \pm 0,10$ и $6,86 \pm 0,21$ ммоль/л), амплитуда уменьшалась (0,95 [0,37; 0,54], 0,50 [0,08; 0,97] и 0,73), акрофаза смещалась по времени (23:56 [21:58; 02:00], 20:32 [15:32; 02:12] и 16:00), что

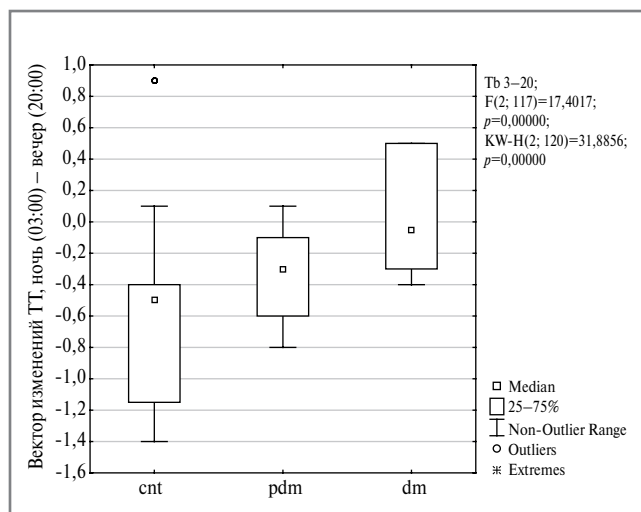


Рис. 1. Вектор изменений температуры тела в интервале 03:00–20:00.

Примечание. ТТ – температура тела, cnt – контрольная группа, pdm – группа предиабета, dm – группа СД 2.

Fig. 1. Vector of body temperature changes within the interval of 03:00–20:00.

можно отнести к признакам десинхронизации. Циркадианный ритм БТТ имел статистически значимые различия в группах без НУО и предиабета, предиабета и СД 2 ($p < 0,001$). Среднесуточный уровень БТТ в группе предиабета был значительно выше (в 03:00), чем в группе без НУО (36,07 и 35,84 соответственно; $p = 0,027$), а самое низкое значение наблюдалось в 08:00 ($p < 0,001$). Амплитуда суточного ритма БТТ (0,43 [0,21; 0,66], 0,36 [0,23; 0,53] и 0,10 [0,02; 0,26]) сокращалась по мере прогрессирования НУО ($p = 0,004$).

Для оценки индивидуальных предпочтений активности и сна исследуемые заполняли тест Хорна–Остберга. Из 330 участников опроса, по результатам данного теста, лица с утренним хронотипом составили 24% (80 человек), с промежуточным – 63% (208 человек), вечерним – 13% (42 человека). Несмотря на различную принадлежность к хронотипам, во всех группах наблюдали поздний отход ко сну: без НУО – в 22:50–00:29, с предиабетом – в 22:30–00:29, с СД 2 – в 22:45–00:29, с увеличением продолжительности сна до 08:14, 09:00 и 08:38 соответственно. Поскольку фактическое время пробуждения было смещено на более поздние часы относительно интервалов, характерных для каждого хронотипа, время приема первого завтрака, а также ужина тоже сдвинулось (завтрак в 09:45±0:15; ужин в 20:00±0:30). Распределение СЭЦ питания участников исследования в течение дня было нерациональным. Так, на 2-ю половину дня приходился больший объем потребляемых калорий, что в совокупности с нарушением режима сна могло повлиять на уровень гликемии в группах ($p < 0,05$). ВОО (1713,59±399, 2005,33±304,5 и 1656,44±197,5) была меньше ($p = 0,001$), а количество СЭЦ рациона (4792±406, 2522±540 и 2232±321 ккал) превышало необходимый расход энергии (2227,67±405,5, 2408,08±439 и 2153,37±275,5); $p = 0,001$.

При проведении однофакторного дисперсионного анализа в группе предиабета выявлены следующие особенности: увеличение периода высоких среднесуточных значений, снижение суточной амплитуды и задержка фазы суточного ритма гликемии (ANOVA [F (1, 232)=19,00; $p < 0,001$], время [F (3, 232)=7,16; $p = 0,0001$] и время взаимодействия

[F (3, 232)=2,33; $p = 0,075$] и БТТ (ANOVA [F (1,483)=81,50; $p < 0,0001$], время [F (6,483)=5,17; $p = 0,0004$] и время взаимодействия [F (6,483)=3,46; $p = 0,0023$]).

При проведении корреляционного анализа Спирмана получены взаимосвязи между БТТ и СЭЦ ($r = 0,5$; $p < 0,0001$), амплитудой суточного ритма гликемии (АГл) и ОТ ($r = -0,7$; $p = 0,004$), возрастом и БТТ ($r = 0,5$; $p < 0,001$), возрастом и ОТ ($r = 0,5$; $p < 0,004$) во всех трех группах, дополнительно – между БТТ и HbA_{1c} ($r = 0,8$; $p = 0,004$) в группе с предиабетом.

Учитывая полученные результаты, мы предположили, что АГл и амплитуда суточного ритма БТТ (АБТ) являются чувствительными маркерами и могут войти в ММ, т.к. АГл показала тенденцию к значительному снижению в зависимости от выраженности НУО ($p = 0,0001$). Расчет ночного градиента температуры тела (вектора изменения показателя в 03:00 по отношению к цифре, зарегистрированной в 20:00) также представил наибольшие различия ($p = 0,0001$); **рис. 1.** Для подтверждения данного выбора осуществлено математическое моделирование с помощью косинор-анализа. Кроме А-амплитуды (1/2 размаха колебаний функции) также применены следующие параметры: М – МЭЗОР (среднее значение функции), ϕ – акрофаза (момент времени максимального значения), τ – период (продолжительность одного цикла), $e(t)$ – статистическая погрешность. Поскольку период был синхронизирован с внешним 24-часовым циклом, регрессионная модель имела следующий вид: $Y(t) = M + A \cos(2\pi t/\tau + \phi) + e(t)$.

В связи с тем что τ можно считать известным (24 ч), используя принцип тождества суммы тригонометрических углов, ММ записана в следующем виде:

$$Y(t) = M + \beta x + \gamma z + e(t),$$

где $\beta = A \cos \phi$; $\gamma = A \sin \phi$; $x = \cos(2\pi t/\tau)$; $z = \sin(2\pi t/\tau)$.

Проведенные расчеты показали, что суточная модель гликемии в группе с ВО без НУО и предиабетом имела: амплитудно-фазовое смещение (А; ϕ) F (2,114)=3,70; $p = 0,028$; поздний сдвиг фазы (ϕ) F (1,58)=5,39; $p = 0,024$; рост МЭЗОР, F (1,58)=11,55; $p = 0,001$. Суточная модель БТТ в группе с ВО без НУО и предиабетом имела: амплитудно-фазовое смещение (А; ϕ) F (2,114)=4,53; $p = 0,012$; поздний сдвиг фазы (ϕ) F (1,58)=4,07; $p = 0,048$; рост М, F=20,67; $p < 0,0001$.

Далее с целью выявления дополнительных, наиболее чувствительных факторов, участвующих в развитии СД 2, проведен множественный пошаговый регрессионный анализ для лиц с предиабетом и ВО без НУО. К дополнительным факторам развития СД 2 можно отнести: АБТ ($R = 0,860$, $R^2 = 0,675$, $\beta = 0,560$, F=13,063; $p = 0,001$), АГл ($R = 0,830$, $R^2 = 0,657$, $\beta = 0,480$, F=19,039; $p = 0,001$), СЭЦ ($R = 0,705$, $R^2 = 0,532$, $\beta = 0,406$, F=15,201; $p = 0,0001$), время приема пищи ($R = 0,750$, $R^2 = 0,652$, $\beta = 0,262$, F=18,025; $p = 0,0001$), время отхода ко сну ($R = 0,805$, $R^2 = 0,648$, $\beta = 0,298$, F=11,021; $p = 0,001$). Чувствительность составила 89,3%, специфичность – 78,8%, прогностическая значимость – 81,5%.

После определения параметров, подходящих для прогностической модели, с помощью линейного ДА методом принудительного включения определены критерии равенства средних значений в группах (без НУО и предиабета); **табл. 1.** Выведена формула расчета коэффициента D, основанная на данных антропометрических, лабораторных и хронобиологических параметров: $D = -16,845 + \text{возраст} \times 0,044 + \text{пол} \times 0,026 + \text{АБТ} \times 1,424 + \text{АГл} \times 11,155 + \text{время отхода ко сну} \times 0,054 + \text{СЭЦ} \times 0,0001 + \text{ОТ} \times 0,022 + \text{HbA}_{1c} \times 1,19$, где -16,845 – константа, 0,044, 0,026, 1,424, 11,155, 0,054, 0,0001, 0,022, 1,19 – коэффициенты линейной дискриминантной функции (ДФ).

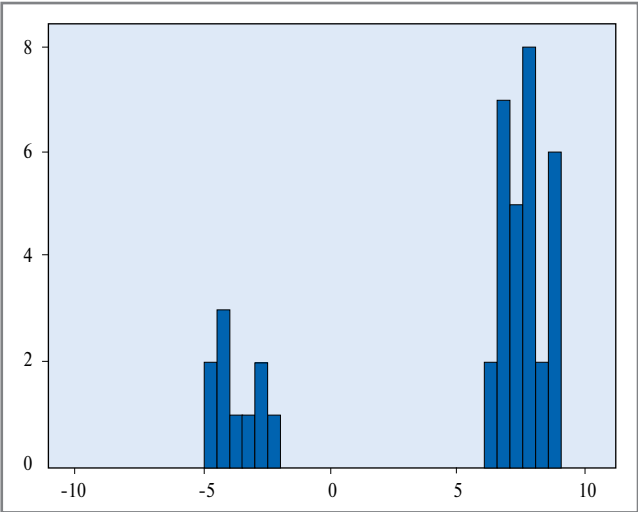


Рис. 2. Линейная ДФ в группах с предиабетом и ВО без НУО (4,73×5,01, n=220).

Fig. 2. Linear discriminant function in groups with prediabetes and visceral obesity without carbohydrate metabolism disorders (4.73×5.01, n=220).

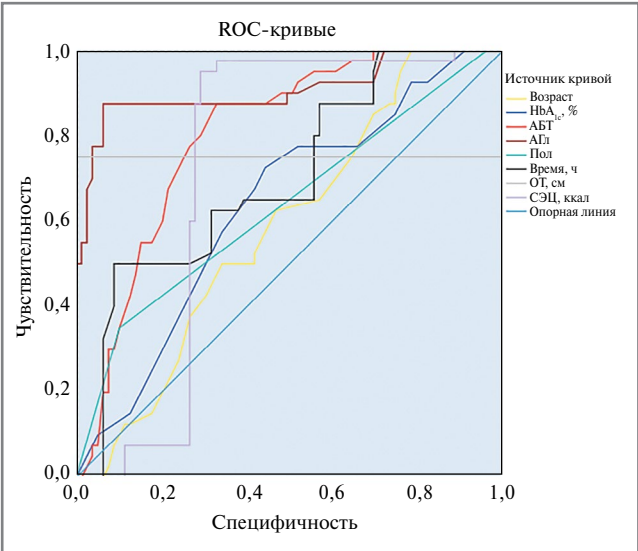


Рис. 3. ROC-анализ параметров, входящих в прогностическую модель развития СД 2.

Fig. 3. ROC analysis of the parameters included in the predictive model of the development of DM 2.

Определение качества модели подтверждено с помощью оценки средних значений ДФ в исследуемых группах (рис. 2), а также точности прогноза, где 97,5% исходных сгруппированных наблюдений были классифицированы правильно. Таким образом, при $D < 0$ прогнозируется отсутствие развития СД 2, при $D > 0$ – развитие СД 2 в ближайшее время. Коэффициент чувствительности составил 92,5%, специфичности – 79,1%.

О достойном качестве данной ROC-модели можно говорить, анализируя площадь под кривой (Area under ROC – AUC). Так, AUC для АГл составила 0,907 (95% ДИ 0,840–0,975; $p=0,0001$), для АБТ – 0,802 (95% ДИ 0,723–0,881; $p=0,0001$), для возраста – 0,750 (95% ДИ 0,616–0,884;

Таблица 1. Критерии равенства групповых средних

Table 1. Criteria for equality of group means

	Лямбда Уилкса	F	p
Возраст, лет	0,856	12,937	0,001
Пол	0,928	6,711	0,010
Время отхода ко сну, ч	0,918	7,606	0,009
СЭЦ, ккал	0,917	9,012	0,003
АБТ, °С	0,934	5,430	0,022
АГл, град.	0,936	5,222	0,025
HbA _{1c} , %	0,794	19,923	0,000
ОТ, см	0,943	5,051	0,040

$p=0,0001$), HbA_{1c} – 0,635 (95% ДИ 0,600–0,738; $p=0,017$), ОТ – 0,637 (95% ДИ 0,611–0,746; $p=0,015$), времени отхода ко сну – 0,703 (95% ДИ 0,604–0,801; $p=0,0001$), СЭЦ (ккал) – 0,732 (95% ДИ 0,626–0,820; $p=0,0001$); **рис. 3.**

Приведенная ММ апробирована нами на выборке лиц с ВО без НУО и предиабетом, включенных в исследование. Пример 1.

Пациентка Н., 51 год. Диагноз «конституционально-экзогенное ожирение 1-й степени (ИМТ – 32,4 кг/м²)». Уровень АБТ – 0,4°С, АГл – 0,5 ммоль/л, время отхода ко сну – 23:00, СЭЦ – 3028 ккал, ОТ– 95 см, HbA_{1c} – 5,4%. Заявленным способом произведен расчет: $D = -16,845 + 51 \times 0,044 + 0 \times 0,026 + 0,4 \times 1,424 + 0,5 \times 11,155 + 23 \times 0,054 + 3028 \times 0,0001 + 95 \times 0,022 + 5,4 \times 1,19 = 1,61$.

В данном случае коэффициент D позволяет прогнозировать развитие СД 2 в ближайшее время при отсутствии модификации факторов риска.

Пример 2.

Пациент К., 57 лет. Диагноз «нарушение гликемии натощак, конституционально-экзогенное ожирение 1-й степени (ИМТ – 33,9 кг/м²)». Уровень АБТ – 0,37°С, АГл – 0,2 ммоль/л, время отхода ко сну – 22:00, СЭЦ – 2500 ккал, ОТ – 98 см, HbA_{1c} – 5,6%. Заявленным способом произведен расчет: $D = -16,845 + 57 \times 0,044 + 1 \times 0,026 + 0,37 \times 1,424 + 0,2 \times 11,155 + 22 \times 0,054 + 2500 \times 0,0001 + 98 \times 0,022 + 5,6 \times 1,19 = -1,3$.

В приведенном случае коэффициент D позволяет прогнозировать отсутствие постановки диагноза СД 2 в ближайшее время при условии модификации образа жизни с учетом факторов риска.

Так, с помощью математического моделирования удалось прогнозировать развитие СД 2 у 40% лиц из группы с ВО без НУО и у 67% лиц из группы предиабета ($p=0,001$).

Нежелательных явлений в ходе проводимого исследования не зафиксировано.

Обсуждение

Репрезентативность выборки

Полученные данные можно экстраполировать на популяцию возрастного диапазона 50–65 лет с наличием ВО без НУО, с наличием риска развития СД 2 по опроснику FINDRISK 12 баллов и более или с наличием предиабета при условии отсутствия ночных смен в графике работы (исследование у данной категории людей не проводили).

Сопоставление с другими публикациями

Идея создания ММ прогнозирования СД 2 заключалась в том, чтобы, с одной стороны, учесть как можно больше факторов, оказывающих влияние на развитие СД 2, в частности антропометрические, лабораторные, хронобиологические и клинические, с другой – сделать ее доступной для использования в КП. Проанализировав полученные статистически значимые корреляции и обнаружив подобные взаимосвязи в публикациях других авторов [9–12], нас заинтересовал вопрос, могут ли данные параметры выступать в роли дополнительных факторов, участвующих в формировании НУО. Для подтверждения нашего предположения нами проведен однофакторный дисперсионный анализ, который определил статистически значимые предикторы, оказывающие влияние на УО: возраст ($p=0,002$), ОТ, уровень гликемии, HbA_{1c} ($p=0,0001$), уровень БТТ ($p=0,05$), время отхода ко сну ($p=0,001$), уровень СЭЦ ($p=0,0001$). Далее проведен множественный пошаговый регрессионный анализ, который подтвердил надежность данных предикторов: БТТ ($p=0,001$), гликемия натощак ($p=0,001$), СЭЦ ($p=0,0001$), время отхода ко сну ($p=0,001$). Чувствительность составила 89,3%, специфичность – 78,8%, прогностическая значимость – 81,5%. Далее, принимая во внимание то, что с точки зрения хронобиологии именно амплитуда суточного ритма при использовании корректного математического анализа является важнейшим интегральным показателем [13], мы решили изучить особенности АБТ и АГл в качестве маркеров, которые могут войти в прогностическую модель развития СД 2, для чего применили косинор-анализ [7]. Математическое моделирование суточного ритма гликемии и БТТ с помощью косинор-анализа у лиц с ВО без НУО и предиабетом наглядно продемонстрировало изменения, происходящие еще до лабораторного подтверждения диагноза СД 2. Предложенная модель не только представляет интерес с точки зрения прогноза развития СД 2, но и открывает возможности профилактической медицины за счет того, что практически все параметры данной ММ (АБТ и АГл, HbA_{1c} , ОТ, время отхода ко сну, СЭЦ) можно отнести к модифицируемым факторам риска развития СД 2 [3, 14].

Математическое моделирование можно применять для повышения эффективности профилактики СД 2 [15]. Применение ДА позволяет классифицировать объекты оптимальным способом на основании выделенных характеристик [16]. Так, его применение при изучении анамнестических данных позволяет дифференцированно подойти к оценке клинических проявлений манифестации заболевания у больных СД при постановке диагноза и с высокой достоверностью определить группу риска [16]. С.В. Мустафина и соавт. изобрели «Способ прогнозирования риска развития сахарного диабета 2-го типа». В основе лежит скрининг-тестирование пациентов с целью раннего индивидуального прогнозирования риска развития СД 2 в течение ближайших 10 лет у лиц в возрасте 45–69 лет. Для прогнозирования риска развития СД 2 у больного определяют клинико-анамнестические и лабораторные данные (ОТ, ИМТ, артериальное давление, триглицериды, липопротеиды высокой плотности, уровень гликемии и баллы шкалы FINDRISK). При значении баллов <8 прогнозируют низкий риск развития СД 2, а при значении баллов ≥ 8 – высокий риск развития СД 2 [17]. Прогнозирование риска развития СД 2 у лиц с ожирением и/или предиабетом представлено в работе Ф.В. Валеевой и соавт., где в качестве чувствительных прогностических маркеров выбраны пол, возраст, ожирение у матери,

ОТ/рост, ген *KCNJ11* [18]. Данные работы объединяет использование в качестве математического моделирования ДА, что подтверждает надежность полученных результатов. Особенность представленной нами ММ заключается в том, что для ее создания дополнительно применяли моделирование с помощью косинор-анализа, соответственно, появляется основание для получения достоверного результата. При моделировании прогнозирования развития СД 2 нужно использовать комплексно-системный подход [19]. Данная концепция применена нами. Однако кроме клинико-лабораторных параметров учитывали и хронобиологическую функцию, что не имеет в настоящее время аналогов. Представленные параметры в уравнении относятся к модифицируемым. Следовательно, при воздействии на факторы, оказывающие влияние на них, риск развития СД 2 может снижаться, что является хорошим мотивирующим моментом для пациентов.

Клиническая значимость результатов

Приведенная ММ учитывает ряд надежных факторов, оказывающих влияние на развитие СД 2, в частности антропометрические, лабораторные, хронобиологические и клинические. При этом она проста в применении, экономически не затратна, что открывает возможности применения ее в отделениях профилактики, специализированных центрах здоровья амбулаторного звена. Она позволяет не только прогнозировать развитие СД 2 у лиц с ВО из группы риска и предиабета еще до проявлений лабораторных диагностических признаков данного заболевания, но и мотивировать пациентов на работу с модифицируемыми факторами для минимизации риска развития СД 2.

Заключение

Представленная ММ относится к комбинированной, т.к. в ней задействованы два вида анализа: аппроксимация временного ряда с независимыми синусоидами и ДА, что дает ей высокую (92,5%) чувствительность. В формулу вошли параметры, доступные к определению в КП: пол, возраст, АБТ и АГл, ОТ, HbA_{1c} . Принимая во внимание то, что большая часть из них относится к модифицируемым факторам, данная модель может быть полезна с позиций профилактической медицины, т.к. позволяет не только прогнозировать развитие СД 2 у лиц с ВО из группы риска и предиабета еще до проявлений лабораторных диагностических признаков рассматриваемого заболевания, но и мотивировать пациентов на работу с модифицируемыми факторами для минимизации риска развития СД 2. Таким образом, в приведенной ММ удалось учесть ряд надежных факторов, оказывающих влияние на развитие СД 2, в частности антропометрические, лабораторные, хронобиологические и клинические, и сделать ее простой в применении, экономически не затратной, что открывает возможности ее использования в отделениях профилактики, специализированных центрах здоровья амбулаторного звена.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ факти-

ческих данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовом и инструментальном обеспечении ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ».

Funding source. The study was carried out with financial and instrumental support of Tyumen State Medical University.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» (протокол №101 от 22.09.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Tyumen

State Medical University (protocol №101 dated 22.09.2021). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Благодарности. Доктору медицинских наук, профессору, профессору кафедры биологии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Д.Г. Губину за предоставление пакета прикладных программ Chrono-Kit для оболочки R University of Minnesota для осуществления построения математической модели хронобиологических ритмов.

Acknowledgments. To Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Biology of Tyumen State Medical University D.G. Gubin for providing the Chrono-Kit application package for the R shell of the University of Minnesota for the construction of a mathematical model of chronobiological rhythms.

Список сокращений

АБТ – амплитуда суточного ритма базальной температуры тела
АГл – амплитуда суточного ритма гликемии
БТТ – базальная температура тела
ВО – висцеральное ожирение
ВОО – величина основного обмена
ДА – дискриминантный анализ
ДИ – доверительный интервал
ДФ – дискриминантная функция
ИМТ – индекс массы тела
ИРИ – иммунореактивный инсулин
КП – клиническая практика

ММ – математическая модель
МТ – масса тела
НУО – нарушение углеводного обмена
ОТ – окружность талии
СД – сахарный диабет
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СЭЦ – суточная энергетическая ценность
УО – углеводный обмен
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс инсулинорезистентности

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Карпельев В.А., Филиппов Ю.И., Тарасов Ю.В., и др. Математическое моделирование системы регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом. *Вестник РАМН*. 2015;70(5):549-60 [Karpel'ev VA, Filippov YuI, Tarasov YuV, et al. Mathematical Modeling of the Blood Glucose Regulation System in Diabetes Mellitus Patients. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(5):549-60 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn.v70.i5.1441
2. Южакова А.Е., Нелаева А.А., Нелаева Ю.В., Губин Д.Г. Использование амплитудно-фазовых параметров циркадианных ритмов в качестве диагностических маркеров нарушений углеводного обмена. *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(1):83-91 [Yuzhakova AE, Nelaeva AA, Nelaeva YuV, Gubin DG. Using amplitude-phase parameters of circadian rhythms as diagnostic markers of carbohydrate metabolism disorders. *Obesity and Metabolism*. 2022;19(1):83-91 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12781
3. Южакова А.Е., Нелаева А.А., Хасанова Ю.В., Медведева И.В. Факторы риска нарушений углеводного обмена с позиций хронобиологии. *Вопросы питания*. 2020;89(6):23-30 [Yuzhakova AE, Nelaeva AA, Khasanova YuV, Medvedeva IV. Risk factors for carbohydrate metabolism disorders from a chronobiological position. *Problems of Nutrition*. 2020;89(6):23-30 (in Russian)]. DOI:10.24411/0042-8833-2020-10075
4. Refinetti R, Lissen GC, Halberg F. Procedures for numerical analysis of circadian rhythms. *Biol Rhythm Res*. 2007;38(4):275-325. DOI:10.1080/09291010600903692
5. Halberg F. Chronobiology. *Annu Rev Physiol*. 1969;31:675-725. DOI:10.1146/annurev.ph.31.030169.003331
6. Биоритмы и их нарушения. Режим доступа: <https://docplayer.com/70611745-Bioritmy-i-ih-narusheniya.html>. Ссылка активна на 12.01.2023 [Bioritmy i ikh narusheniia. Available at: <https://docplayer.com/70611745-Bioritmy-i-ih-narusheniya.html>. Accessed: 12.01.2023 (in Russian)].
7. Cornelissen G. Cosinor-based rhythmometry. *Theor Biol Med Model*. 2014;11:16. DOI:10.1186/1742-4682-11-16
8. Bingham C, Arbogast B, Guillaume GC, et al. Inferential statistical methods for estimating and comparing cosinor parameters. *Chronobiologia*. 1982;9(4):397-439.
9. Bastardot F, Marques-Vidal P, Vollenweider P. Association of body temperature with obesity. The CoLaus study. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(5):1026-33. DOI:10.1038/s41366-018-0218-7
10. Bandín C, Martínez-Nicolas A, Ordovás JM, et al. Circadian rhythmicity as a predictor of weight-loss effectiveness. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(8):1083-8. DOI:10.1038/ijo.2013.211
11. Губин Д.Г., Петров И.М., Хасанова Ю.В., и др. Взаимосвязь индекса массы тела с задержкой фазы сна и низкой дневной температурой кожи при отсутствии различий суточной динамики физической активности. *Хрономедицинский журнал (Тюменский медицинский журнал)*. 2020;22(1):35-41 [Gubin DG, Petrov IM, Khasanova YuV, et al. Body mass index associates with sleep phase delay and low daytime skin temperature despite similar 24-hour patterns of physical activity in adults. *J Chronomed. (Tyumen Medical Journal)*. 2020;22(1):35-41 (in Russian)]. DOI:10.36361/2307-4698-2020-22-1-35-41
12. Мисникова И.В., Ковалева Ю.А. Сон и нарушения метаболизма. *РМЖ*. 2017;22:1641-5 [Misnikova IV, Kovaleva YuA. Sleep and metabolic disorders. *RMJ*. 2017;22:1641-5 (in Russian)].
13. Губин Д.Г. Хронодиагностика и хронотерапия – основа персонализированной медицины. *Тюменский медицинский журнал*.

- 2019;21(1):20-40 [Gubin DG. Chronodiagnostics and chronotherapy – frontiers for personalized clinical medicine. *Tyumen Medical Journal*. 2019;21(1):20-40 (in Russian)]. DOI:10.36361/2307-4698-2019-21-1-20-40
14. Elhayany A, Lustman A, Abel R, et al. A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective randomized intervention study. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(3):204-9. DOI:10.1111/j.1463-1326.2009.01151.x
15. Карпельев В.А., Филиппов Ю.И., Тарасов Ю.В., и др. Математическое моделирование системы регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом. *Вестник РАМН*. 2015;70(5):549-60 [Karpel'ev VA, Filippov YuI, Tarasov YuV, et al. Mathematical Modeling of the Blood Glucose Regulation System in Diabetes Mellitus Patients. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2015;70(5):549-60 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn.v70.i5.1441
16. Тихонова Т.М. Математическая модель определения группы риска развития медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета взрослых. *Сахарный диабет*. 2014;17(1):15-20 [Tikhonova TM. A Mathematical model for stratification of LADA risk groups. *Diabetes Mellitus*. 2014;17(1):15-20 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM2014115-20
17. Мустафина С.В., Рымар О.Д., Щербаклова Л.В., Воевода М.И. Способ прогнозирования риска развития сахарного диабета 2-го типа. Изобретение EA201501035. Режим доступа: <https://patentscope.wipo.int/search/ru/detail.jsf?sessionId=26FBA4BCAAD4FBB1269C4E231E7A48C8.wapp1nA?docId=EA219423577&recNum=43&office=&queryString=diabetes&prevFilter=&sortOption=&maxRec=5818>. Ссылка активна на 12.01.2023 [Mustafina SV, Rymar OD, Shcherbakova LV, Voevoda MI. Sposob prognozirovaniia riska razvitiia sakharnogo diabeta 2-go tipa. Izobretenie EA201501035. Available at: <https://patentscope.wipo.int/search/ru/detail.jsf?sessionId=26FBA4BCAAD4FBB1269C4E231E7A48C8.wapp1nA?docId=EA219423577&recNum=43&office=&queryString=diabetes&prevFilter=&sortOption=&maxRec=5818>. Accessed: 12.01.2023 (in Russian)].
18. Валеева Ф.В., Киселева Т.А., Медведева М.С., и др. Взаимосвязь полиморфизма rs7903146 tcf7l2 с функцией бета-клеток поджелудочной железы среди женщин с избыточной массой тела и ожирением. Сборник тезисов по материалам конференции по лечению и диагностике сахарного диабета «Фундаментальная и клиническая диabetология в 21 веке: от теории к практике». М. 2022 [Valeeva FV, Kiseleva TA, Medvedeva MS, et al. Vzaimosviaz' polimorfizma rs7903146 tcf7l2 c funktsiei beta-kletok podzheludochnoi zhelezy sredi zhenshchin s izbytochnoi massoi tela i ozhireniem. Sbornik tezisov po materialam konferentsii po lecheniiu i diagnostike sakharnogo diabeta "Fundamental'naia i klinicheskaia diabetologiya v 21 veke: ot teorii k praktike". Moscow. 2022 (in Russian)].
19. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: Военно-мед. акад., 2011 [Iunkerov VI, Grigor'ev SG, Rezvantsev MV. Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovaniy. Saint Petersburg: Voenno-med. akad., 2011 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.02.2023

Преимущества применения Т1-картирования при магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с акромегалией

А.А. Алмасханова[✉], К.В. Мелкозёров, Е.Г. Пржиялковская, Н.В. Тарбаева, А.Ю. Корнелюк, Р.С. Кошарная, В.Ю. Калашников, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Выявить процент наличия интерстициального фиброза миокарда (ФМ) при акромегалии.

Материалы и методы. Осуществлено одноцентровое одномоментное исследование, в которое включены 70 пациентов с акромегалией. Всем больным проведено стандартное медицинское обследование, включающее гормональное исследование крови, регистрацию электрокардиограммы, эхокардиографию, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с контрастированием гадолинием, из них 48 пациентов дополнительно исследовали при помощи Т1-картирования, представляющего собой метод МРТ, позволяющий выявить диффузные изменения путем измерения значений времени релаксации миокарда – Т1.

Результаты. В ходе исследования выявлена высокая встречаемость ФМ – 53 (75,7%) случая (21 женщина и 32 мужчины). Длительность заболевания имеет важное значение в формировании ремоделирования миокарда ($p=0,006$). Определены критерии соответствия для проведения методики Т1-картирования. Сниженные значения Т1-картирования по сравнению со здоровой группой наблюдали у 85,2%. С целью оценки диагностической значимости постконтрастного Т1-картирования проведен ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника): AUC (Area Under the Curve – площадь под кривой)=0,906 (95% доверительный интервал 0,789–1,000), чувствительность – 90%, специфичность – 76,5%, что говорит о высокой диагностической эффективности. Согласно индексу Юдена выбрана отрезная точка, равная 372,5 мс.

Заключение. Т1-картирование миокарда – это новый метод в МРТ, который позволяет количественно оценить степень ФМ, тогда как ранее диагностика диффузной формы фиброза была доступна только при биопсии миокарда. Полученная информация потенциально полезна в диагностике и прогностической оценке ряда заболеваний сердца, особенно при подозрении на гипертрофическую кардиомиопатию или инфильтративные заболевания. Метод Т1-картирования активно развивается и может стать полезным инструментом для ранней диагностики диффузного миокардиального фиброза и определения прогнозов лечения пациентов, в том числе с акромегалической кардиомиопатией.

Ключевые слова: акромегалия, нарушение ритма и проводимости сердца, магнитно-резонансная томография сердца, акромегалическая кардиомиопатия, миокардиальный фиброз, гипертрофия миокарда

Для цитирования: Алмасханова А.А., Мелкозёров К.В., Пржиялковская Е.Г., Тарбаева Н.В., Корнелюк А.Ю., Кошарная Р.С., Калашников В.Ю., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Преимущества применения Т1-картирования при магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с акромегалией. Терапевтический архив. 2024;96(10):950–956. DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202871

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Алмасханова Алина Анатольевна – врач-эндокринолог
общеклинического отд-ния. E-mail: alina-almaskhanova@yandex.ru

Мелкозёров Константин Владимирович – канд. мед. наук,
врач – сердечно-сосудистый хирург, врач-кардиолог отд-ния
хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца
и электрокардиостимуляции отд. кардиологии и сосудистой
хирургии

Пржиялковская Елена Георгиевна – канд. мед. наук,
зав. отд-нием нейроэндокринологии, доц. каф. эндокринологии,
ст. науч. сотр.

Тарбаева Наталья Викторовна – канд. мед. наук,
рук. референс-центра лучевых методов диагностики,
зав. отд-нием компьютерной и магнитно-резонансной
томографии

Корнелюк Анастасия Юрьевна – врач-рентгенолог
отд-ния референс-центра лучевых методов диагностики

Кошарная Раиса Станиславовна – зав. отд-нием функциональной
диагностики, врач-кардиолог

Калашников Виктор Юрьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук,
проф., зам. дир. Центра по координации эндокринологической
службы, зав. отд. кардиологии и сосудистой хирургии

Белая Жанна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф. каф.
эндокринологии Института высшего и дополнительного
профессионального образования, зав. отд-нием остеопороза и
остеопатии

Мельниченко Галина Афанасьевна – акад. РАН, д-р мед. наук,
проф., зав. каф. клинической эндокринологии Института
высшего и дополнительного профессионального
образования, зам. дир. Центра по научной работе

Мокрышева Наталья Георгиевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук,
проф., зав. каф. персонализированной и трансляционной
медицины, дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

[✉]Alina A. Almaskhanova. E-mail: alina-almaskhanova@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-2320-2532

Konstantin V. Melkozerov. ORCID: 0000-0002-7328-6316

Elena G. Przhialkovskaya. ORCID: 0000-0001-9119-2447

Natalia V. Tarbaeva. ORCID: 0000-0001-7965-9454

Anastasya Yu. Korneluk. ORCID: 0009-0007-4475-8752

Raisa S. Kosharnaia. ORCID: 0000-0003-1387-683X

Victor Yu. Kalashnikov. ORCID: 0000-0001-5573-0754

Zhanna E. Belaya. ORCID: 0000-0002-6674-6441

Galina A. Mel'nichenko. ORCID: 0000-0002-5634-7877

Natalia G. Mokrysheva. ORCID: 0000-0003-2604-8347

Advantages of using T1-mapping in cardiac magnetic resonance imaging in patients with acromegaly

Alina A. Almaskhanova[✉], Konstantin V. Melkozerov, Elena G. Przhivalkovskaya, Natalia V. Tarbaeva, Anastasya Yu. Korneluk, Raisa S. Kosharnaia, Victor Yu. Kalashnikov, Zhanna E. Belaya, Galina A. Mel'nichenko, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To determine the incidence of interstitial myocardial fibrosis (MF) in acromegaly, which leads to the development of cardiac arrhythmias and conduction disorders.

Materials and methods. A single-center study was conducted, including 70 patients with acromegaly. All patients underwent standard medical examinations, including hormonal blood tests, electrocardiograms, echocardiography, Holter monitoring electrocardiograms and magnetic resonance imaging (MRI) of the heart with gadolinium contrast, additionally 48 patients underwent T1-mapping, which is an MRI method that allows the detection of diffuse changes by measuring the values of myocardial relaxation time – T1.

Results. The study revealed a high incidence of MF – 53 (75.7%) cases (21 women, 32 men). The duration of the disease was found to be critical for myocardial remodeling ($p=0.006$). Compliance criteria for the T1-mapping technique were determined, with reduced T1-mapping values observed in 85.2% of cases. The ROC analysis (Receiver Operator Characteristic) determined the diagnostic value of post-contrast T1-mapping: AUC (Area Under the Curve)=0.906 (95% confidence interval 0.789–1.000), a sensitivity of 90%, and a specificity of 76.5%, indicating high diagnostic efficiency. According to the Youden index, a cut-off point of 372.5 ms was selected.

Conclusion. Myocardial T1-mapping is a novel MRI method that allows to assess the degree of MF without the need for myocardial biopsy. The obtained information is crucial for the diagnosis and prognostic assessment of heart diseases, particularly in cases of hypertrophic cardiomyopathy or infiltrative diseases. The T1-mapping method, which is actively developing, can serve as a marker for early diffuse myocardial fibrosis and help determine the prognosis for patients with acromegalic cardiomyopathy.

Keywords: acromegaly, heart arrhythmia and conduction disorder, cardiac magnetic resonance imaging, acromegalic cardiomyopathy, myocardial fibrosis, myocardial hypertrophy

For citation: Almaskhanova AA, Melkozerov KV, Przhivalkovskaya EG, Tarbaeva NV, Korneluk AY, Kosharnaia RS, Kalashnikov VYu, Belaya Zhe, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG. Advantages of using T1-mapping in cardiac magnetic resonance imaging in patients with acromegaly. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(10):950–956. DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202871

Введение

Акромегалия – хроническое и медленно прогрессирующее нейроэндокринное заболевание, которое в 95–98% случаев возникает в результате гиперсекреции соматотропного гормона (СТГ) аденомой гипофиза и, следовательно, инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (ИФР-1). Существует несколько осложнений или сопутствующих заболеваний, связанных с акромегалией, наиболее частыми из которых являются сердечно-сосудистые, метаболические и неопластические. Гиперсекреция СТГ и ИФР-1 инициирует сложный сигнальный каскад, вызывает изменения кардиомиоцитов, что приводит к развитию акромегалической кардиомиопатии, которая сопровождается концентрической бивентрикулярной гипертрофией [1]. К наиболее значимым гистологическим изменениям относятся повышенное отложение внеклеточного коллагена, миофибрилярные нарушения, наличие участков некроза моноцитарных клеток и лимфомононуклеарной инфильтрации, каждый компонент которых постепенно нарушает архитектуру всего миокарда. Такие изменения являются субстратом для формирования нарушений ритма и проводимости сердца (НРПС) [2].

Начальные стадии фиброзного ремоделирования миокарда являются обратимыми, а своевременное их выявление значительно улучшает прогноз профилактики аритмий.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца – неинвазивный метод, позволяющий получить представление о структуре и функции миокарда с высокой диагностической точностью, сопоставимой с гистологическим исследованием. Визуализация с отсроченным контрастированием гадолинием является признанным методом диагностики фиброза при различных миокардиальных изменениях и помогает сделать прогноз заболевания. Вместе с тем патология миокарда, которая носит диффузное поражение, плохо диагностируется при отсроченном контрастировании гадолинием. Использование

T1-картирования, представляющего собой относительно новый метод, позволяющий выявить диффузные изменения путем измерения значений времени релаксации миокарда – T1, который напрямую соответствует изменениям внутренних свойств ткани сердца, помогает улучшить качество диагностики. Измерение T1-картирования также позволяет оценить внеклеточное пространство путем расчета внеклеточного объема (ВО). Множественные исследования свидетельствуют о центральной роли T1-картирования в выявлении диффузного фиброза на ранних стадиях, в свою очередь, отсроченное контрастирование гадолинием информативно при распространенном заболевании миокарда [3, 4].

Известно, что при отеке, возникающем в результате повреждения или воспаления миокарда, а также при некрозе миоцитов и в случае расширения внеклеточного пространства, вызванного амилоидозной инфильтрацией, фиброзом (очаговым или диффузным), время продольной релаксации T1 увеличивается и снижается, соответственно, до и после контрастирования ввиду большего поглощения гадолиния [5].

Ремоделирование миокарда играет важную роль в развитии различных кардиомиопатий. Пациенты с повышенным отложением коллагена в миокарде имеют более высокие показатели смертности, связанной с внезапной сердечной смертью, аритмиями и сердечной недостаточностью.

Эндомиокардиальная биопсия, при которой небольшой (<1 мм³) образец получают с помощью биопсийных щипцов, обычно со стороны правого желудочка (ПЖ), является основным методом диагностики фиброза миокарда (ФМ). Инвазивность методики имеет ряд ограничений. В отличие от эндомиокардиальной биопсии МРТ не несет риски, связанные с инвазивным воздействием, а также может помочь в выявлении заболевания на ранних стадиях, определении точного прогноза и целей лечения [6].

Соответственно, методы картирования миокарда становятся приоритетными в получении информации, которая потенциально полезна для диагностической и прогностической оценки различных заболеваний сердца, а также для понимания основных патофизиологических процессов.

Несмотря на представленные доказательства преимуществ Т1-картирования, к основным ограничениям метода можно отнести отсутствие стандартизации параметров используемого протокола сканирования, вариабельность настройки сканера, наличие различных моделей томографов, артефактов, связанных с дыхательными движениями и аритмиями на момент исследования у пациентов. Вместе с тем отсутствуют точные референтные диапазоны значений, соответствующие различным заболеваниям. Несмотря на то что средние значения Т1-картирования при повреждении тканей имеют отличные от нормы показатели, существует вероятность того, что время релаксации поврежденных тканей может находиться в пределах референтных диапазонов. Приведенное ограничение означает, что результаты должны быть сопоставлены с данными клиничко-лабораторных исследований и других визуализирующих методик. В связи с этим важно отметить, что в большинстве клинических ситуаций Т1-картирование дополняет, а не заменяет метод отсроченного контрастирования гадолинием и носит преимущественно прогностический, а не диагностический характер.

В настоящее время не существует универсальных эталонных значений, существуют только широкие диапазоны. Поскольку это количественный параметр, соответственно, он зависит от калибровки и технических характеристик оборудования, а также от гематокрита пациента, однородности магнитного поля. Кроме того, для проведения Т1-картирования требуется приобрести пакет программного обеспечения, что влечет дополнительные затраты [4].

Нами проанализированы результаты МРТ сердца у пациентов с акромегалией, в частности показатели Т1-картирования, с целью возможного выявления кардиальных осложнений на ранних этапах формирования. Чтобы выявить процент наличия интерстициального ФМ при акромегалии, который предрасполагает к развитию НРПС, мы проанализировали имеющиеся структурные изменения миокарда пациентов с акромегалией.

Материалы и методы

В исследование включены 70 пациентов, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в 2021–2022 гг. с подтвержденным диагнозом акромегалии на основании клинических рекомендаций.

Критерии включения пациентов. Мужчины и женщины (18–80 лет) с подтвержденным диагнозом акромегалии.

Критерии исключения пациентов. В исследование не включены пациенты, имеющие тяжелые нарушения почечной и печеночной функций, ишемическую болезнь сердца, аллергическую реакцию на гадолиний, клаустрофобию, с анамнестическими данными имплантации металлов, ограничивающих возможность проведения магнитно-резонансной томографии, тяжелыми, угрожающими жизни состояниями, а также лица, отказывающиеся от участия в исследовании.

У всех пациентов исследованы следующие показатели: демографические (пол, возраст) и антропометрические данные (индекс массы тела), длительность акромегалии и ее активность, лечение аналогами соматостатина, наличие артериальной гипертензии, ее степень, нарушения функции щитовидной железы, углеводного, липидного обменов.

Лабораторные показатели

Всем пациентам проведены анализы СТГ, ИФР-1, тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), глюкозы крови (в случае превышения референсного интервала – определение гликированного гемоглобина и/или проведение перорального глюкозотолерантного теста).

Лабораторное исследование крови с определением СТГ, ИФР-1 проводили на автоматизированной системе Liason (DiaSorin, Италия), ТТГ – на Cobas 6000 (Roche/Hitachi, Швейцария). Для ИФР-1 использовали референсные значения в соответствии с возрастом: 18–25 лет – 96–250 нг/мл, старше 25 лет – 82–283 нг/мл, а для тиреоидных гормонов – референсные показатели лаборатории: ТТГ – 0,25–3,5 мМЕ/л, свободный тироксин – 9–19 пмоль/л. Для выявления нарушений липидного и углеводного обменов принимали во внимание показатели ЛПНП, гликированного гемоглобина и глюкозы.

Инструментальные методы исследования

Всем пациентам проведены электрокардиограмма покоя, холтеровское мониторирование и эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой объемов левого и правого предсердий, толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки левого желудочка (ЛЖ), массы миокарда (ММ) ЛЖ, конечно-диастолического, конечно-систолического и ударного объемов, фракции выброса (ФВ) ЛЖ по Симпсону (%), наличия и степени регургитации аортального, митрального, трикуспидального клапанов сердца. МРТ сердца проводили с контрастированием гадолинием.

Электрокардиограмма

Запись электрокардиограммы проводили в 12 отведениях: в 3 стандартных, в 3 усиленных однополюсных от конечностей, в 6 грудных.

Суточное мониторирование электрокардиограммы

Регистрация 3-канальной электрокардиограммы продолжительностью 24 ч.

Эхокардиография

ЭхоКГ выполняли при помощи аппарата ультразвуковой диагностики VIVID E95 s/n VE95003297. Пациентам проведена оценка стандартных параметров, а именно: измерение объемов левого и правого предсердий, толщины МЖП, задней стенки ЛЖ, ММ ЛЖ, конечно-диастолического, конечно-систолического объемов, ФВ ЛЖ по Симпсону (%), диастолической функции.

МРТ сердца

МРТ сердца выполняли в отделении компьютерной и магнитно-резонансной томографии Государственного научного центра ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (заведующий отделением – кандидат медицинских наук Н.В. Тарбаева) на томографах General Electric Optima MR450w GEM 1,5T и Pioneer 3,0T с использованием поверхностной кардиальной катушки и контрастного средства гадолиния с содержанием активного вещества 1 ммоль/мл, в дозировке 0,2 мл/кг. Синхронизацию с сердечным ритмом проводили в стандартных VCG-отведениях. Исследование выполняли в стандартных плоскостях: 2-, 4-камерной и по короткой оси с применением последовательностей с кинопетлей во время задержек дыхания пациентами. Для расчета стандартных функциональных показателей ЛЖ (ФВ, конечно-диастолического и систолического объемов, ударного объема, ММ ЛЖ, раз-

меров левого и правого предсердий, толщины МЖП, задней стенки ЛЖ, толщины ПЖ, размеров аорты и легочного ствола, артерий) использовали программу постобработки МР-изображений – Cardio VX. МРТ сердца выполняли с отсроченным контрастированием гадолинием на 10–25-й минуте от момента введения контрастного препарата, что позволило получить изображения с большой разницей в интенсивности МР-сигнала между пораженным (с очагами фиброза/воспаления) и здоровым миокардом. Для оптимальной контрастности изображения каждому пациенту перед выполнением отсроченного контрастирования индивидуально подбирали время инверсии с использованием сегментированной последовательности inversion-recovery. Визуализацию зон отека в миокарде желудочков также проводили при помощи получения последовательностей Black Blood как без подавления сигнала от жировой ткани на 4-камерной проекции и по короткой оси сердца, так и с ним.

Определение референтного диапазона T1-картирования проводили на здоровых добровольцах. Всего в исследовании приняли участие 46 человек.

Финансирование

Исследование проведено в рамках темы государственного задания «Клинико-патогенетические механизмы и факторы, определяющие развитие кардиомиопатий при сахарном диабете и других эндокринопатиях». Регистрационный номер – АААА-А20-120011790178-1.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен в программных пакетах Statistica 13 (Tibco, США), IBM SPSS Statistics v26 (IBM, США) для Microsoft® Windows 10 и с помощью языка программирования Python. Описательная статистика количественных данных представлена медианами, первым и третьим квартилями [Q1; Q3], а категориальных – абсолютными и относительными частотами [абс. (%)]. Доверительные интервалы (ДИ) для частот рассчитаны методом Клоппера–Пирсона.

Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполняли с помощью критерия Манна–Уитни (*U*-тест). Сравнение 3 независимых групп для количественных данных осуществляли с помощью критерия Краскела–Уоллиса с дальнейшим *post-hoc* анализом (апостериорными сравнениями). Частоты бинарных признаков сравнивали между собой с помощью критерия хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера.

Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони путем коррекции критического уровня значимости (P_0). Значения между P_0 и 0,05 обозначали как статистические тенденции.

Этическая экспертиза

Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» согласно протоколу заседания локального этического комитета от 28.10.2020 постановлено, что планируемая научная работа соответствует этическим стандартам добросовестной клинической практики и может быть проведена на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

В 2021–2022 гг. на основании критериев включения (мужчины и женщины в возрасте 18–80 лет) обследованы

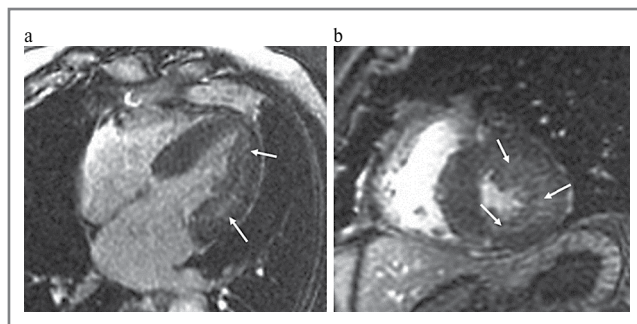


Рис. 1. Диффузное отсроченное накопление гадолиния по данным МРТ сердца: а – 4-камерная позиция; б – короткая ось.

Fig. 1. Diffuse delayed gadolinium uptake according to MRI of the heart: a – 4-chamber view; b – short axis.

70 пациентов с акромегалией, которым проведено МРТ сердца. Среди обследованных больных медиана возраста составила 54 года.

МРТ сердца с использованием внутривенного контрастирования гадолинием выполнялась с целью выявления диффузного миокардиального фиброза (МФ), который выявлен у большинства пациентов – у 53 (75,7%) человек, среди которых 21 женщина и 32 мужчины (рис. 1). Статистических различий между пациентами с наличием и отсутствием диффузного фиброза при МРТ по возрасту, полу, антропометрическим данным, уровню тиреоидных гормонов, СТГ, ИФР-1, частоте ремиссии, наличию НРПС, принимаемой терапии не выявлено. Обнаружено различие на уровне статистической тенденции между данными группами в зависимости от длительности заболевания: 5,5 [3; 10] и 10 [6,5; 16,5]; $p=0,006$ (табл. 1).

Структурно-морфологическая характеристика сердца пациентов с диффузным МФ при МРТ статистически не отличалась от больных без признаков ФМ, однако отмечена тенденция к более высоким значениям толщины МЖП по данным МРТ при наличии фиброза: 11 [9; 13] и 14 [10; 17]; $p=0,023$.

Вместе с тем 48 пациентам с акромегалией из общей группы проведено сканирование миокарда при помощи программы T1-картирования. На основании обработанных результатов определена выборка больных, для которых T1-картирование может быть оптимальным методом в диагностике ранних диффузных повреждений миокарда, тогда как при отсроченном накоплении контрастного вещества, содержащего гадолиний, визуальные изменения не выявляются. Ввиду того, что наибольшей чувствительностью к МФ обладает постконтрастное T1-картирование, в нашем исследовании использовали именно этот показатель для последующей оценки результатов.

Определено, что для пациентов с желудочковыми и наджелудочковыми нарушениями ритма на момент исследования нецелесообразно проведение T1-картирования ввиду наличия множественных артефактов движения миокарда при исследовании и невозможности точного расчета T1. Выявлено, что при выраженной гипертрофии миокарда и обнаружении диффузного МФ при отсроченном контрастировании гадолинием значения постконтрастного T1-картирования были ложно завышены, ввиду чего сделан вывод о том, что предварительная оценка количественных параметров при ЭхоКГ имеет определяющее значение в выборе потенциального метода МРТ-сканирования. Несколь-

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с акромегалией при отсутствии и наличии диффузного отсроченного накопления по данным МРТ миокарда

Table 1. Comparative characteristics of patients with acromegaly with and without diffuse delayed gadolinium uptake according to myocardial MRI

Показатель	Диффузное накопление отсутствует, Me [Q1; Q3]/абс. (%)	Диффузное накопление присутствует, Me [Q1; Q3]/абс. (%)	p
Пол (ж/м)	9/8 (52,9/47,1)	21/32 (39,6/60,4)	0,404***
Возраст, лет	51 [40; 64]	54 [44; 60,5]	0,768*
Длительность заболевания	5,5 [3; 10]	10 [6,5; 16,5]	0,006*
НРПС	10 (58,8)	40 (75,5)	0,115**
Индекс массы тела, кг/м ²	30,3 [27,5; 34,1]	30,9 [26,55; 33,8]	0,853*
СТГ (0,06–6,9), нг/мл	1,5 [0,28; 18,45]	2,68 [1,25; 10,07]	0,393*
ИФР-1 (15–250), нг/мл	389,3 [222,75; 719,15]	391,2 [246; 678,9]	0,973*
Ремиссия	5 (29,41)	12 (22,64)	0,746***
ЛПНП, ммоль/л	3 [2,39; 3,51]	3,3 [2,65; 3,85]	0,135*
Средняя ЧСС, уд/мин	65 [59; 69]	64 [55,5; 78,5]	0,8*
Интервал P–Q, мс	170 [152,5; 175]	170 [150; 190]	0,645*
Аналоги соматостатина	7 (41,17)	26 (49)	0,592***
Агонисты дофамина	5 (29,41)	7 (13,2)	0,147***
ПЭГ	0 (0)	3 (5,66)	1***
Наличие НУО	4 (23,52)	20 (37,73)	0,383**
T1-картирование после контрастирования	357 [326,5; 375,5]	399,5 [375,25; 423]	0,0001*
Артериальная гипертензия			
0	4 (23,52)	12 (22,64)	0,882**
1	3 (17,64)	2 (3,77)	
2	8 (47,05)	28 (53,83)	
3	2 (11,7)	11 (20,7)	

Примечание. Поправка Бонферрони $P_0=0,05/21\leq0,002$.
НУО – нарушение углеводного обмена, ПЭГ– пэгвисомант,
ЧСС – частота сердечных сокращений, Me – медиана, P–Q – интервал от начала деполяризации предсердий до деполяризации желудочков;
*критерий Манна–Уитни; **точный двусторонний критерий Фишера;
***критерий хи-квадрат Пирсона.

ко пациентов имели случайные артефакты движения при МРТ-исследовании, поэтому их исключили из последующего анализа. У одного пациента с транспозицией магистральных сосудов ось сканирования проходила через ПЖ, а не через ЛЖ, что также являлось показанием для исключения.

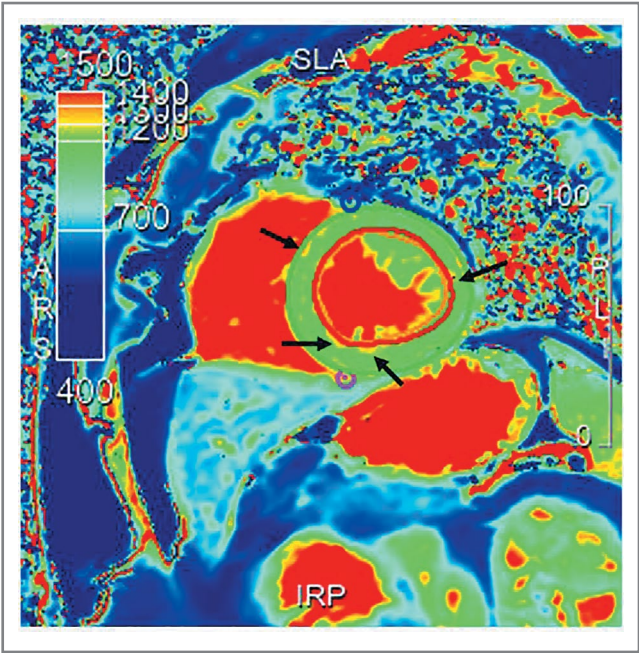


Рис. 2. Постконтрастное T1-картирование (желтым цветом обозначены участки фиброза).

Примечание. SLA – лазерная стереолитография, IRP – суммарное давление расслабления.

Fig. 2. Post-contrast T1 mapping (yellow indicates areas of fibrosis).

Таким образом, в последующей интерпретации данных участвовали только 27 пациентов, при этом сниженные значения T1-картирования по сравнению со здоровой группой наблюдали в 23 (85,2%) случаях. Стоит отметить, что среди 27 пациентов накопление гадолиния выявлено у 17 (62,9%), что очевидно ниже, чем полученные данные с применением методики T1-картирования (рис. 2).

Определены референтные интервалы постконтрастного T1-картирования среди здоровых добровольцев, что составило 409–786 мс; 95% ДИ. В ходе анализа обнаружено, что при наличии и отсутствии отсроченного контрастирования гадолинием у пациентов с акромегалией постконтрастное T1-картирование находилось в диапазоне, соответственно, 357 [326,5; 375,5] мс и 399,5 [375,25; 423] мс; $p=0,0001$. С целью оценки диагностической значимости показателей постконтрастного T1-картирования проведен ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника): AUC (Area Under the Curve – площадь под кривой)=0,906 (95% ДИ 0,789–1,000), чувствительность – 90%, специфичность – 76,5%, что говорит о высокой диагностической эффективности. Согласно индексу Юдена выбрана отрезная точка, равная 372,5 мс (рис. 3).

Основным преимуществом описываемого метода является возможность выявления изменений миокарда на ранней стадии, которая с наибольшей долей вероятности является обратимой. В свою очередь своевременное лечение основного заболевания может определять благоприятный прогноз в развитии сердечно-сосудистых осложнений при акромегалии.

Обсуждение результатов

Исследования последних лет показали, что МРТ сердца считается «золотым стандартом» для оценки выраженно-

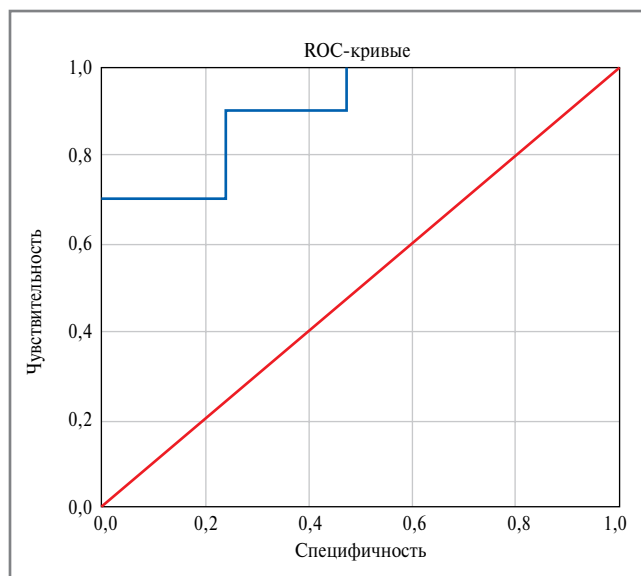


Рис. 3. ROC-анализ постконтрастного T1-картирования для дифференциальной диагностики диффузного МФ.

Постконтрастное T1-картирование (AUC=0,906 [95% ДИ 0,789–1,000]).

Fig. 3. ROC analysis of post-contrast T1 mapping for differential diagnosis of diffuse myocardial fibrosis.

сти изменений миокарда, таких как отек, фиброз и снижение перфузии. В настоящее время существует небольшое число наблюдений с использованием МРТ сердца для изучения акромегалической кардиомиопатии.

В исследовании F. Bogazzi и соавт. (2008 г.) включены 14 пациентов с акромегалией, у 73% которых при МРТ выявлена гипертрофия миокарда ЛЖ (ГЛЖ), что выше, чем при проведении ЭхоКГ (36%). В той же исследуемой популяции ФМ по данным авторов не обнаружен [7].

В исследование С. Silva и соавт. (2015 г.) включены 40 пациентов. При МРТ сердца ГЛЖ выявлена только у 5%, ФМ – у 13,5%, тогда как при ЭхоКГ ГЛЖ обнаружена у 31% пациентов [8].

В недавнем исследовании X. Guo и соавт. (2020 г.) проанализировали результаты МРТ сердца 61 пациента с акромегалией и обнаружили, что частота ГЛЖ и ФМ составляла 26,2 и 14,8% соответственно [9].

Основными причинами неоднородности результатов наблюдений в диагностике ГЛЖ и ФМ между исследовательскими центрами являются различие расовой принадлежности и отсутствие единых диагностических критериев.

Инструментальную диагностику сердца проводили пациентам с акромегалией в незначительном количестве исследований. Наиболее часто обсуждались изменения, связанные с акромегалической кардиомиопатией, гипертрофией миокарда, гораздо реже – проблемы выявления МФ и диагностики времени релаксации при помощи МРТ сердца. Все описанные клинические исследования имели основное ограничение, связанное с небольшой выборкой пациентов.

Нами отмечена статистическая тенденция к более высоким толщинам МЖП по данным МРТ при наличии диффузного МФ. Пациенты в активной стадии акромегалии по данным МРТ сердца имели большие значения конечного диастолического размера, толщины стенки ПЖ.

Мы выявили высокую частоту ФМ у пациентов с акромегалией, диффузного накопления контрастного вещества

в 53 (75,7%) из 70 случаев (21 женщина и 32 мужчины), снижение T1 по сравнению с референтными значениями у 85,2%, однако не получили разницы в ВО, что может свидетельствовать о невысокой чувствительности показателя у таких пациентов. Напротив, наши результаты не согласуются с исследованием F. Bogazzi и соавт. (2008 г.), в котором не обнаружены признаки ФМ у пациентов с акромегалией по данным МРТ сердца [7].

В последние годы основной интерес к T1-картированию сосредоточен на значимой корреляции между степенью фиброза и увеличением времени релаксации. S. Lee и соавт. (2015 г.) выявили положительную корреляцию при гистологическом исследовании образцов миокарда, полученных во время операции по протезированию аортального клапана, со значениями T1-картирования (коэффициент корреляции = 0,777; $p < 0,001$) [10].

Использование метода T1-картирования миокарда и определение значения ВО являются новейшими методами в МРТ сердца, которые позволяют проводить количественные измерения степени отека и ФМ. Показатели, полученные путем проведения T1-картирования, коррелируют со степенью ФМ, подтвержденной гистологически [5].

Заключение

T1-картирование миокарда – это новый метод в МРТ, который позволяет количественно оценить степень фиброза, тогда как ранее диагностика диффузной формы фиброза была доступна только при биопсии миокарда. Полученная информация потенциально полезна при диагностике и прогностической оценке ряда заболеваний сердца, особенно при подозрении на гипертрофическую кардиомиопатию или на инфильтративные заболевания. Метод T1-картирования активно развивается и может стать удобным инструментом для ранней диагностики диффузного фиброза и определения прогнозов лечения пациентов, в том числе с акромегалической кардиомиопатией [11]. Исследования, направленные на проведение МРТ сердца с оценкой других биохимических маркеров, могут помочь в стратификации риска развития ФМ и, как следствие, сложных НРПС у таких пациентов. В настоящее время для акромегалической кардиомиопатии отсутствуют клинические рекомендации, связанные с вопросами профилактики внезапной сердечной смерти – одного из угрожающих осложнений желудочковых аритмий. Изменения миокарда таких больных имеют ряд особенностей, связанных с выраженной гипертрофией ЛЖ на фоне отсутствия снижения ФВ и ишемии миокарда. Благодаря подобным исследованиям возможны выявление пациентов группы высокого риска, определение более точных показаний для расширенного кардиологического обследования и при необходимости проведение своевременного лечения и профилактики.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: А.А. Алмасханова – сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста; В.Ю. Калашников, Ж.Е. Белая, Н.В. Тарбаева, Р.С. Кошарная – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации ру-

кописи; К.В. Мелкозёров, Е.Г. Пржиялковская, А.Ю. Корнелюк – написание текста, внесение в рукопись важной правки; Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева – проверка критически важного интеллектуального содержания, одобрение финальной версии рукописи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the work: A.A. Almaskhanova – data collection, analysis and interpretation, writing the text; V.Yu. Kalashnikov, Zh.E. Belaya, N.V. Tarbaeva, R.S. Kosharnaia – concept and design development, final approval of the manuscript for publication; K.V. Melkozerov, E.G. Przhiyalkovskaya, A.Yu. Korneluk – writing the text, making important edits to the manuscript; G.A. Mel'nichenko, N.G. Mokrysheva – checking critical intellectual content, approval of the final version of the manuscript.

Источник финансирования. Исследование проведено в рамках темы государственного задания «Дисфункция миокарда и формирование сердечной недостаточности в исходе морфологических, молекулярно-генетических и биохимических нарушений в сердечной мышце у пациентов с эндокринопатией». Регистрационный номер: 123021000043-0 IDC#22237.

Funding source. The study was conducted within the framework of the state assignment topic “Myocardial dysfunction and heart failure formation in the outcome of morphologic, molecular genetic and biochemical abnormalities in cardiac muscle in patients with endocrinopathy”. Registration number: 123021000043-0 IDC#22237.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (от 28.10.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Endocrinology Research Centre (dated 28.10.2020). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ВО – внеклеточный объем
ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка
ДИ – доверительный интервал
ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1-го типа
ЛЖ – левый желудочек
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МЖП – межжелудочковая перегородка
ММ – масса миокарда
МРТ – магнитно-резонансная томография
МФ – миокардиальный фиброз
НРПС – нарушение ритма и проводимости сердца

ПЖ – правый желудочек
СТГ – соматотропный гормон
Т1 – время релаксации миокарда
Т1-картирование – метод магнитно-резонансной томографии, позволяющий выявить диффузные изменения путем измерения значений времени релаксации миокарда.
ТТГ – тиреотропный гормон
ФВ – фракция выброса
ФМ – фиброз миокарда
ЭхоКГ – эхокардиография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sharma MD, Nguyen AV, Brown S, Robbins RJ. Cardiovascular Disease in Acromegaly. *Methodist Deakey Cardiovasc J.* 2017;13(2):64-7. DOI:10.14797/mdcj-13-2-64
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004;25(1):102-52. DOI:10.1210/er.2002-0022
- Puntmann VO, Peker E, Chandrashekar Y, Nagel E. T1 Mapping in Characterizing Myocardial Disease: A Comprehensive Review. *Circ Res.* 2016;119(2):277-99. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.307974
- Gaspar AS, Maltês S, Marques H, et al. Myocardial T1 mapping with magnetic resonance imaging – a useful tool to understand the diseased heart. *Rev Port Cardiol.* 2022;41(1):61-9. DOI:10.1016/j.repc.2021.04.005
- Germain P, El Ghannudi S, Jeung MY, et al. Native T1 mapping of the heart – a pictorial review. *Clin Med Insights Cardiol.* 2014;8(Suppl. 4):1-11. DOI:10.4137/CMC.S19005
- Burt JR, Zimmerman SL, Kamel IR, et al. Myocardial T1 mapping: techniques and potential applications. *Radiographics.* 2014;34(2):377-95. DOI:10.1148/rg.342125121
- Bogazzi F, Lombardi M, Strata E, et al. High prevalence of cardiac hypertrophy without detectable signs of fibrosis in patients with untreated active acromegaly: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(3):361-8. DOI:10.1111/j.1365-2265.2007.03047.x
- Dos Santos Silva CM, Gottlieb I, Volschan I, et al. Low Frequency of Cardiomyopathy Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging in an Acromegaly Contemporary Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4447-55. DOI:10.1210/jc.2015-2675
- Guo X, Cao J, Liu P, et al. Cardiac Abnormalities in Acromegaly Patients: A Cardiac Magnetic Resonance Study. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:2018464. DOI:10.1155/2020/2018464
- Lee SP, Lee W, Lee JM, et al. Assessment of diffuse myocardial fibrosis by using MR imaging in asymptomatic patients with aortic stenosis. *Radiology.* 2015;274(2):359-69. DOI:10.1148/radiol.14141120
- Van den Boomen M, Slart RHJA, Hulleman EV, et al. Native T(1) reference values for nonischemic cardiomyopathies and populations with increased cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging.* 2018;47(4):891-912. DOI:10.1002/jmri.25885

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.06.2024

Поиск клинических, генетических, морфологических и иммуногистохимических предикторов рецидива рака околощитовидных желез

Е.И. Ким[✉], А.К. Еремкина, А.Р. Елфимова, Н.Г. Мокрышева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. В настоящее время не существует единых подходов к послеоперационной стратификации рисков у пациентов с раком околощитовидных желез (РОШЖ). Определение неблагоприятных прогностических факторов течения заболевания необходимо для выбора оптимальной лечебной стратегии, в том числе для определения целесообразности применения адъювантных методов и дальнейшего наблюдения за больным.

Цель. Определить предикторы рецидива РОШЖ.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное наблюдательное исследование с включением 85 пациентов с верифицированным РОШЖ, которые разделены на группы ремиссии ($n=61$) и рецидива ($n=19$) после первичного хирургического лечения в 2004–2023 гг. Анализируемые показатели включали демографические, лабораторно-инструментальные данные больных РОШЖ, наличие мутации в гене *CDC73*, морфологические и иммуногистохимические характеристики первичной опухоли.

Результаты. Выявлена статистически значимая ассоциация рецидива с уровнем дооперационного кальция общего ($p<0,001$), стадией pT4 ($p<0,001$) по TNM-классификации (Tumor, Nodus, Metastasis) злокачественных новообразований согласно Американскому объединенному комитету по борьбе с раком 2017 г. Установлена тенденция к различиям у пациентов с рецидивом и без по уровню скорректированного по альбумину кальция ($p=0,002$), наличию нефролитиаза/нефрокальциноза ($p=0,021$), уровню паратиреоидного гормона через 6 мес после первичной операции ($p<0,05$), стадии pT3 по TNM-классификации ($p=0,007$), ядерной экспрессии парафибромина в ткани опухоли ($p<0,05$). Данных о наличии связи рецидива заболевания с полом, возрастом, объемом хирургического лечения, наличием герминальной мутации в гене *CDC73*, экспрессией парафибромина в ткани опухоли и индексом пролиферативной активности Ki-67 не получено. **Заключение.** Определены клинико-лабораторные и морфологические факторы неблагоприятного прогноза, позволяющие выделить группу риска рецидива, что может способствовать активному динамическому наблюдению и своевременному назначению лечения.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, рак околощитовидных желез, безрецидивная выживаемость, диагностика

Для цитирования: Ким Е.И., Еремкина А.К., Елфимова А.Р., Мокрышева Н.Г. Поиск клинических, генетических, морфологических и иммуногистохимических предикторов рецидива рака околощитовидных желез. Терапевтический архив. 2024;96(10):958–967.

DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202872

© ООО «КОНСУЛЬТИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Search for clinical, genetic, morphological and immunohistochemical predictors of parathyroid cancer recurrence

Ekaterina I. Kim[✉], Anna K. Eremkina, Alina R. Elfimova, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

Abstract

Background. Currently, there is no consensus on postoperative risk stratification for parathyroid cancer (PC). The risk factors of disease progression are crucial for choosing the optimal treatment strategy, including adjuvant methods and patient's follow-up.

Aim. Identifying predictors of PC recurrence

Materials and methods. We performed a retrospective observational study of 85 patients with verified PC divided into remission ($n=61$) and recurrence ($n=19$) groups after primary surgical treatment for the period 2004–2023. The analyzed parameters included demographic, laboratory and instrumental data of patients with PC, the presence of a mutation in the *CDC73* gene, morphological and immunohistochemical characteristics of the primary tumor.

Results. After adjustments for multiple comparisons, a statistically significant association of recurrence was found for preoperative calcium level ($p<0.001$), pT4 stage ($p<0.001$) according to TNM-classification (Tumor, Nodus, Metastasis) American Joint Committee on Cancer 2017. There was a statistical trend for calcium correction for hypoalbuminemia ($p=0.002$), presence of nephrolithiasis/nephrocalcinosis ($p=0.021$), parathyroid hormone level 6 months after primary surgery ($p<0.05$), pT3 stage TNM ($p=0.007$), nuclear expression of parafibromin in tumor tissue ($p<0.05$). We did not reveal any associations between disease recurrence and sex, age, volume of surgical treatment, germline mutation in the *CDC73*, parafibromin expression and Ki-67 in tumor tissue.

Conclusion. Our study revealed several factors of poor prognosis, allowing to identify a risk group for recurrence, which can contribute to active dynamic monitoring and timely treatment.

Keywords: primary hyperparathyroidism, parathyroid cancer, disease-free survival, diagnostics

For citation: Kim EI, Eremkina AK, Elfimova AR, Mokrysheva NG. Search for clinical, genetic, morphological and immunohistochemical predictors of parathyroid cancer recurrence. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(10):958–967.

DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202872

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Ким Екатерина Игоревна – врач-эндокринолог отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена. E-mail: kat-alex2007@mail.ru

[✉]Ekaterina I. Kim. E-mail: kat-alex2007@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7879-8495

Еремкина Анна Константиновна – канд. мед. наук, зав. отделением патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена

Anna K. Eremkina. ORCID: 0000-0001-6667-062X

Введение

Рак околощитовидных желез (РОЩЖ) – одно из самых редких злокачественных новообразований, которое выявляется в 0,005% всех случаев, что составляет в среднем <1% случаев первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) [1]. Однако в азиатской популяции частота выше и может достигать 8,1% [2]. РОЩЖ является преимущественно спорадическим заболеванием, реже носит наследственный характер. Несмотря на относительно высокую общую выживаемость (ОВ) пациентов с РОЩЖ вследствие индолентного течения, частота рецидивов опухоли после оперативного лечения (ОЛ) составляет примерно 40–60% [3–5]. По данным европейского регистра RARECARE за 1978–2002 гг. [6] и исследования, проведенного С. Sadler и соавт. (2014 г.) [7], 5-летняя ОВ при РОЩЖ составляет около 80%.

Согласно данным реестра SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results – Эпиднадзор, эпидемиология и конечные результаты) за 1988–2003 гг. [8], шведского регистра [9] и Национальной базы данных о раке [10] 10-летняя ОВ составляет 49,1–70%. Как правило, тяжесть состояния и смертность связаны не с опухолевой прогрессией, а с выраженной гиперкальциемией.

Исследователи предпринимали попытки идентификации факторов неблагоприятного прогноза (НП), в том числе рецидива РОЩЖ, которые описаны в литературе и включают демографические (мужской пол, возраст >65 лет), клинические (кальций сыворотки >3,7 ммоль/л), генетические (наличие мутации в гене *CDC73*), морфологические (наличие сосудистой инвазии) [11] и иммуногистохимические (ИГХ) характеристики (снижение экспрессии *CASR*, потеря парафибромина) [12]. Существуют противоречивые данные о роли объема первичного хирургического вмешательства [3, 13], а также о влиянии метастазов в лимфатических узлах на смертность [3]. Тем не менее результаты исследований, посвященных изучению факторов НП, противоречивы, включают небольшие выборки пациентов и основаны на ретроспективном анализе.

Цель исследования – определить предикторы рецидива РОЩЖ на основании анализа клинико-анамнестических и генетических данных, морфологических и ИГХ-характеристик опухоли.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное исследование.

Место проведения

На всех этапах работы набор пациентов проводили на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Источники случаев

Осуществляли анализ как электронных историй болезни базы ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, так и бумажных версий за 2004–2023 гг.

Условия проведения

В исследование включали пациентов с верифицированным РОЩЖ после пересмотра препаратов опытным патоморфологом, который специализируется на патологии эндокринных органов (ЭО). Согласно критериям соответствия все больные разделены на 2 группы.

Критерии включения

А. Группа ремиссии ПГПТ после первичного хирургического удаления РОЩЖ (группа 1).

Пол: мужчины и женщины.

Возраст: 18 лет и старше.

Наличие ремиссии ПГПТ после первичного хирургического удаления РОЩЖ.

Б. Группа рецидива (группа 2).

Пол: мужчины и женщины.

Возраст: 18 лет и старше.

Наличие рецидива ПГПТ после первичного хирургического удаления РОЩЖ.

Критерий исключения для обеих групп – наличие персистенции после операции.

Метод получения выборки – сплошной.

Диагноз РОЩЖ ставили согласно классификации опухолей ЭО Всемирной организации здравоохранения за 2017/2022 г. при наличии достоверных признаков инвазии, в частности сосудистой и/или лимфатической, и/или периневральной, и/или в соседние структуры/органы, а также подтвержденных метастазов.

Диагноз рецидива ПГПТ ставили в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [14] при сочетании гиперкальциемии и повышенного уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), а также при сочетании нормокальциемии и повышенного ПТГ в случае исключения вторичного гиперпаратиреоза.

Анализируемые показатели

- Лабораторные данные на момент манифестации ПГПТ. Определяли кальций общий (Са общ.), кальций ионизированный (Са ион.), скорректированный по альбумину кальций (Са скорр.) рассчитывали по формуле: Са общ. сыворотки (мг/дл) - 0,8 × [сывороточный альбумин (г/дл) - 4,0]; фосфор (Р), щелочную фосфатазу (ЩФ), креатинин, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI (расчетная СКФ по СКД-EPI), ПТГ (интактный ПТГ - иПТГ), кальций в суточной моче. Послеоперационные и данные динамического наблюдения.
- Ультразвуковые характеристики – объем ОЩЖ $V \text{ (см}^3\text{)} = (A \times B \times C) \times 0,49$, наибольший диаметр, мм.
- Наличие осложнений ПГПТ.
- Наличие герминальной мутации в гене *CDC73*.
- Морфологические критерии РОЩЖ согласно классификации опухолей ЭО Всемирной организации здравоохранения за 2017/2022 г., стадия по TNM-классификации (Tumor, Nodus, Metastasis) злокачественных новообразований согласно Американскому объеди-

Информация об авторах / Information about the authors

Елфимова Алина Ринатовна – врач-статистик отд. цифровой трансформации

Мокрышева Наталья Георгиевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. персонализированной и трансляционной медицины, дир.

Alina R. Elfimova. ORCID: 0000-0001-6935-3187

Natalia G. Mokrysheva. ORCID: 0000-0002-9717-9742

Таблица 1. Характеристика первичных антител, использованных для ИГХ-исследования
Table 1. Characterisation of primary antibodies used for the IHC study

Маркер	Клон	Производитель	Разведение	Контроль внутренних	Контроль внешний
ПТГ	MRQ-31	Cell Marque, США	1:100	Ткань ОЩЖ	–
Ki-67	MIB-1	DAKO, Дания	1:100	–	Лимфатический узел
Парафибромин	2H1	Santa Cruz Biotechnology, inc, США	1:50	Эндотелий сосудов и клетки стромы	–

ненному комитету по борьбе с раком 2017 г. (American Joint Committee on Cancer 2017 – AJCC 2017).
6. ИГХ-характеристики – экспрессия ПТГ, парафибромина, индекс пролиферативной активности Ki-67 в ткани первичной опухоли.

Методы исследований

Определение Са общ., Р, ЩФ сыворотки крови, суточной кальциурии у пациентов, обследованных в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, проводили на биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США), а иПТГ – на электрохемилуминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия). Данные по используемым анализаторам в других учреждениях отсутствовали.

Диагноз остеопороза ставили по результатам двойной рентгеновской абсорбциометрии (Lunar iDXA, GE Health), а также при наличии низкоэнергетических переломов, по результатам рентгенографии (Axiom R200, Siemens). Наличие нефрокальциноза/нефролитиаза подтверждали присутствием в анамнезе почечных колик, камней в почках и/или результатами ультразвукового исследования (УЗИ) или компьютерной томографии почек. Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) диагностировано по результатам эзофагогастродуоденоскопии, фиброзно-кистозный остеоит устанавливали при наличии признаков бурых опухолей по данным лучевых методов диагностики, таких как компьютерная томография, рентгенография. УЗИ почек и ОЩЖ проводили на аппаратах Voluson E8 датчиками RAB 6-D, C1-5 (GE Healthcare, США) или Aplio 500 датчиком 6C1 (Toshiba, Япония).

Генетическое исследование осуществляли методом массового параллельного секвенирования на платформе Illumina методом парно-концевого чтения.

Приготовление гистологических препаратов проводили по стандартной методике. ИГХ-исследование осуществляли на срезах ткани толщиной 3 мкм, помещенных на полилизиновые стекла (Leica, Германия) и инкубированных в термостате при температуре 37°C в течение 12 ч. ИГХ-исследование проводили на полностью автоматизированном иммуногистостейнере (Leica Bond III, Германия) с использованием безбиотиновой полимерной системы Bond Polymer Refine Detection System (табл. 1).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили в программном пакете Statistica 13 (TIBCO Software Inc., США, 2017 г.), а также с помощью языка программирования Python 3.11 (Python Software Foundation). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Описательная статистика количественных показателей представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде медианы [Q1; Q3], а описательная статистика качественных показателей – абсолютными и отно-

сительными частотами в виде абс. (%). В связи с тем что данные были неполными, для каждого показателя представлено количество доступных наблюдений (*n*).

Для выявления статистически значимых независимых переменных для прогнозирования рецидива РОЩЖ использовали логранк-тест. Расчет проводили для групп с числом значений не менее 3. Количественные данные представляли в виде бинарных переменных путем разделения их по медиане или по литературным данным. С целью анализа безрецидивной выживаемости (БРВ) использовали метод Каплана–Мейера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Для множественных сравнений применяли поправку Бонферрони (P_0) путем коррекции критического уровня значимости на количество проверяемых гипотез. Рассчитанные уровни значимости приведены в комментариях к таблицам с результатами.

Результаты

В исследование вошли 85 пациентов с подтвержденным диагнозом РОЩЖ. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 54 года [40; 62], соотношение по полу – 1:3 (25 % – мужчины, 75% – женщины). ОВ составила: 5-летняя – 78%, 10-летняя – 68%, тогда как БРВ – 64 и 43% соответственно.

Согласно критериям соответствия все пациенты разделены на 2 группы: с ремиссией (*n*=61) и рецидивом заболевания – РЗ (*n*=19). Описательная статистика каждой группы представлена в табл. 2, 3.

К основным морфологическим критериям, позволившим поставить диагноз РОЩЖ, относились: капсулярная инвазия – в 79% (44/56) и 80% (12/15) случаев, сосудистая инвазия – в 77% (47/61) и 81% (13/16), инвазия в окружающую жировую клетчатку – в 53% (32/60) и 73% (11/15) соответственно. В группе ремиссии (*n*=60) стадия pT1 по TNM-классификации согласно AJCC 2017 устанавливалась в 72% (*n*=43), pT2 – в 25% (*n*=15), pT3 – в 3% (*n*=2), pT4 – в 0% случаев. В группе рецидива (*n*=19) стадия pT1 устанавливалась в 58% (*n*=11), pT2 – в 16% (*n*=3), pT3 – в 11% (*n*=2), pT4 – в 16% (*n*=3) случаев. РОЩЖ сочетался с папиллярным раком щитовидной железы у пациентов с ремиссией РОЩЖ в 8% (5/59) случаев, а у лиц с рецидивом РОЩЖ – в 6% (1/18). ИГХ-характеристика опухолей представлена в табл. 3.

Далее нами проведен логранк-тест для выявления статистически значимых независимых переменных для прогнозирования рецидива РОЩЖ. Среди клинических параметров выявлена статистически значимая ассоциация РЗ только с уровнем Са общ. ($p<0,001$); табл. 4. На уровне статистической тенденции установлена ассоциация рецидива с уровнем Са скорр. ($p=0,002$), наличием нефролитиаза/нефрокальциноза ($p=0,021$), уровнем ПТГ через 6 мес после первичной операции ($p<0,05$). Среди морфологических маркеров (табл. 5) статистическая значимая ассоциация

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ремиссией и рецидивом РОШЖ
Table 2. Clinical characteristics of patients with remission and recurrence of PC

Признак		Ремиссия		Рецидив	
		<i>n</i>	медиана [Q1; Q3] / абс. (%)	<i>n</i>	медиана [Q1; Q3] / абс. (%)
Пол	Мужской	61	16 (26)	19	4 (21)
	Женский		45 (74)		15 (79)
Возраст на момент постановки диагноза, лет		61	54 [44; 61]	19	54 [33; 60]
Минеральный обмен					
Время наблюдения, мес		61	26 [12; 49]	19	74 [49; 109]
ПТГ, пг/мл (15–65)		57	1034,0 [358,4; 1772,0]	18	1011,5 [740,2; 1641,5]
Са общ., ммоль/л (2,15–2,55)		54	3,09 [2,84; 3,50]	17	3,74 [3,36; 4,10]
Са скорр., ммоль/л (2,15–2,55)		48	3,02 [2,82; 3,46]	14	3,62 [3,36; 4,13]
Са ион., ммоль/л (1,03–1,29)		39	1,54 [1,33; 1,66]	12	1,69 [1,55; 1,81]
Р, ммоль/л (0,74–1,5)		44	0,81 [0,68; 1,08]	14	0,71 [0,64; 0,91]
ЩФ, Ед/л (40–150)		35	213 [130; 616]	11	262 [182; 594]
Са в суточной моче, ммоль/сут (2,5–8)		15	9,90 [5,76; 12,82]	4	10,2; 2,08; 13,84; 9,42
Осложнения ПППТ					
Снижение СКФ<60		58	27 (47)	19	9 (47)
Гиперкальциемический криз		60	2 (3)	19	4 (21)
Нефролитиаз/Нефрокальциноз		57	31 (54)	19	15 (79)
Остеопороз на момент постановки диагноза		56	33 (59)	19	17 (89)
Фиброзно-кистозный остеоит		51	15 (29)	16	10 (62)
Язвенное поражение ЖКТ		51	5 (10)	12	4 (33)
Данные топической диагностики (УЗИ)					
Наибольший диаметр образования ОЩЖ, мм		61	34 [25; 42]	15	33 [31;35]
Объем образования ОЩЖ, см ³		61	6,3 [3,0; 16,1]	15	8,3 [4,3; 11,3]
Объем ОЛ					
Объем хирургического лечения	Селективная ПТЭ	61	28 (46)	19	10 (53)
	En-bloc		28 (46)		9 (47)
	Другое		5 (8)		0 (0)
	Не проводилась	61	52 (85)	19	17 (89)
Лимфодиссекция	Центральная		9 (15)		1 (5,3)
	Боковая		0 (0)		1 (5,3)
Послеоперационные лабораторные показатели					
ПТГ через 15 мин, пг/мл		19	93,00 [42,56; 203,50]	4	130; 210; 140; 107
Дельта ПТГ через 15 мин, %		19	91 [87; 92]	4	85; 92; 92; 90
ПТГ через сутки, пг/мл		43	22,77 [14,48; 72,45]	7	12,28 [10,25; 21,50]
Са общ. через сутки, ммоль/л		47	2,15 [2,00; 2,39]	8	2,37 [2,22; 2,42]
Са ион. через сутки, ммоль/л		42	1,07 [0,99; 1,16]	5	1,25; 1,14; 1,57; 0,68; 1,23

выявлена для стадии pT4 ($p<0,001$) по TNM-классификации согласно AJCC 2017, а взаимосвязь на уровне статистической тенденции – для наличия инвазии в окружающие органы – pT3 ($p=0,007$), экспрессии парафибромина в ткани опухоли ($p<0,05$). Важно отметить, что связи РЗ с полом, возрастом, объемом хирургического лечения, наличием герминальной мутации в гене *CDC73*, экспрессией парафибромина в ткани опухоли и Ki-67 не получено.

Для параметров, продемонстрировавших статистически значимую ассоциацию, а также связь на уровне статисти-

ческой тенденции с РЗ построены графики функции БРВ с помощью метода Каплана–Мейера. При анализе доли рецидивов у пациентов в зависимости от уровней Са общ. (рис. 1) и Са скорр. (рис. 2) продемонстрировано, что рецидивы регистрируются только у больных с высокими уровнями кальция. При этом отмечается низкая 10-летняя БРВ – 21% (рецидив – у 17 пациентов) и 29% (рецидив – у 14 человек) у больных с уровнями выше медианы для Са общ. $\geq 3,3$ ммоль/л и Са скорр. $\geq 3,22$ ммоль/л соответственно. У больных с наличием (15/44, 33%) и отсутствием

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ремиссией и рецидивом РОШЖ (Окончание)
Table 2. Clinical characteristics of patients with remission and recurrence of PC (End)

Признак	Ремиссия		Рецидив	
	n	медиана [Q1; Q3] / абс. (%)	n	медиана [Q1; Q3] / абс. (%)
Лабораторные данные динамического наблюдения				
ПТГ через 6 мес, пг/мл	22	48,85 [33,00; 104,47]	6	166,00 [64,25; 363,00]
Са общ. через 6 мес, ммоль/л	20	2,29 [2,21; 2,44]	5	2,41; 3,55; 3,17; 2,72; 2,29
Са ион. через 6 мес, ммоль/л	11	1,10 [1,05; 1,23]	3	1,13; 1,6; 1,27
Са скорр. через 6 мес, ммоль/л	15	2,20 [2,16; 2,29]	1	3,09
ПТГ через 12 мес, пг/мл	23	48,96 [35,02; 71,50]	3	51; 65; 2170
Са общ. через 12 мес, ммоль/л	24	2,34 [2,22; 2,44]	3	1,97; 2,27; 4,0
Са ион. через 12 мес, ммоль/л	17	1,11 [1,07; 1,20]	2	0,94; 1,1
Са скорр. через 12 мес, ммоль/л	16	2,23 [2,21; 2,30]	0	–
Результаты генетического исследования				
Наличие герминальной мутации в гене CDC73	32	2 (6)	13	4 (31)

Таблица 3. ИГХ-характеристика пациентов с ремиссией и рецидивом РОШЖ
Table 3. IHC characteristics of patients with remission and relapse of the parathyroid cancer

Признак	Ремиссия		Рецидив	
	n	медиана [Q1; Q3] / абс. (%)	n	медиана [Q1; Q3] / абс. (%)
Ki-67, %	48	5 [2; 8]	15	8 [5; 15]
Парафибромин	Есть	20 (65)		4 (36)
	Утрата	8 (26)	11	7 (64)
	Очаговая	3 (10)		0 (0)
	Слабая	3 (7)		1 (7)
Экспрессия ПТГ	Умеренная	16 (35)	14	7 (50)
	Выраженная	27 (59)		6 (43)

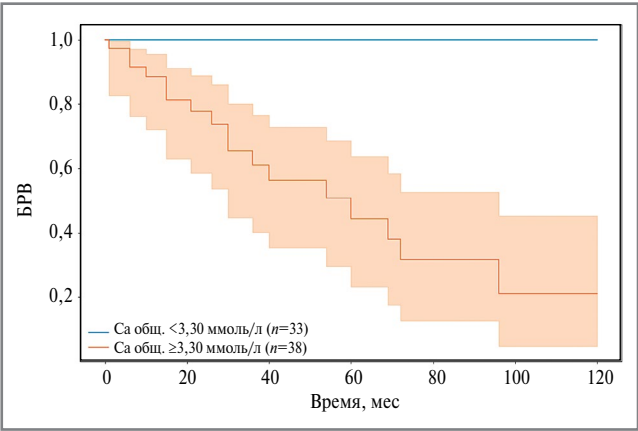


Рис. 1. БРВ пациентов с РОШЖ в зависимости от уровня Са общ.
Fig. 1. Recurrence-free survival (RFS) of patients with PC according to total calcium level.

(4/30, 13%) нефролитиаза/нефрокальциноза отмечено выраженное расхождение функций БРВ, начиная с 3 лет наблюдения после паратиреоидэктомии (ПТЭ); рис. 3. Через 2 года после ПТЭ наблюдается увеличение частоты рецидивов у

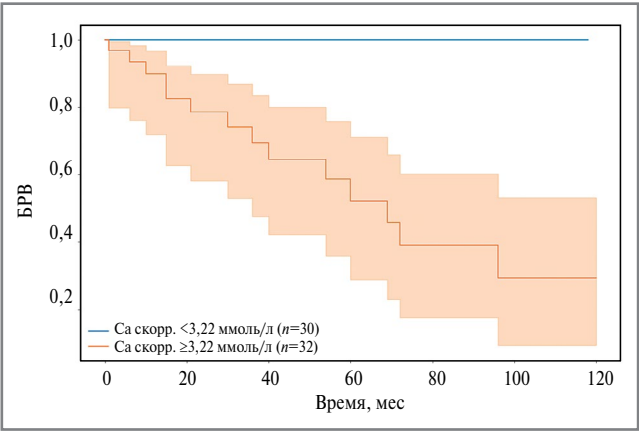


Рис. 2. БРВ пациентов с РОШЖ в зависимости от уровня Са скорр.
Fig. 2. RFS of patients with PC according to Ca corr. level.

пациентов с потерей ядерной экспрессии парафибромина в ткани опухоли (рис. 4). Увеличение частоты рецидивов через полгода после операции при наличии инвазии в окружающие органы продемонстрировано на рис. 5. Рецидивы у обследо-

Таблица 4. Анализ связи клинических характеристик с развитием рецидива РОЩЖ
Table 4. Analysis of clinical characteristics associated with the recurrence of PC

Признак		Количество наблюдений	Рецидивы в группе с отсутствием фактора		Рецидивы в группе с наличием фактора		p, логранк-тест
			n	абс. (%)	n	абс. (%)	
Мужской пол		61 ц. + 19 не ц.	60	15(25)	20	4 (20)	0,753
Возраст на момент постановки диагноза ≥54 года		61 ц. + 19 не ц.	39	9 (23)	41	10 (24)	0,479
Минеральный обмен							
ПТГ≥1034 пг/мл		57 ц. + 18 не ц.	37	9 (24)	38	9 (24)	0,526
Са общ. ≥3,30 ммоль/л		54 ц. + 17не ц.	33	0 (0)	38	17 (45)	<0,001
Са скорр. ≥3,22 ммоль/л (2,15–2,55)		48 ц. + 14 не ц.	30	0 (0)	32	14 (44)	0,002
Са ион. ≥1,56 ммоль/л		39 ц. + 12 не ц.	25	4 (16)	26	8 (31)	0,226
P≥0,80 ммоль/л		44 ц. + 14 не ц.	29	9 (31)	29	5 (17)	0,119
ЩФ≥236 Ед/л		35 ц. + 11 не ц.	23	3 (13)	23	8 (35)	0,246
Са в суточной моче ≥9,90 ммоль/сут		15 ц. + 4 не ц.	9	2 (22)	10	2 (20)	0,935
Осложнения ППТ							
Снижение СКФ<60		58 ц. + 19 не ц.	41	10 (24)	36	9 (25)	0,637
Гиперкальциемический криз		60 ц. + 19 не ц.	73	15 (21)	6	4 (67)	0,296
Нефролитиаз/Нефрокальциноз		57 ц. + 19 не ц.	30	4 (13)	46	15 (33)	0,021
Остеопороз на момент постановки диагноза		56 ц. + 19 не ц.	25	2 (8)	50	17 (34)	0,118
Фиброзно-кистозный остеоит		51 ц. + 16 не ц.	42	6 (14)	25	10 (40)	0,058
Язвенное поражение ЖКТ		51 ц. + 12 не ц.	54	8 (15)	9	4 (44)	0,413
Данные топической диагностики по УЗИ							
Наибольший диаметр образования ОЩЖ≥33 мм		61 ц. + 15 не ц.	35	7 (20)	41	8 (20)	0,908
Объем образования ОЩЖ≥6,7 см³		61 ц. + 15 не ц.	38	6 (16)	38	9 (24)	0,139
Объем ОЛ							
Объем хирургического лечения	Селективная ПТЭ	61 ц. + 19 не ц.	42	9 (21)	38	10 (26)	0,604
	En-блос	61 ц. + 19 не ц.	43	10 (23)	37	9 (24)	0,864
	Другое	61 ц. + 19 не ц.	75	19 (25)	5	0 (0)	0,367
Лимфодиссекция	Не проводилась	61 ц. + 19 не ц.	11	2 (18)	69	17 (25)	0,882
	Центральная	61ц. + 19 не ц.	70	18 (26)	10	1 (10)	0,395
	Боковая	61ц. + 19не ц. *	79	18 (23)	1	1 (100)	–

ванных со стадиями pT3, pT4 наблюдаются в первые 2 года, а со стадией pT2 – в первые 6 лет, в то время как 10-летняя БРВ у пациентов со стадией pT1 составила 52%. У пациентов с уровнем иПТГ≥56,95 пг/мл через 6 мес наблюдается расхождение функций БРВ уже сразу после операции (рис. 6).

Обсуждение

В общей выборке пациентов медиана возраста на момент постановки диагноза составила 54 года [40; 62], что соотносится с данными мировой литературы [8], женский пол преобладал над мужским (1:3), хотя согласно результатам большинства исследований РОЩЖ выявляется с одинаковой частотой у лиц обоих полов [7, 8].

ОВ составила: 5-летняя – 78%, 10-летняя – 68%, что согласуется с данными других исследований, в которых диапазон варьирует в пределах 60–93% и 49,1–77 %, соответственно [10, 15, 16], а БРВ – 64 и 43% соответственно. Рецидив РОЩЖ возник в 23,8% случаев, что не противоре-

чит опубликованным ранее в литературе данным, где 5-летняя БРВ составляла 36–71%, а 10-летняя – 32–43% [17, 18]. Тем не менее описаны случаи возникновения рецидива вплоть до 15–20 лет после первичного хирургического вмешательства [19], поэтому многие специалисты рекомендуют пожизненное динамическое наблюдение.

А. Silva-Figueroa и соавт. (2017 г.) выдвинули в качестве факторов НП такие показатели, как возраст (>65 лет), уровень кальция (>3,7 ммоль/л) и сосудистую инвазию, на основании чего предложили систему стратификации риска пациентов [11]. В исследовании русской популяции Ю.А. Крупиновой и соавт. [20], включившем 17 больных с рецидивом РОЩЖ и 33 пациента с ремиссией, проводили анализ демографических, лабораторных, клинических и морфологических характеристик, по результатам которого статистических значимых ассоциаций с рецидивом не выявлено, однако отмечена статистическая тенденция к различиям по предоперационному уровню иПТГ (p=0,023).

Таблица 4. Анализ связи клинических характеристик с развитием рецидива РОШЖ (Окончание)
Table 4. Analysis of clinical characteristics associated with the recurrence of PC (End)

Признак	Количество наблюдений	Рецидивы в группе с отсутствием фактора		Рецидивы в группе с наличием фактора		p, логранк-тест
		n	абс. (%)	n	абс. (%)	
Лабораторные данные динамического наблюдения						
ПТГ через 15 мин ≥105 пг/мл	19 ц. + 4 не ц.	11	0 (0)	12	4 (33)	0,140
Дельта ПТГ через 15 мин ≥91%	19 ц. + 4 не ц.	11	2 (18)	12	2 (17)	0,902
ПТГ через сутки ≥20,30 пг/мл	43 ц. + 7 не ц.	25	5 (20)	25	2 (8)	0,239
Са общ. через сутки ≥2,19 ммоль/л	47 ц. + 8 не ц.	27	2 (7)	28	6 (21)	0,123
Са ион. через сутки ≥1,09 ммоль/л	42 ц. + 5 не ц.	23	1 (4)	24	4 (17)	0,128
ПТГ через 6 мес ≥56,95 пг/мл	22 ц. + 6 не ц.	14	1 (7)	14	5 (36)	0,023
Са общ. через 6 мес ≥2,32 ммоль/л	20 ц. + 5 не ц.	12	1 (8)	13	4 (31)	0,458
Са ион. через 6 мес ≥1,13 ммоль/л	11 ц. + 3 не ц.	6	0 (0)	8	3 (38)	0,221
Са-скорр. на альбумин через 6 мес ≥2,21 ммоль/л	15 ц. + 1 не ц.	8	0 (0)	8	1 (12)	0,317
ПТГ через 12 мес ≥52 пг/мл	23 ц. + 3 не ц.	13	1 (8)	13	2 (15)	0,369
Са общ. через 12 мес ≥2,33 ммоль/л	24 ц. + 3 не ц.	13	2 (15)	14	1 (7)	0,528
Са ион. через 12 мес ≥1,10 ммоль/л	17 ц. + 2 не ц.	9	1 (11)	10	1 (10)	0,937
Са-скорр. на альбумин через 12 мес ≥2,23 ммоль/л	16 ц. + 0 не ц.	8	0 (0)	8	0 (0)	-
Результаты генетического исследования						
Наличие герминальной мутации в гене CDC73	32 ц. + 13 не ц.	39	9 (23)	6	4 (67)	0,075

Примечание. Здесь и далее в табл. 5: поправка Бонферрони $P_0=0,05/50=0,001$; ц. – полные, не ц. – не полные.

Таблица 5. Анализ связи морфологических и ИГХ-характеристик пациентов с рецидивом РОШЖ
Table 5. Analysis of association between morphological and IHC characteristics of patients with PC recurrence

Признак	Количество наблюдений	Рецидивы в группе с отсутствием фактора		Рецидивы в группе с наличием фактора		p, логранк-тест	
		n	абс. (%)	n	абс. (%)		
Морфологические признаки							
Капсульная инвазия	56 ц. + 15 не ц.	15	3 (20)	56	12 (21)	0,783	
Сосудистая инвазия	61 ц. + 16 не ц.	17	3 (18)	60	13 (22)	0,639	
Инвазия в окружающую жировую клетчатку	60 ц. + 15 не ц.	32	4 (12)	43	11 (26)	0,629	
Стадия TNM согласно AJCC 2017	T1	60 ц. + 19 не ц.	25	8 (32)	54	11 (20)	0,048
	T2	60 ц. + 19 не ц.	54	11 (20)	18	3 (17)	0,720
	T3	60 ц. + 19 не ц.	72	14 (19)	4	2 (50)	0,007
	T4	60 ц. + 19 не ц.	76	16 (21)	3	3 (100)	<0,001
Сочетание с папиллярным раком щитовидной железы	59 ц. + 18 не ц.	71	17 (24)	6	1 (17)	0,614	
ИГХ-характеристика							
Ki-67≥5%	48 ц. + 15 не ц.	28	4 (14)	35	11 (31)	0,463	
Парафибромин	Есть	31 ц. + 11 не ц.	18	7 (39)	24	4 (17)	0,013
	Утрата	31 ц. + 11 не ц.	27	4 (15)	15	7 (47)	0,012
	Очаговая	31 ц. + 11 не ц.	39	11 (28)	3	0 (0)	0,866
	Слабая	46 ц. + 14 не ц.	56	13 (23)	4	1 (25)	0,527
Экспрессия ПТГ	Умеренная	46 ц. + 14 не ц.	4	1 (25)	23	7 (30)	0,976
	Выраженная	46 ц. + 14 не ц.	27	8 (30)	33	6 (18)	0,086

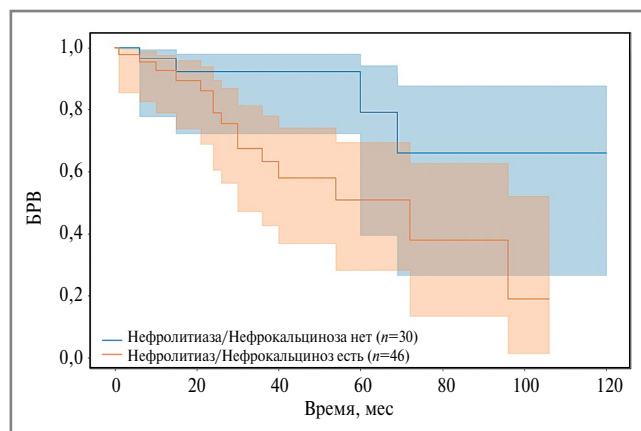


Рис. 3. БРВ пациентов с РОШЖ в зависимости от наличия нефролитиаза/нефрокальциноза.

Fig. 3. RFS of patients with PC according to the presence of nephrolithiasis/nephrocalcinosis.

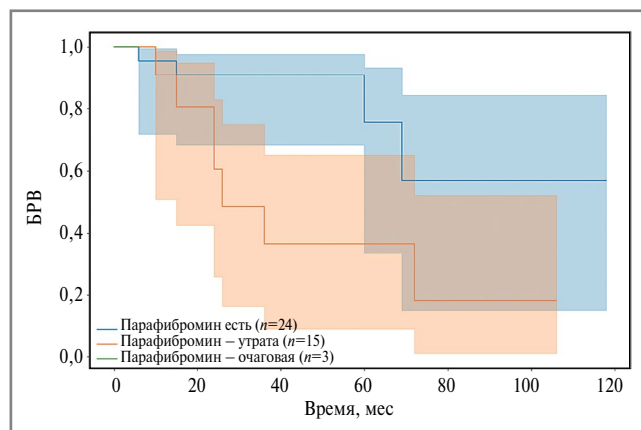


Рис. 4. БРВ пациентов с РОШЖ в зависимости от экспрессии парафибромина в опухоли.

Fig. 4. RFS of patients with PC according to the expression of parafibromin in the tumor.

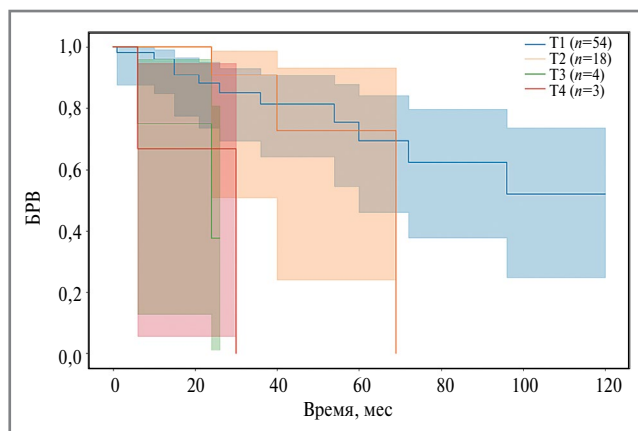


Рис. 5. БРВ пациентов с РОШЖ в зависимости от стадии pTNM согласно AJCC 2017.

Fig. 5. RFS of patients with PC according to the pTNM stage (AJCC 2017).

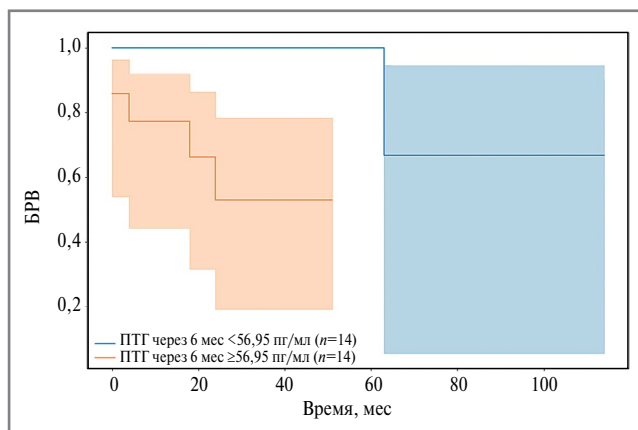


Рис. 6. БРВ пациентов с РОШЖ в зависимости от уровня ПТГ через 6 мес после первичной операции.

Fig. 6. RFS of patients with PC according to PTH level 6 months post-primary surgery.

Что же касается изучения связи размера опухоли с прогнозом, то получены противоречивые результаты: по данным реестра SEER 1973–2014 гг. размер опухоли >3 см был связан с худшей ОВ при РОШЖ согласно результатам одномерного и многомерного анализа ($p=0,011$) [21]. Согласно Национальной базе данных по раку в 1985–2006 гг. [22] размер опухоли >4 см ассоциировали со снижением ОВ ($p=0,0002$), в то время как при анализе за 1985–1995 гг. размер не влиял на прогноз [10]. По результатам проведенного нами сравнительного анализа групп ремиссии ($n=61$) и рецидива ($n=19$) с помощью логранк-теста выявлена связь рецидива РОШЖ с уровнем Са общ. до хирургического лечения ($p<0,001$), стадией pT4 ($p<0,001$) по TNM-классификации согласно AJCC 2017, что согласуется с данными других исследователей [11, 23]. Среди перечисленных характеристик только уровень Са общ. был ассоциирован с БРВ ($p<0,001$): отмечены низкие показатели 10-летней ОВ – 21 и 29% среди пациентов с Са общ. $\geq 3,3$ ммоль/л и Са скорр. $\geq 3,22$ ммоль/л соответственно. Вероятно, это можно объяснить тем, что именно выраженная гиперкальциемия наиболее негативно влияет на органы-мишени и, как следствие, ассоциирована с развитием жизнеугрожаю-

щих состояний. Мы не получили данных по взаимосвязи РЗ с максимальным диаметром первичной опухоли согласно топическим методам обследования.

В некоторых исследованиях сообщалось об улучшении исходов при расширенных оперативных вмешательствах (резекция en bloc) [24–26], в то время как в других не показаны различия [22, 27, 28], что соотносится с нашими результатами, т.к. мы также не обнаружили значимой связи между объемом оперативного вмешательства, риском рецидива, а также БРВ.

В исследовании F. Cetani и соавт. (2013 г.), в которое вошли 35 пациентов, проводили анализ связи наличия мутации в гене *CDC73*, экспрессии парафибромина с рецидивом и/или метастазированием РОШЖ. Показано, что наличие мутации в гене *CDC73* (92,3%; $p=0,049$) и потеря экспрессии парафибромина (94,1%; $p=0,0017$) отрицательно влияли на прогноз [29]. Y. Hu и соавт. (2019 г.) также отметили, что утрата экспрессии парафибромина коррелирует с более высоким риском рецидива и метастазирования [30]. В нашей работе экспрессия парафибромина по результатам ИГХ-исследования ($p=0,012$) имела связь с риском рецидива только на уровне статистической тенден-

ции, а высокий Ki-67 (>5%) не влиял на рецидив и риски метастазирования, что расходится с результатами M. Iihara и соавт. (n=29) [24]. Не исключено, что различные результаты могут быть связаны с объемом выборки пациентов, субъективным выбором очагов с наибольшей пролиферацией («горячих точек») и ручным подсчетом позитивных клеток.

Что же касается послеоперационных лабораторных данных, то ассоциацией с рецидивом на уровне статистической тенденции обладал лишь уровень ПТГ через 6 мес ($p<0,05$). В исследовании F. Magnabosco и соавт. (2023 г.) медианы уровня ПТГ через 6 и 24 мес были выше в группе с рецидивирующим/персистирующим течением заболевания, однако разница также не являлась статистически значимой ($p=0,08$) [31].

Расхождения в результатах исследований по поиску факторов НП РОЩЖ могут быть обусловлены рядом ограничений, что применимо и к нашему исследованию. К ним можно отнести ретроспективный характер сбора данных, пропущенные данные по ряду параметров, частичное выполнение обследования в других учреждениях с различным лабораторно-инструментальным оснащением, ограниченное время наблюдения за пациентами, разные временные промежутки между динамическими визитами больных. Ввиду орфанности заболевания, число пациентов с РОЩЖ как правило ограничено, что не позволяет в полной мере экстраполировать полученные результаты на общую популяцию.

К преимуществам приведенного исследования можно отнести стандартизированный подход к диагностике ремиссии, рецидива и персистенции ППТ, пересмотр гистологических материалов опытными патоморфологами специализированного учреждения.

Закключение

В исследовании проанализирован широкий спектр показателей в отношении НП заболевания. В результате анализа установлено, что более высокий уровень Са общ. (>3,3 ммоль/л), стадия pT4 по TNM-классификации согласно AJCC 2017 ассоциированы с рецидивом РОЩЖ. Определение факторов НП течения заболевания необходимо для выбора оптимальной лечебной стратегии, в том числе

для определения целесообразности применения адъювантных методов и дальнейшего наблюдения за пациентом.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование проведено в рамках гранта Научного центра мирового уровня (соглашение №075-15-2022-310).

Funding source. The study was conducted within the framework of a grant from the World-Class Scientific Center (agreement №075-15-2022-310).

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (протокол №26 от 22.12.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Endocrinology Research Center (protocol №26 dated 22.12.2021). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

БРВ – безрецидивная выживаемость
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИГХ-исследование – иммуногистохимическое исследование
ИГХ-характеристика – иммуногистохимическая характеристика
иПТГ – интактный паратиреоидный гормон
НП – неблагоприятный прогноз
ОВ – общая выживаемость
ОЛ – оперативное лечение
ОЩЖ – околощитовидные железы
ППТ – первичный гиперпаратиреоз
ПТГ – паратиреоидный гормон
ПТЭ – паратиреоидэктомия
РЗ – рецидив заболевания

РОЩЖ – рак околощитовидных желез
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭО – эндокринные органы
AJCC 2017 (American Joint Committee on Cancer 2017 г.) – Американский объединенный комитет по борьбе с раком 2017 г.
Са ион. – кальций ионизированный
Са общ. – кальций общий
Са скорр. – скорректированный по альбумину кальций
Ki-67 – индекс пролиферативной активности
Р – фосфор

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Talat N, Schulte KM. Clinical presentation, staging and long-term evolution of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(8):2156-74. DOI:10.1245/s10434-010-1003-6
2. Xue S, Chen H, Lv C, et al. Preoperative diagnosis and prognosis in 40 Parathyroid Carcinoma Patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85(1):29-36. DOI:10.1111/cen.13055
3. Rodrigo JP, Hernandez-Prera JC, Randolph GW, et al. Parathyroid cancer: An update. *Cancer Treat Rev.* 2020;86:102012. DOI:10.1016/j.ctrv.2020.102012
4. Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck.* 2004;26(8):716-26. DOI:10.1002/hed.20049

5. Iacobone M, Lumachi F, Favia G. Up-to-date on parathyroid carcinoma: analysis of an experience of 19 cases. *J Surg Oncol*. 2004;88(4):223-8. DOI:10.1002/jso.20152
6. Van der Zwan JM, Mallone S, van Dijk B, et al. Carcinoma of endocrine organs: results of the RARECARE project. *Eur J Cancer*. 2012;48(13):1923-31. DOI:10.1016/j.ejca.2012.01.029
7. Sadler C, Gow KW, Beierle EA, et al. Parathyroid carcinoma in more than 1,000 patients: A population-level analysis. *Surgery*. 2014;156(6):1622-9. DOI:10.1016/j.surg.2014.08.069
8. Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, et al. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer*. 2007;109(9):1736-41. DOI:10.1002/cncr.22599
9. Sandelin K, Auer G, Bondeson L, et al. Prognostic factors in parathyroid cancer: a review of 95 cases. *World J Surg*. 1992;16(4):724-31. DOI:10.1007/BF02067369
10. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985–1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1999;86(3):538-44. DOI:10.1002/(sici)1097-0142(19990801)86:3<538::co;2-k
11. Silva-Figueroa AM, Hess KR, Williams MD, et al. Prognostic Scoring System to Risk Stratify Parathyroid Carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2017;S1072-7515(17)30179-5. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.01.060
12. Witteveen JE, Hamdy NA, Dekkers OM, et al. Downregulation of CASR expression and global loss of parafibromin staining are strong negative determinants of prognosis in parathyroid carcinoma. *Mod Pathol*. 2011;24(5):688-97. DOI:10.1038/modpathol.2010.236
13. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009;374(9684):145-58. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60507-9
14. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(4):94-124 [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):94-124 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12801
15. Kleinpeter KP, Lovato JF, Clark PB, et al. Is parathyroid carcinoma indeed a lethal disease? *Ann Surg Oncol*. 2005;12(3):260-6. DOI:10.1245/ASO.2005.03.036
16. Hsu KT, Sippel RS, Chen H, Schneider DF. Is central lymph node dissection necessary for parathyroid carcinoma? *Surgery*. 2014;156(6):1336-41; discussion 1341. DOI:10.1016/j.surg.2014.08.005
17. Schaapveld M, Jorna FH, Aben KK, et al. Incidence and prognosis of parathyroid gland carcinoma: a population-based study in The Netherlands estimating the preoperative diagnosis. *Am J Surg*. 2011;202(5):590-7. DOI:10.1016/j.amjsurg.2010.09.025
18. Roser P, Leca BM, Coelho C, et al. Diagnosis and management of parathyroid carcinoma: a state-of-the-art review. *Endocr Relat Cancer*. 2023;30(4). DOI:10.1530/ERC-22-0287
19. Liu Y, Li J, Liu H, et al. Spontaneous Remission After a Hypercalcemic Crisis Caused by an Intracystic Hemorrhage of Bilateral Parathyroid Adenomas: A Case Report and Literature Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:766234. DOI:10.3389/fendo.2021.766234
20. Крупинова Ю.А., Воронкова И.А., Айнетдинова А.Р., и др. Много-центровое ретроспективное исследование клинко-лабораторных предикторов и морфологических характеристик рака околощитовидной железы. *Вестник РАМН*. 2021;76(1):111-24 [Krupinova JA, Voronkova IA, Ajnetdinova AR, et al. A retrospective study of the clinical and laboratory predictors and morphological characteristics of the parathyroid carcinoma. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):111-24 (in Russian)]. DOI: 10.15690/vramn1458
21. Lo WM, Good ML, Nilubol N, et al. Tumor Size and Presence of Metastatic Disease at Diagnosis are Associated with Disease-Specific Survival in Parathyroid Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(9):2535-40. DOI:10.1245/s10434-018-6559-6
22. Asare EA, Sturgeon C, Winchester DJ, et al. Parathyroid Carcinoma: An Update on Treatment Outcomes and Prognostic Factors from the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg Oncol*. 2015;22(12):3990-5. DOI:10.1245/s10434-015-4672-3
23. Lenschow C, Schrögle S, Kircher S, et al. Clinical Presentation, Treatment and Outcome of Parathyroid Carcinoma: Results of the NEKAR Retrospective International Multicenter Study. *SSRN Electronic Journal*. 2020. DOI:10.2139/ssrn.3541131
24. Iihara M, Okamoto T, Suzuki R, et al. Functional parathyroid carcinoma: Long-term treatment outcome and risk factor analysis. *Surgery*. 2007;142(6):936-43. DOI:10.1016/j.surg.2007.09.014
25. Erovic BM, Goldstein DP, Kim D, et al. Parathyroid cancer: outcome analysis of 16 patients treated at the Princess Margaret Hospital. *Head Neck*. 2013;35(1):35-9. DOI:10.1002/hed.22908
26. Lenschow C, Schrögle S, Kircher S, et al. Clinical Presentation, Treatment, and Outcome of Parathyroid Carcinoma: Results of the NEKAR Retrospective International Multicenter Study. *Ann Surg*. 2022;275(2):e479-87. DOI:10.1097/SLA.0000000000004144
27. Li Y, Simonds WF. Endocrine neoplasms in familial syndromes of hyperparathyroidism. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(6):R229-47. DOI:10.1530/ERC-16-0059
28. Leonard-Murali S, Ivanics T, Kwon DS, et al. Local resection versus radical surgery for parathyroid carcinoma: A National Cancer Database analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(11):2768-73. DOI:10.1016/j.ejso.2021.06.026
29. Cetani F, Banti C, Pardi E, et al. CDC73 mutational status and loss of parafibromin in the outcome of parathyroid cancer. *Endocr Connect*. 2013;2(4):186-95. DOI:10.1530/EC-13-0046
30. Hu Y, Bi Y, Cui M, et al. The Influence of Surgical Extent and Parafibromin Staining on the Outcome of Parathyroid Carcinoma: 20-Year Experience from a Single Institute. *Endocr Pract*. 2019;25(7):634-41. DOI:10.4158/EP-2018-0538
31. Magnabosco FF, Brescia MDG, Nascimento Júnior CP, et al. Time to Recurrence as a Prognostic Factor in Parathyroid Carcinoma. *J Endocr Soc*. 2023;7(7):bvad067. DOI:10.1210/jendso/bvad067

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.06.2024



OMNIDOCTOR.RU

Дифференциальная диагностика ревматических проявлений акромегалии

М.А. Перепелова^{✉1}, Л.К. Дзеранова¹, Т.С. Паневин^{2,3}, Е.Г. Пржиялковская¹, Е.А. Пигарова¹, Е.А. Трошина¹, Е.Г. Зоткин²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия

Аннотация

Акромегалия представляет собой хроническое эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией гормона роста или соматотропного гормона, который, в свою очередь, приводит к увеличению секреции инсулиноподобного фактора роста-1 в печени. Мишенями для данных гормонов являются многие клетки организма. Избыток соматотропного гормона (в подавляющем большинстве случаев обусловленный гормон-продуцирующей аденомой гипофиза – соматотропиномой) и инсулиноподобного фактора роста-1 приводит к клеточному и тканевому росту практически всех органов и систем, в том числе костно-суставного аппарата. Поставить диагноз на ранних стадиях часто затруднительно и становится возможным лишь через 5–10 лет после появления симптомов, что приводит к возникновению различных осложнений и инвалидизации пациентов. В статье представлен клинический случай с особенностью диагностики ревматического заболевания при акромегалии. Пациентке в возрасте 56 лет по результатам клинико-лабораторных данных диагностирована акромегалия, а через месяц проведена трансназальная аденомэктомия. Однако в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» обратили внимание на наличие у больной жалоб на боли в крупных суставах, в связи с чем ее направили на консультацию к ревматологу в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». В рамках проведенного обследования выявлено повышение титра антинуклеарного фактора (1/2560) и уровня антител к RNP-70, что наиболее характерно для смешанного заболевания соединительной ткани. Пациентке назначено лечение и проводится динамическое наблюдение.

Ключевые слова: акромегалия, суставы, болезнь Рейно, ревматоидный фактор

Для цитирования: Перепелова М.А., Дзеранова Л.К., Паневин Т.С., Пржиялковская Е.Г., Пигарова Е.А., Трошина Е.А., Зоткин Е.Г. Дифференциальная диагностика ревматических проявлений акромегалии. Терапевтический архив. 2024;96(10):968–971.

DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202882

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Differential diagnosis of rheumatic manifestations of acromegaly. Case report

Margarita A. Perepelova^{✉1}, Larisa K. Dzeranova¹, Taras S. Panevin^{2,3}, Elena G. Przhiyalkovskaya¹, Ekaterina A. Pigarova¹, Ekaterina A. Troshina¹, Evgeniy G. Zotkin²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

³Far-East State Medical University, Khabarovsk, Russia

Abstract

Acromegaly is a chronic endocrine disease characterized by excessive secretion of growth hormone, which, in turn, leads to an increase in the secretion of insulin-like growth factor 1 in the liver. The targets for these hormones are most of the cells in our body. Excess growth hormone (in the vast majority of cases caused by hormone-producing pituitary adenoma – somatotropinoma), insulin-like growth factor leads to cellular, and tissue growth of almost all organs and systems, including the osteoarticular apparatus. Diagnosis of the disease in the early stages is often difficult and is established 5–10 years after the onset of symptoms, that leads to various complications and disability of patients. Often joint pain is the first manifestation of acromegaly. Damage to the musculoskeletal system causes a significant deterioration in the quality of life even when long-term stable remission of the underlying disease is achieved. In the article a clinical case with the peculiarities of diagnosing rheumatic disease in acromegaly is presented. A patient aged 56 years was diagnosed with acromegaly based on clinical and laboratory data, and a month later she underwent transnasal adenectomy. However, Endocrinology Research Centre drew attention to the patient's complaints of pain in large joints, and therefore she was referred for a consultation to a rheumatologist at the Nasonova Research Institute of Rheumatology. As part of the examination, an increase in the titer of the antinuclear factor (1/2560) and the level of antibodies to ribonucleoprotein was revealed, which is most typical for mixed connective tissue disease. Treatment was prescribed and dynamic monitoring is being carried out.

Keywords: acromegaly, joints, Raynaud's disease, rheumatoid factor

For citation: Perepelova MA, Dzeranova LK, Panevin TS, Przhiyalkovskaya EG, Pigarova EA, Troshina EA, Zotkin EG. Differential diagnosis of rheumatic manifestations of acromegaly. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(10):968–971.

DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202882

Информация об авторах / Information about the authors

✉Перепелова Маргарита Александровна – аспирант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: margo.doktor@mail.ru

✉Margarita A. Perepelova. E-mail: margo.doktor@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5824-6490

Дзеранова Лариса Константиновна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд-ния нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Larisa K. Dzeranova. ORCID: 0000-0002-0327-4619

Паневин Тарас Сергеевич – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита, врач-эндокринолог ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», ассистент каф. факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО ДВГМУ

Taras S. Panevin. ORCID: 0000-0002-5290-156X

Актуальность

Распространенность акромегалии определить затруднительно, поскольку временной промежуток от появления первых признаков заболевания до постановки диагноза может занять 5–15 лет. Объединенная распространенность акромегалии по обращаемости, согласно недавнему мета-анализу, составляет в среднем 5,9 (95% доверительный интервал 4,4–7,9) случая на 100 тыс. населения, а заболеваемость – 3,8 (95% доверительный интервал 3,2–4,4) случая на 1 млн населения в год [1].

Поражения суставов на момент постановки диагноза акромегалии присутствуют у 50–70% пациентов [2]. Нередко суставная боль (СБ) является первым проявлением акромегалии. Артропатия у одних пациентов с акромегалией может проявляться только рентгенологическими изменениями суставов, тогда как у других сопровождается яркой клинической картиной в виде болей в суставах и функциональных ограничений. Риск развития остеоартрита у больных с акромегалией увеличен в 4–12 раз по сравнению с общей популяцией, в том числе в молодом возрасте [3]. Поражение опорно-двигательного аппарата вызывает значительное ухудшение качества жизни даже при достижении длительной устойчивой ремиссии основного заболевания.

В ряде случаев СБ может быть не просто проявлением акромегалической артропатии, но и дебютом самостоятельного иммуновоспалительного ревматического заболевания (ИВРЗ и РЗ).

В представленном клиническом случае (КС) рассмотрены основные трудности дифференциальной диагностики суставного синдрома у пациентки с акромегалией.

Описание случая

Пациентка 56 лет с 2021 г. наблюдалась по поводу сахарного диабета у эндокринолога. В последующее время врач обратил внимание на увеличение стоп, боли в суставах, выявлено повышение соматотропного гормона (СТГ), инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), обнаружена аденома гипофиза. В феврале 2023 г. по результатам клинико-лабораторных данных диагностирована акромегалия, через месяц проведена трансназальная аденомэктомия. В раннем послеоперационном периоде ИФР-1 составлял 631,7 нг/мл (17–238), СТГ – 3,81 нг/мл (0,126–9,88), кортизол – 826,4 нмоль/л (101–536), свободный тироксин – 13,13 пмоль/л (9–19). По данным иммуногистохимического исследования, выполненного в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», выявлена нейроэндокринная редкогранулированная соматотрофная опухоль гипофиза. Индекс пролиферативной активности (Ki-67) составлял 2,0%.

В июне 2023 г. пациентка госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», где подтверждено отсутствие ремиссии акромегалии. Так, содержание ИФР-1 в сыворотке крови оказалось выше верхней границы нормы в 2 раза

(498,5 нг/мл). При объективном осмотре отмечено укрупнение черт лица, рук. Телосложение правильное, нормостеническое. Индекс массы тела составил 22,8 кг/м². В рамках топической диагностики повторно выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга, в заключении указано на наличие послеоперационных изменений аденогипофиза, вероятно, остаточной аденоматозной ткани размером 5,5×5,0 мм с неровными нечеткими контурами (KNOSP III). Повторное нейрохирургическое лечение не рекомендовано. Иницирована терапия аналогами соматостатина пролонгированного действия (октреотид 20 мг 1 раз в 28 дней). При выписке рекомендована консультация ревматолога в связи с наличием сохраняющихся жалоб на боли и скованность в мелких суставах кистей, коленных суставах, боль в области правого тазобедренного сустава, онемение кистей и стоп, изменение цвета пальцев кистей и стоп по типу феномена Рейно (ФР), слабость в мышцах верхних и нижних конечностей, повышенное выпадение волос, которые формировались на протяжении последних 6 мес.

В июле 2023 г. больная консультирована ревматологом по месту жительства. В связи с выявлением антинуклеарных антител (АНА) рекомендован прием гидроксихлорхина 200 мг/сут.

В сентябре 2023 г. в рамках первичной специализированной медицинской помощи обратилась в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». По данным клинического осмотра при проведении провокационной холодовой пробы подтвержден ФР. Кроме того, при осмотре кожных покровов отмечены эритематозные высыпания на тыльной поверхности кистей по типу папул Готтрона. Выявлены иммунологические нарушения: высокий титр антинуклеарного фактора (1/2560) на HEp2-клетках методом непрямой реакции иммунофлюоресценции, повышенный уровень антител к RNP-70>300 Ед/мл (референсное значение – 0,0–25,0), повышение ревматоидного фактора (РФ) иммуноглобулина М до 85 МЕ/мл (0,0–15,0). При последующей госпитализации выполнено обширное инструментальное обследование. По данным электронейромиографии выявлены признаки первично-мышечного процесса, что может быть проявлением идиопатической воспалительной миопатии, однако уровень общей креатинфосфокиназы соответствовал нормальным значениям (145,5 Ед/л). По данным рентгенографии кистей эрозивных изменений не обнаружено. С помощью капилляроскопии ногтевого ложа не получено данных о морфологических изменениях сосудов, характерных для системной склеродермии (ССД). Проведенное ультразвуковое исследование суставов кистей показало наличие синовита.

Следовательно, учитывая данные клинической картины (синовит, артралгии, миалгии, папулы Готтрона) и лабораторно-инструментального обследования (повышение уровня антител к RNP-70), верифицирован диагноз смешанного заболевания соединительной ткани (СТ). Иницирована тера-

Информация об авторах / Information about the authors

Пржиялковская Елена Георгиевна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием нейроэндокринологии, доц. каф. эндокринологии, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Пигарова Екатерина Александровна – д-р мед. наук, дир. Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. Центра – дир. Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Зоткин Евгений Германович – д-р мед. наук, первый зам. дир. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Elena G. Przhialkovskaya. ORCID: 0000-0001-9119-2447

Ekaterina A. Pigarova. ORCID: 0000-0001-6539-466X

Ekaterina A. Troshina. ORCID: 0000-0002-8520-8702

Evgeniy G. Zotkin. ORCID: 0000-0002-4579-2836

пия метотрексатом 15 мг/нед подкожно, метилпреднизолоном 8 мг/сут внутрь, проведен курс сосудистой поддержки. На фоне лечения пациентка отметила уменьшение боли в суставах.

Обсуждение

Боль в суставах и ограничение их подвижности могут встречаться как при акромегалии, так и при РЗ. Ключевую роль в развитии ИВРЗ играет нарушение иммунного гомеостаза с развитием аутоиммунитета, что приводит к повреждению микроциркуляторного русла с последующей системной прогрессирующей дезорганизацией СТ. При акромегалии на поверхности хряща образуются трещины, которые в более тяжелых случаях могут распространяться до субхондральной пластинки кости, что способствует образованию эрозий суставного хряща. Регенеративный соединительнотканый хрящ часто кальцифицируется, что заканчивается образованием остеофитов. В дальнейшем развивается вторичный остеоартрит.

Выявление ИВРЗ является сложной задачей, требующей тщательного анализа клинических симптомов, комплексной диагностики с использованием иммунологических тестов для выявления профиля ассоциированных антител, инструментальных исследований, включая морфологические [4]. Сообщения о сочетании РЗ с акромегалией в рамках множественного аутоиммунного синдрома малочисленны и в основном ограничиваются патологией щитовидной железы [5].

R. Fuchs и соавт. (2020 г.) провели ретроспективное одноцентровое исследование для изучения частоты диагностирования аутоиммунных заболеваний у пациентов с акромегалией. Среди 85 больных выявлены следующие заболевания: полиартрит ($n=3$; 2 – ревматоидный, 1 – неуточненный), ССД ($n=2$), гигантоклеточный артериит ($n=2$), анкилозирующий спондилит с увеитом ($n=1$), лимфома, ассоциированная со слизистой оболочкой лимфоидной ткани ($n=1$), неврит зрительного нерва ($n=1$). У 20 пациентов с акромегалией проведен скрининг аутоантител, из них у 7 выявлены положительные АНА [4].

В другом исследовании среди 20 пациентов поражение суставов при акромегалии не было связано с наличием аутоиммунной этиологии, однако значимо более часто, чем в группе здорового контроля ($n=20$), встречались такие капилляроскопические изменения, как увеличение размеров капилляров, кровоизлияния и патологическая извитость [6].

Трудности ведения пациентов с акромегалической артропатией могут быть связаны с неправильной постановкой диагноза и ведением таких пациентов как больных РЗ, особенно в отсутствии поставленного диагноза акромегалии. Так, в литературе описан КС интерпретации жалоб на СБ и головную боль как ревматоидного артрита (РА) с назначением терапии гидроксихлорохином и преднизолоном на протяжении 4 лет [7]. В последующем, в связи с уточнением характерных жалоб на изменение внешности, верифицирован диагноз акромегалии, а после проведения трансназальной аденомэктомии суставная симптоматика значительно улучшилась. Основные трудности постановки диагноза были связаны, как и в нашем случае, с изначальным выявлением позитивности по РФ. Кроме того, авторы описывают, помимо СБ, наличие припухлости пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов, что открывает вопрос о возможном сосуществовании РА и акромегалической артропатии у данного пациента. Дополнительные исследования, позволяющие уточнить наличие ИВРЗ суставов (антитела к цитруллинированным белкам, магнитно-резонансная томография кистей), не проведены, что, вероятно, обусловлено хронологическими причинами (КС опубликован в 2005 г.).

R. Сао и соавт. (2023 г.) описали КС 50-летней пациентки, поступившей в стационар с жалобами на боль в проксимальном межфаланговом суставе правой кисти и левом коленном суставе продолжительностью более года. По данным лабораторного исследования отмечалось повышение скорости оседания эритроцитов до 54 мм/ч (0–20). Тесты на АНА, РФ, С-реактивный белок, антистрептолизин О и антитела к антициклическому цитруллинированному пептиду были отрицательными. Учитывая наличие характерных изменений во внешности, заподозрена акромегалия. В ходе лабораторно-инструментальных исследований диагноз подтвержден. Проведено оперативное лечение, после которого пациентка отметила значительное уменьшение боли в суставах [8].

В еще одном исследовании изучения наличия ИВРЗ у 45 пациентов с акромегалией, среди которых боль в периферических суставах отмечена у 74%, а боль в позвоночнике – у 47%, выявлены следующие РЗ: у 1 – серопозитивный РА, у 2 – ревматическая полимиалгия, у 1 – палиндромный ревматизм [9].

В другом исследовании среди 40 пациентов с акромегалией, получавших аналоги соматостатина, акромегалическая артропатия выявлена у 62,5% пациентов, а болезнь Форестье – у 15%. Диагноз ИВРЗ установлен лишь у 3 больных (по одному пациенту с РА, анкилозирующим спондилитом и недифференцированным заболеванием СТ), однако согласно лабораторным данным у 4 человек выявлено наличие антинуклеарного фактора (у 3 – с нуклеоларным типом свечения, у 1 – с гомогенным), а позитивность по РФ встречалась у 4 пациентов, в то время как антитела к циклическому цитруллинированному пептиду обнаружены у 1 пациента [10]. Таким образом, изучение распространенности ИВРЗ у пациентов с акромегалией представлено исследованиями с небольшими выборками, соответственно, необходимо дальнейшее изучение.

Приведенные исследования подтверждают, что у некоторых пациентов артропатия может быть как ведущим симптомом акромегалии, так и проявлением РЗ, например, как в представленном нами случае.

Диагностированный клинически врачом-ревматологом ФР в описанном случае характеризуется преходящими эпизодами вазоспазма пальцев кистей под действием холодной температуры или эмоционального стресса. Акромегалия может привести к сосудистым проблемам, включая ФР, из-за увеличения объема мягких тканей и изменений микроциркуляторного кровотока. ФР проявляется классическими последовательными симптомами, такими как побеление (побеление) – посинение (цианотичность) – покраснение кожи пальцев и/или стоп.

При акромегалии ФР встречается примерно в 1/3 случаев [11]. Капилляроскопия ногтевого ложа играет главную роль в дифференциальной диагностике, т.к. позволяет обнаружить структурные изменения в капиллярах, которые свойственны системным заболеваниям СТ, в частности ССД.

В исследованиях с использованием капилляроскопии продемонстрировано уменьшение длины и количества капилляров у пациентов в активной фазе акромегалии, а также увеличение числа извитых капилляров по сравнению с больными в ремиссии и группой контроля. Приведенные изменения коррелируют с активностью заболевания, являются частично обратимыми, присутствуют у больных диабетом, а также без него [12].

Данные об эволюции ФР после аденомэктомии при акромегалии в современной литературе отсутствуют. Следует отметить, что ФР является частым симптомом смешанного заболевания СТ и, в отличие от ССД, не всегда сопровождается

ется морфологическими изменениями в сосудах микроциркулярного русла, выявляемыми при капилляроскопии.

Заключение

Таким образом, в представленном КС подчеркивается важность дифференциальной диагностики суставного синдрома при акромегалии на начальном этапе, поскольку выявление ИВРЗ предусматривает совершенно иную тактику, способствующую улучшению самочувствия больного и купированию болевого синдрома. Особое внимание следует уделить пациентам, у которых сохраняются боли в суставах после достижения лабораторной ремиссии акромегалии. В связи с этим необходимо не только проводить дифференциальную диагностику акромегалической артропатии и ревматологических заболеваний, но и обеспечивать мультидисциплинарное наблюдение, в частности ревматологом и эндокринологом.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: М.А. Перепелова – сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста; Л.К. Дзеранова – сбор и анализ данных, внесение в рукопись важной правки; Т.С. Паневин – сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста; Е.Г. Пржиляковская – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение рукописи для публика-

ции; Е.А. Пигарова – написание текста, внесение в рукопись важной правки; Е.А. Трошина – проверка критически важного интеллектуального содержания, одобрение финальной версии рукописи; Е.Г. Зоткин – написание текста, внесение в рукопись важной правки.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the work: M.A. Perepelova – data collection, analysis and interpretation, writing the text; L.K. Dzeranova – data collection and analysis, making an important edit to the manuscript; T.S. Panevin – data collection, analysis and interpretation, writing the text; E.G. Przhilyakovskaya – concept and design development, final approval of the manuscript for publication; E.A. Pigarova – writing the text, making an important edit to the manuscript; E.A. Troshina – checking critical intellectual content, approval of the final version of the manuscript; E.G. Zotkin – writing the text, making an important edit to the manuscript.

Источники финансирования. Исследование проведено в рамках гранта Российского научного фонда №23-75-01151 «Генетические и молекулярные маркеры неблагоприятного течения артропатий у пациентов с акромегалией».

Funding source. The study was conducted within the framework of the grant of the Russian Science Foundation №23-75-01151 “Genetic and molecular markers of the unfavorable course of arthropathies in patients with acromegaly”.

Информированное согласие на публикацию. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АНА – антинуклеарные антитела
ИВРЗ – иммуновоспалительное ревматическое заболевание
ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1
КС – клинический случай
РА – ревматоидный артрит
РЗ – ревматическое заболевание

РФ – ревматоидный фактор
СБ – суставная боль
ССД – системная склеродермия
СТ – соединительная ткань
СТГ – соматотропный гормон
ФР – феномен Рейно

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Crisafulli S, Luxi N, Sultana J, et al. Global epidemiology of acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(2):251-63. DOI:10.1530/EJE-21-0216
- Kasuki L, Antunes X, Lamback EB, Gadelha MR. Acromegaly: Update on Management and Long-Term Morbidities. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020;49(3):475-86. DOI:10.1016/j.ecl.2020.05.007
- Wassenaar MJ, 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):357-65. DOI:10.1530/EJE-08-0845
- Fuchs PS, Lötscher J, Berkemeier CM, et al. Co-Occurrence of ANCA-Associated Vasculitis and Sjögren's Syndrome in a Patient with Acromegaly: A Case Report and Retrospective Single-Center Review of Acromegaly Patients. *Front Immunol.* 2020;11:613130. DOI:10.3389/fimmu.2020.613130
- Manavela M, Vigovich C, Danilowicz K, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with acromegaly. *Pituitary.* 2015;18(6):912-5. DOI:10.1007/s11102-015-0670-5
- Prencipe N, Scarati M, Manetta T, 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):1661-7. DOI:10.1007/s40618-020-01268-8
- Nachtigall LB. Acromegaly diagnosed in a young woman presenting with headache and arthritis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2(10):582-7. DOI:10.1038/ncpendmet0301
- Cao R, Zhang D, Xing H, et al. Acromegaly with joint pain as an initial symptom: A case report. *Int J Rheum Dis.* 2023;26(6):1129-33. DOI:10.1111/j.1475-185X.14572
- Podgorski M, Robinson B, Weissberger A, et al. Articular manifestations of acromegaly. *Aust N Z J Med.* 1988;18(1):28-35. DOI:10.1111/j.1445-5994.1988.tb02236.x
- Örük G, Tarhan F, Argın M, Özmen M. Is every joint symptom related to acromegaly? *Endocrine.* 2013;43(2):404-11. DOI:10.1007/s12020-012-9770-4
- Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, et al. Pituitary tumours: acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(5):555-74. DOI:10.1016/j.beem.2009.05.010
- Schiavon F, Maffei P, Martini C, et al. Morphologic study of microcirculation in acromegaly by capillaroscopy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(9):3151-5. DOI:10.1210/jcem.84.9.5952

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.02.2024

Особенности течения беременности у пациентки с сахарным диабетом 1-го типа после проведения сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы

М.И. Евлоева[✉], Д.Ю. Савицкая, А.С. Северина, М.Ш. Шамхалова, Н.П. Трубицына, М.В. Шестакова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы является лучшим способом восстановления нормогликемии и почечной функции у пациенток с сахарным диабетом 1-го типа и терминальной стадией хронической болезни почек. Беременные женщины после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы представляют собой группу высокого риска нежелательных явлений / потери со стороны как плода, так и трансплантатов. Указанные риски значительно снижаются при планировании беременности, регулярном наблюдении за состоянием женщины и плода со своевременной коррекцией иммуносупрессивной терапии, поддержании целевых показателей артериального давления и гликемии, выборе оптимальных сроков и метода родоразрешения. Представленный клинический случай демонстрирует необходимость комплексного мультидисциплинарного подхода к ведению беременности и родоразрешения с минимизацией потенциальных рисков для матери и ребенка.

Ключевые слова: сахарный диабет, сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек, беременность

Для цитирования: Евлоева М.И., Савицкая Д.Ю., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Трубицына Н.П., Шестакова М.В. Особенности течения беременности у пациентки с сахарным диабетом 1-го типа после проведения сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы. Терапевтический архив. 2024;96(10):972–977. DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202883

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Features of pregnancy after simultaneous pancreas-kidney transplantation in patient with type 1 diabetes mellitus. Case report

Madina I. Yevloyeva[✉], Darya U. Savitskaya, Anastasia S. Severina, Minara S. Shamkhalova, Natalia P. Trubitsyna, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

Simultaneous pancreas and kidney transplantation the best way to restore normoglycemia and renal function in patients with type 1 diabetes mellitus and terminal chronic kidney disease. Pregnant patients after simultaneous pancreas and kidney transplantation are a high-risk group for adverse events/loss of both fetal and grafts. These risks are significantly reduced with pregnancy planning, regular monitoring of the woman and fetus with timely correction of immunosuppressive therapy, maintenance of target blood pressure and glycemia, selection of optimal timing and method of delivery. The presented clinical case demonstrates the need for an comprehensive multidisciplinary approach to the management of pregnancy and delivery with minimization of potential risks for mother and child.

Keywords: diabetes mellitus, simultaneous pancreas-kidney transplantation, diabetic nephropathy, chronic kidney disease, pregnancy

For citation: Yevloyeva MI, Savitskaya DU, Severina AS, Shamkhalova MS, Trubitsyna NP, Shestakova MV. Features of pregnancy after simultaneous pancreas-kidney transplantation in patient with type 1 diabetes mellitus. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(10):972–977. DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202883

Актуальность

По данным Федерального регистра сахарного диабета (СД), в Российской Федерации на 1 января 2023 г. численность пациентов с СД составила 4,9 млн, среди которых

5,58% (277 тыс.) больных СД 1-го типа (СД 1) [1]. Мировые эксперты прогнозируют увеличение числа больных СД 1 в ближайшие годы [2]. Особое внимание уделяется СД 1 в связи с длительным течением заболевания у пациентов

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Евлоева Мадина Иссаевна – аспирант отд-ния диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации. E-mail: madevis_6@mail.ru

Савицкая Дарья Юрьевна – ординатор

Северина Анастасия Сергеевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации

Шамхалова Минара Шамхаловна – д-р мед. наук, зав. отд-нием диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации

Трубицына Наталья Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Института диабета

[✉]Madina I. Yevloyeva. E-mail: madevis_6@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6009-9872

Darya U. Savitskaya. ORCID: 0000-0003-0986-7666

Anastasia S. Severina. ORCID: 0000-0002-0296-4933

Minara S. Shamkhalova. ORCID: 0000-0002-3433-0142

Natalia P. Trubitsyna. ORCID: 0000-0003-3838-8285

Marina V. Shestakova. ORCID: 0000-0002-5057-127X

молодого трудоспособного возраста, развитием поздних микро- и макрососудистых диабетических осложнений, инвалидизирующих и необратимо снижающих качество и продолжительность жизни [2].

Диабетическая нефропатия с развитием хронической болезни почек (ХБП), в частности до терминальной стадии (тХБП), занимает 3-е место среди прочих поздних осложнений СД 1, составляя до 20–30% [1]. Пациентам с тХБП требуется проведение заместительной почечной терапии (ЗПТ) программным гемодиализом (ПГД) или перитонеальным диализом (ПД), изолированной трансплантации почки (ИТП) или сочетанной ТП и поджелудочной железы (СТПиПЖ). СТПиПЖ является самым оптимальным способом восстановления нормогликемии, функции почек и, соответственно, фертильности у женщин с СД 1 и тХБП в долгосрочной перспективе, поскольку бесплодие при тХБП во многом обусловлено функциональными нарушениями гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы под влиянием уремии [3].

В настоящее время существует крайне ограниченное количество литературных данных по ведению беременных после СТПиПЖ в силу редкости наступления беременности в данной малочисленной когорте [4], хотя они находятся в группе риска потери не только плода, но и трансплантатов во время беременности или после родов. По данным исследования К. Bramham и соавт. (2010 г.) [5], среди 43 женщин после СТПиПЖ по поводу тХБП на фоне СД 1 у большинства сохранялась нормогликемия на протяжении всей беременности. У 8 (18,6%) пациенток произошла потеря трансплантата в течение 2 лет после родов, в частности у 3 женщин – донорской почки, у 3 – ПЖ, у 2 – обоих трансплантатов. При анализе функции трансплантатов на протяжении беременности показано, что более высокий уровень креатинина и эпизоды отторжения почки во время беременности были ассоциированы с большим риском потери трансплантатов в послеродовом периоде. При последующем наблюдении в течение $6,4 \pm 3,8$ года у 29 (67%) женщин отмечалась нормальная функция обоих трансплантатов, тогда как остальные имели различную степень дисфункции [5].

Преждевременные роды встречаются более чем в 70% беременностей у пациенток после ИТП или СТПиПЖ [6].

Несомненно, важными факторами успешной беременности являются коррекция иммуносупрессивной терапии (ИСТ) на этапе планирования и последующая оценка ее эффективности со своевременной коррекцией для поддержания нормальной функции трансплантатов и минимизации тератогенного воздействия на плод [4].

Цель исследования – описать клинический случай успешной беременности у пациентки с СД 1 после СТПиПЖ.

Описание случая

Пациентка П., 34 года. СД 1 диагностирован в 1997 г. (в возрасте 8 лет, длительность заболевания – 25 лет), сразу инициирована инсулинотерапия. В анамнезе имеются неоднократные эпизоды гипогликемических ком. Стойкая компенсация углеводного обмена (УО) не достигалась на всем протяжении заболевания.

Ключевыми причинами развития почечной патологии у пациентки стали хронический пиелонефрит и протеинурия с раннего возраста (с 4 лет). С 2012 г. отмечалось постепенное нарастание уровня креатинина с достижением 600 мкмоль/л в 2018 г., несмотря на инициированную в 2013 г. нефропротективную терапию блокаторами рецептора ангиотензина II (БРА-II).

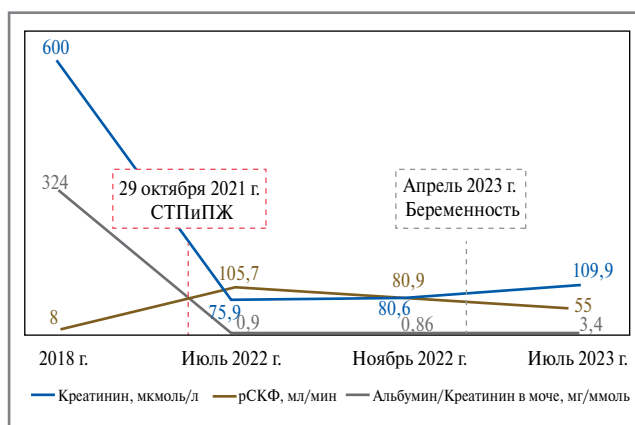


Рис. 1. Показатели почечной функции до и после СТП.

Примечание. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Fig. 1. Markers kidney function before and after simultaneous kidney and pancreas transplantation.

В 2018 г. в плановом порядке начата ЗПТ ПГД через сформированную артериовенозную фистулу.

29 октября 2021 г. пациентке проведена одномоментная сочетанная аллотрансплантация трупной почки по поводу терминальной стадии диабетической нефропатии и панкреатодуоденального комплекса с немедленной функцией обоих трансплантатов, инициирована стандартная трехкомпонентная ИСТ.

У пациентки с 2013 г. артериальное давление (АД) повышалось до 140/80–90 мм рт. ст. Нормализация показателей достигалась за счет приема периндоприла, моксонидина, бисопролола, однако после начала ЗПТ во время сеансов ПГД отмечалось повышение АД до 200/90 мм рт. ст., что потребовало интенсификации антигипертензивной терапии с положительным эффектом. После СТПиПЖ терапия отменена.

С 2018 г. повышался уровень паратиреоидного гормона (ПТГ), снижался уровень гемоглобина, в связи с чем проводилось лечение альфакальциолом 0,25 мг, препаратами железа и стимуляторами эритропоэза. После СТПиПЖ отмечался регресс вторичного гиперпаратиреоза и анемии, терапия отменена.

На момент начала ЗПТ гемодиализом диагностирована пролиферативная стадия диабетической ретинопатии. В анамнезе имеются неоднократные сеансы лазерной коагуляции сетчатки обоих глаз, введение в 2017 г. антител к фактору роста эндотелия сосудов. В течение длительного времени у больной сохранялись дистальная и автономная (кардиоваскулярная) формы диабетической нейропатии.

На этапе планирования беременности в соответствии с клиническими рекомендациями с учетом репродуктивных планов пациентки через год после СТПиПЖ нефрологом проведена коррекция ИСТ с заменой микрофеноловой кислоты (МФК) на азатиоприн 50 мг/сут, который женщина получает до настоящего времени вместе с такролимусом 7 мг/сут и метилпреднизолоном 4 мг/сут. Гиполипидемическая терапия статинами отменена.

В июле 2023 г. пациентка госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» на 16–17-й неделе беременности для обследования и коррекции терапии. На момент госпитализации подтверждена удовлетворительная



Рис. 2. Показатели непрерывного мониторинга гликемии.

Fig. 2. Results of flash-monitoring of the patient's glycemia.

функция почечного трансплантата, которая соответствует IIIa стадии ХБП, А2 – микроальбуминурии (креатинин – 109,9 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по формуле Реберга–Тареева – 55 мл/мин, альбумин/креатинин в моче – 3,4 мг/ммоль). Динамика показателей представлена на **рис. 1**.

По данным непрерывного мониторингирования глюкозы (**рис. 2**) показатели гликемии, выявленные в период госпитализации, во время беременности достигали уровня, соответствующего гестационному СД. Принимая во внимание недостаточную эффективность диетотерапии, была рекомендована терапия инсулином пролонгированного действия гларгин, от инъекций которого пациентка отказалась. Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) – 5,6%, С-пептид – 2,49 нг/мл, что свидетельствует о сохранности внутрисекреторной активности бета-клеток (**рис. 3**).

При анализе осложнений ХБП отмечалась положительная динамика показателей минерально-костного обмена (ПТГ – 33,29 пг/мл, кальций, скорректированный на альбумин, – 2,20 ммоль/л, фосфор – 1,27 ммоль/л), уровень гемоглобина соответствовал анемии легкой степени тяжести (гемоглобин – 103 г/л, насыщение трансферрина железом – 31,38%), в связи с чем пациентке рекомендованы препараты железа (**рис. 4**).

Относительно артериальной гипертензии (АГ) после СТППЖ и до беременности показатели АД стабилизировались в пределах целевых значений без терапии, однако в I триместре беременности пациентку экстренно госпитализировали в эндокринологический стационар с жалобами на эпизоды повышения АД до 160/90 мм рт. ст. В отделении подобрана антигипертензивная терапия метилдопой, на фоне чего показатели АД стабилизировались преимущественно в пределах целевых значений.

У женщины к моменту госпитализации отмечалось стабильное состояние микрососудистых изменений на глазном дне, которые не требовали проведения лазерной коагуляции сетчатки и других активных лечебных мероприятий. Диабетическая нейропатия также без динамики.

Из кардиоваскулярных осложнений у пациентки диагностирован нестенозирующий атеросклероз внечерепных отделов брахиоцефальных артерий (максимальный стеноз общей и внутренней сонных артерий слева – до 35%), артерий нижних конечностей (максимальный двусторонний стеноз берцовых артерий – до 50%).

На 34-й неделе беременности пациентка госпитализирована в нефрологический стационар ввиду повышения уровня креатинина до 175 мкмоль/л. На фоне коррекции

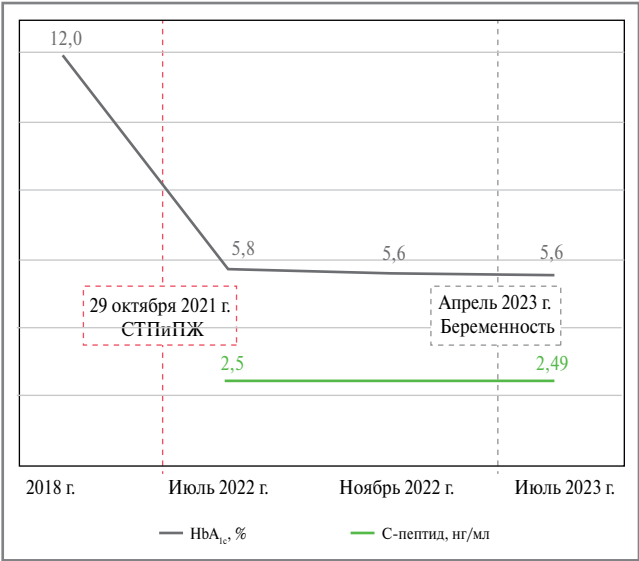


Рис. 3. Динамика показателей уровней HbA_{1c} и С-пептида до и после СТППЖ.

Fig. 3. Dynamics of glycosylated hemoglobin and C-peptide levels before and after simultaneous kidney and pancreas transplantation.

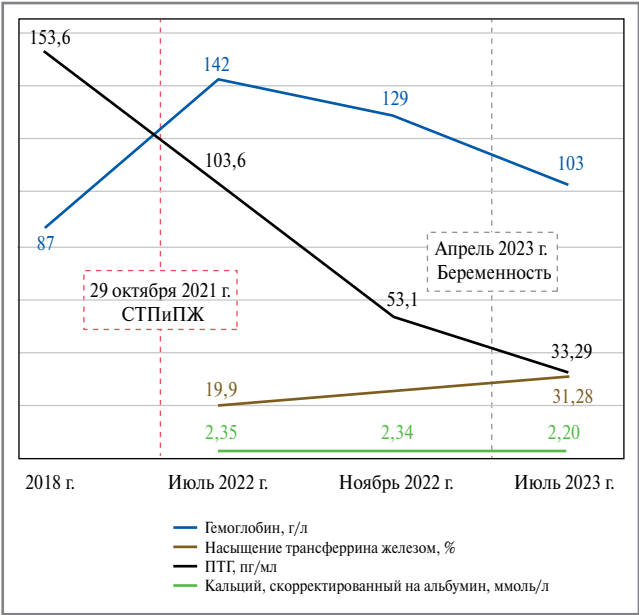


Рис. 4. Динамика показателей, отражающих состояние осложнений ХБП (фосфорно-кальциевого обмена, анемии) до и после СТППЖ.

Fig. 4. Dynamics of chronic kidney disease-related complications (mineral bone disorders, anemia) before and after simultaneous kidney and pancreas transplantation.

терапии совместно с трансплантологом, за счет редукции дозы такролимуса, удалось достичь снижения креатинина до 140 мкмоль/л, показатели гликемии находились на уровне околоцелевых значений на фоне диетотерапии.

При плановой госпитализации в родильный дом на 38-й неделе беременности выполнено кесарево сече-

ние (КС). Масса тела ребенка при рождении – 3320 г, рост – 52 см, оценка по шкале Апгар – 8/8 баллов, без патологии. В послеродовом периоде показатели креатинина, мочевины, глюкозы крови матери и ребенка соответствовали нормальным значениям.

Обсуждение

Беременность даже у здоровых женщин сопряжена с высокими рисками материнской смертности, а у пациенток после СТПИПЖ, получающих многокомпонентную ИСТ, эти риски возрастают в разы.

Представленный клинический случай ярко демонстрирует прямую связь между успешным исходом беременности пациентки после СТПИПЖ и тщательным планированием и ведением беременности.

В соответствии с клиническими рекомендациями оптимально начинать планировать беременность не ранее чем через год после трансплантации. Такие ограничения связаны с рисками потери трансплантатов в течение первого года на фоне подбора адекватной ИСТ и летального исхода у реципиента. Первый год после СТПИПЖ в целом сопряжен с более высокими рисками как для трансплантатов, так и для реципиентов. Так, М. Ji и соавт. (2022 г.) [7] в крупном ретроспективном исследовании пациентов после СТПИПЖ ($n=10383$) и ИТП ($n=12626$) описали раннюю (до 3 мес после трансплантации) потерю функции донорской ПЖ у 5,3% ($n=551$) в группе с сохранной почечной функцией, у остальных 94,7% отмечалась удовлетворительная функция обоих трансплантатов. А. Barlow и соавт. (2017 г.) [8] обнаружили лучшую выживаемость реципиентов с функционирующим трансплантатом ПЖ через 3 мес после трансплантации в когорте пациентов Великобритании 2001–2014 гг. М.Ш. Хубутия и соавт. (2013 г.) [9] получили данные о выживаемости донорской ПЖ в течение года после СТПИПЖ у 82,5%, а выживаемость реципиента в течение первого года составила 90%.

При планировании беременности у таких женщин необходимо оценивать множество лабораторных показателей, учитывать особенности фармакокинетики и фармакодинамики получаемых лекарственных препаратов, в частности иммуносупрессоров, вероятность их тератогенного воздействия на плод, сопутствующую патологию. Такие пациентки нуждаются в наблюдении многопрофильной команды специалистов: трансплантологов, эндокринологов, нефрологов, кардиологов, урологов, гинекологов, клинических фармакологов.

К. Bramham и соавт. (2010 г.) [5] упомянули данные международного регистра беременности пациенток после трансплантации (TPRI) [10] по встречаемости осложнений во время беременности среди 73 женщин: частота потери плода составила 29%, АГ – 66%, развитие инфекционного процесса встречалось в 48% случаев, преждевременные роды – в 77%, низкая масса тела при рождении – у 62% младенцев. По данным их же более подробного отчета от 2022 г. период с момента проведения СТПИПЖ до беременности среди 103 женщин составил $4,0 \pm 2,9$ года, эпизоды острого отторжения отмечались у 4,8% пациенток, преэклампсия – у 36,8%, лечение АГ проводили у 53,3%, живорождение – у 75,7%, средняя длительность беременности составила $34 \pm 3,3$ нед. На сроке <37 нед родились 74,3% младенцев, средняя масса тела при рождении которых составила 2127 ± 744 г ($p < 0,05$). В качестве метода родоразрешения 70,4% пациенткам выбрано КС. В 2010–2022 гг. произошли значимые изменения в лечении и ведении этой когорты пациенток: усовершенствованы хирургические

методики, расширен ряд иммуносупрессивных препаратов (ИСП), ужесточены критерии отбора доноров, улучшены технологии консервации органов-трансплантатов, что значительно улучшило выживаемость как реципиентов, так и трансплантатов. Однако при сравнении результатов упомянутых исследований разница по частоте встречаемости осложнений значимо не изменилась, что лишь подтверждает необходимость особо тщательного наблюдения за этими пациентками, несмотря на возможности современной медицины.

Ключевым элементом в достижении благоприятного исхода беременности со стороны матери и плода в предупреждении развития жизнеугрожающего состояния – преэклампсии – является нормальная функция почечного трансплантата. Преэклампсия развивается у 34% беременных пациенток после СТПИПЖ [5]. Особенно трудно диагностировать ее у женщин, имеющих изначально нестабильные показатели АД и нарушение почечной функции. Поддержание стабильной функции донорской почки, раннее лечение гипертонии – крайне важные цели для минимизации этих рисков [5]. В наблюдении М. Gonzalez Suarez и соавт. (2020 г.) [11] среди беременных с неудовлетворительной почечной функцией риск острого отторжения трансплантата составил 1,3–9,4%, потеря трансплантата в послеродовом периоде – 5,6–9,2%, особенно у женщин, у которых беременность наступила в первые 2 года посттрансплантационного периода. В качестве возможной причины отторжения в литературе указано снижение концентрации ИСП в крови вместе с увеличением объема циркулирующей крови матери [12]. В описанном клиническом случае мы прослеживаем и повышение креатинина, и нестабильные показатели АД, что удалось купировать редукцией дозы такролимуса и подбором оптимальной дозы антигипертензивного препарата.

К. Bramham и соавт. (2010 г.) [5] оценили показатели УО у беременных после СТПИПЖ: у большинства на протяжении всего периода беременности сохранялась нормогликемия, однако были и те, у которых имелись нарушения УО в рамках гестационного СД, потребовавшие инициации инсулинотерапии и разрешившиеся в послеродовом периоде. Такое развитие событий мы можем наблюдать у нашей пациентки, которая отказалась от инъекции инсулина длительного действия и ограничилась строгим соблюдением диетических рекомендаций.

Инфекция мочевыводящих путей является частым осложнением беременности даже у здоровых пациенток. Беременные женщины после СТПИПЖ имеют более высокие риски развития мочевой инфекции, чем беременные с СД после ИТП, поддерживающие показатели гликемии в пределах целевых [5].

Краеугольным камнем в планировании и ведении приведенной когорты пациенток выступает ИСТ: необходимо найти баланс между коррекцией схемы лечения, не спровоцировав эпизод отторжения трансплантатов, и потенциальным тератогенным эффектом ИСП. Согласно классификации фармакологической безопасности Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США большинство ИСП, применяемых во время беременности, относятся к категории С, в частности глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина (такролимус), и D, например МФК [13]. Получены данные о наличии врожденных пороков у новорожденных (расщепления губы, неба, микроии, гипоплазии ногтей, укорочения пятых пальцев, врожденных пороков сердца), матери которых получали МФК [13].

По результатам исследований, проведенных в 2000–2006 гг., такролимус, циклоспорин и азатиоприн относятся к группе препаратов, не оказывающих воздействия на плод [14–16], что также упомянуто в систематическом обзоре Н. Ле и соавт. (2020 г.) [17], в который включены результаты 102 исследований. Беременность может влиять на систему цитохрома Р450 печени, что приводит к колебаниям уровня такролимуса в сыворотке крови и увеличению потребности в препарате. Из-за риска резкого повышения уровня иммуносупрессии необходимо часто мониторировать концентрацию такролимуса в крови на протяжении всей беременности и в послеродовом периоде, поддерживая минимально оптимальный уровень [18]. Авторы обзора солидарны с рекомендацией отмены МФК на время беременности [17]. На примере нашей пациентки, которой заменили МФК на азатиоприн, можем наблюдать реализацию данного алгоритма коррекции ИСТ.

При выборе метода родоразрешения у рассматриваемой когорты пациенток отдается предпочтение хирургическому способу посредством КС, однако в зарубежной литературе описаны случаи естественных родов при отсутствии противопоказаний [4]. Даже несколько измененная анатомия органов брюшной полости и забрюшинного пространства не стала поводом для оперативных родов при нормальных функциях трансплантатов и благоприятном течении беременности. Хирург-трансплантолог, имеющий опыт работы с пациентами после СТПИПЖ, должен быть доступен в случае планового или экстренного КС [18].

В случае нашей пациентки из-за эпизодов нарушения почечной функции, которые удалось успешно купировать уменьшением дозы такролимуса, хирургами ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» принято решение о проведении КС.

Заключение

Описанный клинический случай наглядно демонстрирует возможность достижения благоприятного исхода беременности у столь уязвимой когорты пациенток. Трудности ведения таких женщин встречаются в течение всей беременности, начиная с этапа планирования и завершая родами. Благодаря тщательному наблюдению многопрофильной командой врачей, своевременной коррекции ИСТ, регулярному мониторингу функции трансплантатов, купированию острых состояний, в том числе эпизодов отторжения донорских органов, строгому соблюдению врачебных рекомендаций больными, возможна успешная реализация репродуктивных планов пациенток после СТПИПЖ.

Несмотря на многочисленные сложности, возникшие при ведении беременности, рассматриваемый случай завершился благополучно как для матери, так и для плода.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Минздрава России (№123021000038-6).

Funding source. The study was conducted as part of the State Assignment of the Ministry of Health of Russia (№123021000038-6)

Информированное согласие на публикацию. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Благодарности. Авторы выражают благодарность врачу – акушеру-гинекологу, заведующему 1-м акушерским физиологическим отделением, кандидату медицинских наук И.В. Мешалкиной и врачу – акушеру-гинекологу А.А. Козловой ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Appreciation. The authors of the article express their gratitude to the obstetrician-gynecologist, head of the 1st obstetric physiological department of the department, Ph.D. I.V. Meshalkina and obstetrician-gynecologist A.A. Kozlova of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
БРА-II – блокаторы рецептора ангиотензина II
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ИСП – иммуносупрессивный препарат
ИСТ – иммуносупрессивная терапия
ИТП – изолированная трансплантация почки
КС – кесарево сечение
МФК – микофеноловая кислота
ПГД – программный гемодиализ

ПД – перитонеальный диализ
ПТГ – паратиреоидный гормон
СД – сахарный диабет
СД 1 – сахарный диабет 1-го типа
СТПИПЖ – сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы
тХБП – терминальная стадия хронической болезни почек
УО – углеводный обмен
ХБП – хроническая болезнь почек

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104–23 [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):104–23 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13035
2. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(10):741–60. DOI:10.1016/S2213-8587(22)00218-2
3. Маркова Т.Н., Косова Е.В., Мищенко Н.К. Нарушения функции гипофиза у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. *Проблемы Эндокринологии*. 2023;69(6):37–46 [Markova TN, Kosova EV, Mishchenko NK. Pituitary disorders in patients with end-stage chronic renal failure. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(6):37–46 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl13212
4. Mohammadi F, McDonald S, Clark E, Jesudason S. Two pregnancies after simultaneous pancreas-kidney transplantation: A case report. *Obstet Med*. 2020;13(2):92–5. DOI:10.1177/1753495X18789584
5. Bramham K, Lightstone L, Taylor J, et al. Pregnancy in pancreas-kidney transplant recipients: report of three cases and review of the literature. *Obstet Med*. 2010;3(2):73–7. DOI:10.1258/om.2009.090028
6. Mohammadi FA, Borg M, Gulyani A, et al. Pregnancy outcomes and impact of pregnancy on graft function in women after kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2017;31(10). DOI:10.1111/ctr.13089
7. Ji M, Wang M, Hu W, et al. Survival After Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation in Type 1 Diabetes: The Critical Role of Early Pancreas Allograft Function. *Transpl Int*. 2022;35:10618. DOI:10.3389/ti.2022.10618
8. Barlow AD, Saeb-Parsy K, Watson CJE. An analysis of the survival outcomes of simultaneous pancreas and kidney transplantation compared to live donor kidney transplantation in patients with type 1 diabetes: a UK Transplant Registry study. *Transpl Int*. 2017;30(9):884–92. DOI:10.1111/tri.12957
9. Хубутия М.Ш., Пинчук А.В., Шмарина Н.В., и др. Сосудистые осложнения после трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013;15(4):31–9 [Khubutia MSh, Pinchuk AV, Shmarina NV, et al. Vascular complications after kidney transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2013;15(4):31–9 (in Russian)]. DOI:10.15825/1995-1191-2013-4-31-39
10. Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl*. 2010;65–85.
11. Gonzalez Suarez ML, Parker AS, Cheungpasitporn W. Pregnancy in Kidney Transplant Recipients. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020;27(6):486–98. DOI:10.1053/j.ackd.2020.06.004
12. Al-Otaibi T, Gheith O, Zahab MA, et al. Successful Pregnancy Outcome in a Recipient with Simultaneous Kidney and Pancreas Transplant Who Underwent Posttransplant Metabolic Surgery. *Exp Clin Transplant*. 2019;17(Suppl. 1):220–2. DOI:10.6002/ect.MESOT2018.P75
13. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, et al. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation*. 2006;82(12):1698–702. DOI:10.1097/01.tp.0000252683.74584.29
14. Kainz A, Harabacz I, Cowrick IS, et al. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation*. 2000;70(12):1718–21. DOI:10.1097/00007890-200012270-00010
15. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation*. 2001;71(8):1051–5. DOI:10.1097/00007890-200104270-00006
16. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):209. DOI:10.1186/ar1957
17. Le HL, Francke MI, Andrews LM, et al. Usage of Tacrolimus and Mycophenolic Acid During Conception, Pregnancy, and Lactation, and Its Implications for Therapeutic Drug Monitoring: A Systematic Critical Review. *Ther Drug Monit*. 2020;42(4):518–31. DOI:10.1097/FTD.0000000000000769
18. Smyth A, Gaffney G, Hickey D, et al. Successful pregnancy after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2011;2011:983592. DOI:10.1155/2011/983592

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.05.2024

Синдром Олгрова в практике эндокринолога: сложности диагностики и особенности лечения

У.В. Буйваленко^{✉1}, А.Р. Левшина², А.К. Еремкина¹, К.А. Комшилова¹, Н.М. Платонова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В клинической практике орфанные заболевания всегда связаны с определенными диагностическими трудностями. Синдром Олгрова (Alacrimia, Achalasia, Adrenal insufficiency – AAAS) – редкое аутосомно-рецессивное мультисистемное заболевание, характеризующееся хронической надпочечниковой недостаточностью (НН), алакримией и ахалазией кардии, получившее название синдрома тройного А (триплета А). Наиболее тяжелыми его проявлениями являются ахалазия кардии и НН, которые часто определяют тяжесть течения заболевания. Большинство имеющихся научных данных по проблеме представлены описанием отдельных клинических случаев, а лечение подбирается индивидуально в соответствии с конкретными проявлениями заболевания. Прогноз в основном зависит от ранней диагностики синдрома. Учитывая редкость и высокую фенотипическую гетерогенность, необходимо повышать информированность врачей различных специальностей по данному синдрому, применять мультидисциплинарный подход. В статье представлен клинический случай пациента 22 лет с синдромом Олгрова с выраженными проявлениями ахалазии кардии, НН, клинически значимыми неврологическими нарушениями.

Ключевые слова: синдром Олгрова, триплет А, четыре А, алакримия, ахалазия, надпочечниковая недостаточность, амиотрофия

Для цитирования: Буйваленко У.В., Левшина А.Р., Еремкина А.К., Комшилова К.А., Платонова Н.М. Синдром Олгрова в практике эндокринолога: сложности диагностики и особенности лечения. Терапевтический архив. 2024;96(10):978–982.

DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202869

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Allgrove syndrome in endocrinology: Difficulties of diagnosis and treatment features. Case report

Uliana V. Buyvalenko^{✉1}, Anna R. Levshina², Anna K. Eremkina¹, Kseniya A. Komshilova¹, Nadezhda M. Platonova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Allgrove syndrome is a rare autosomal recessive disorder characterized by the achalasia, alacrimia, adrenal insufficiency, which gave the additional and more recognizable name of this pathology – “Triple-A syndrome”. The clinical presentation of classical signs and symptoms of the syndrome is dependent on the age of the patient. Ophthalmological abnormalities are usually present at birth, whereas adrenal and gastrointestinal abnormalities are apparent after six months to the first decade of life. Neurological dysfunction from the involvement of central or autonomic nervous systems is also common with Allgrove syndrome observed during the adolescent period. Genetic analysis and detection of the AAAS gene mutation is the main step in the diagnosis of the syndrome. The presented clinical case will demonstrate the difficulties in making a diagnosis, choosing a treatment strategy for a patient with a long history of Allgrove syndrome.

Keywords: Allgrove syndrome, triple-A, quadruple A, alacrimia, achalasia, adrenal insufficiency, amyotrophy

For citation: Buyvalenko UV, Levshina AR, Eremkina AK, Komshilova KA, Platonova NM. Allgrove syndrome in endocrinology: Difficulties of diagnosis and treatment features. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(10):978–982.

DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202869

Актуальность

Синдром Олгрова, или триплет А (Alacrimia, Achalasia, Adrenal insufficiency – AAAS), – редкое мультисистемное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся хронической надпочечниковой недостаточностью (НН),

алакримией, ахалазией кардии [1] и зачастую ассоциирующееся с различными неврологическими расстройствами (НР), амиотрофией. В таких случаях выделяют синдромы 4А и 5А, однако иногда речь идет лишь о синдроме 2А – АА-синдроме, включающем сочетание алакримии с

Информация об авторах / Information about the authors

✉Буйваленко Ульяна Валерьевна – клин. ординатор
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: ulibu@list.ru

Левшина Анна Романовна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Еремкина Анна Константиновна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Комшилова Ксения Андреевна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Платонова Надежда Михайловна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

✉Uliana V. Buyvalenko. E-mail: ulibu@list.ru;
ORCID: 0000-0003-1792-6419

Anna R. Levshina. ORCID: 0000-0002-9315-3801

Anna K. Eremkina. ORCID: 0000-0001-6667-062X

Kseniya A. Komshilova. ORCID: 0000-0002-6624-2374

Nadezhda M. Platonova. ORCID: 0000-0001-6388-1544

ахалазией кардии либо с недостаточностью коры надпочечников [1]. Возникновение заболевания обусловлено мутацией в гене AAAS, который кодирует белок ALADIN [1, 2].

Распространенность рассматриваемой патологии составляет <1/1 000 000. Опубликовано менее 100 случаев с момента первого упоминания в 1978 г., когда J. Allgrove и соавт. [1] описали 2 несвязанные пары sibсов с гипокортицизмом и ахалазией кардии – состоянием, характеризующимся задержкой поступления пищи в желудок и расширением грудного отдела пищевода. У 3 человек также выявлено нарушение слезной продукции, в связи с чем ученые предположили, что комбинация НН, ахалазии и алакримии представляет собой наследственное расстройство [1]. В большинстве описанных случаев синдром Олгрова манифестирует с алакримией, когда родители отмечают отсутствие слез ребенка при плаче. Морфологической основой алакримии является атрофия (гипоплазия) слезных желез. Однако в качестве наиболее частой причины обращения родителей за медицинской помощью выступает дисфагия как результат недостаточной релаксации нижнего сфинктера пищевода и потери его перистальтики [3, 4]. НН регистрируют у 85% пациентов, обычно она развивается в первой декаде жизни, реже – во второй. При этом чаще определяют дефицит глюкокортикоидов, в то время как дефицит минералокортикоидов фиксируют лишь у 15% больных [3–5]. Соответственно, классическую триаду признаков синдрома Олгрова обнаруживают у большинства пациентов – примерно у 2/3, 3 симптома из 3 классических – у 1/3, 1 симптом – менее чем у 10% человек [6, 7].

Разнообразные клинические проявления (КП) синдрома ассоциированы с мутациями в гене AAAS, расположенном на длинном плече хромосомы 12 (12q13.13) вблизи кластера генов кератина типа II (рис. 1) [1, 2, 7, 8]. В его состав входят 16 экзонов. Продукт гена – белок ALADIN, также известный как адракалин, состоит из 547 аминокислот и относится к семейству белков ядерных пор, а именно к белкам с WD-повторами (триптофан-аспарагиновой кислотой) [9–11]. WD-повторы свойственны протеинам, участвующим в регуляции деления и дифференцировке эукариотных клеток, транскрипции генов, модификации мРНК, трансмембранной передаче сигналов, слиянии мембранных везикул [12]. Дефекты ALADIN приводят к нарушению ядерного импорта белков репарации ДНК (апраксина и ДНК-лигазы I) и тяжелой цепи ферритина (FTN1), участвующих в ядерной защите от окислительного стресса [13, 14]. Возникающая в результате гиперчувствительность к окислительному стрессу может объяснить постепенное прогрессирование симптомов тройного А [15]. В последующем неполноценность структуры продукта экспрессии гена AAAS приводит к тяжелым нарушениям практически всех жизненно важных процессов в ядродержащей клетке, а именно в клетках надпочечников, органов желудочно-кишечного тракта, гипофизе и мозжечке, где приведенный ген имеет повышенную экспрессию [15]. Мутации в гене AAAS объясняют 90% случаев тройного А, а остальные случаи могут быть частично объяснены изменениями в 2 новых генах – *GMPPA* и *TRAPPC11*, которые вызывают «тройной А-подобный» синдром без НН [10, 16].

Кроме классической триады симптомов синдром Олгрова у многих больных сопровождается прогрессирующими дегенеративными и когнитивными НР, включающими пирамидный синдром, двигательные и чувствительные периферические нейропатии, вегетативные нарушения, бульбарные расстройства, атрофию зрительного нерва и атаксию [17, 18]. В литературе описаны случаи пареза неба,

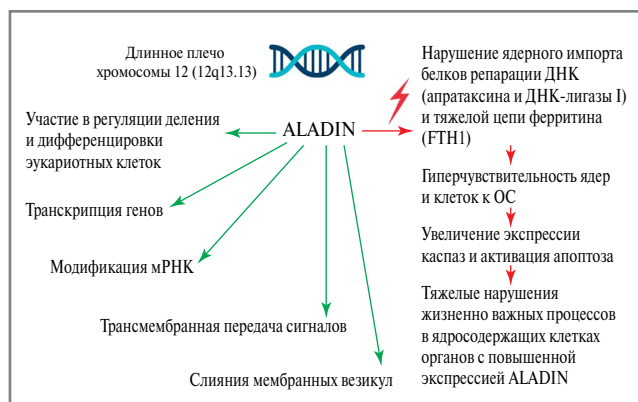


Рис. 1. Схема проявлений мутации в гене AAAS (12q13), который кодирует белок ALADIN.

Fig. 1. Scheme of mutation manifestations in the AAAS gene (12q13), which encodes the ALADIN protein.

что является следствием дегенерации центральных нейронов [17, 18]. НР чаще возникают на поздних этапах заболевания и носят прогрессирующий характер, являясь главным КП у взрослых с синдромом Олгрова [19–21]. В настоящее время проведено недостаточное число исследований, посвященных неврологическим нарушениям в детском возрасте, ранняя диагностика и лечение которых позволяют улучшить клиническое течение и прогноз заболевания [21]. Описаны и более редкие КП синдрома Олгрова, такие как микроцефалия, гнусавая речь, подошвенный и ладонный гиперкератоз, низкая минеральная плотность (МП) костной ткани и остеопороз, сколиоз, низкий рост и ксеростомия, синдром удлинённого интервала Q–T, дислипидемия IIb типа [9].

Описание клинического случая

Пациент С., 22 года, 1999 года рождения, обратился в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на выраженную мышечную слабость (МС), постоянную усталость, эпизоды снижения артериального давления (АД) до 70/40 мм рт. ст., невозможность набора массы тела (МТ), затруднения при проглатывании твердой пищи.

Из анамнеза известно, что ребенок родился в срок. При рождении МТ составила 3010 г, рост – 52 см. Диагностированы гипоксическое поражение центральной нервной системы (НС), гидроцефальный синдром. В первый год жизни обращались к офтальмологу по поводу отсутствия слез, патологии не выявлено, рекомендовано динамическое наблюдение, проба Ширмера не проведена. При введении прикорма у ребенка отмечали частые срыгивания, а также рвоту съеденной пищей (до 40 раз в сутки). В связи с этим мальчик начал отставать в развитии, стремительно терять МТ. В 1 год 3 мес родители впервые заметили нарушения походки (спотыкание при ходьбе), координации движения. В 1 год 8 мес обследован в отделении неврологии раннего возраста. Диагностирован смешанный парез с атактическим синдромом. Назначена неспецифическая терапия.

С 2 до 5 лет многократно госпитализировался в неврологические отделения, устанавливались различные диагнозы, однако проводимое лечение эффекта не принесло. В 5 лет 9 мес в результате рвоты во сне перенес затяжной аспирационный бронхит. В ходе обследования диагностированы рефлюкс-эзофагит, ахалазия пищевода 2-й степени. Выполнены бужирование пищевода, кардиотомия по Геллеру с эзофагофундопликацией. В ту же госпитализацию осмотрен генетиком, у которого не возникли подозрения на генетическую



Рис. 2. Пациент С., 22 года. Синдром Олгрова.
Объективное обследование.

Fig. 2. Patient S., 22 years old Allgrove syndrome. Objective examination.

природу данных нарушений, ввиду чего специфических тестирований не проводили. После оперативного лечения состояние улучшилось, начал набирать МТ, однако через год произошло повторное ухудшение, возобновлены прежние симптомы. С 2008 по 2018 г. родители неоднократно обращались за медицинской помощью, консультировались в учреждениях 4-го уровня, однако значимого эффекта не наступило. В 2019 г. мать после самостоятельного изучения научной литературы заподозрила наличие синдрома Олгрова, после чего мальчику выполнили генетическое исследование и подтвердили мутацию в гене AAAS (p.Ser263Pro, rs121918550).

В апреле 2020 г. (в 21 год) пациента стали беспокоить выраженная МС, эпизоды снижения АД до 80/40 мм рт. ст., повышенная утомляемость. При обследовании диагностирована НН, назначен преднизолон 5 мг утром. На фоне приема препарата состояние не улучшалось, сохранялась склонность к гипотонии (до 70/40 мм рт. ст.), нарастала слабость, в связи с чем увеличена дозировка до 15 мг/сут (10 мг утром, 5 мг вечером), затем назначен гидрокортизон (30 мг утром, 20 мг днем, 10 мг на ночь), инициирована терапия флудрокортизоном 100 мкг, затем – 150 мкг/сут. Результаты обследования от 30 марта 2021 г. на фоне приема терапии: адренокортикотропный гормон – 82,1 пг/мл (выше нормы), кортизол – 406 нмоль/л, аланинаминотрансфераза – 108,32 (выше нормы), в общем анализе мочи обнаружены фосфаты.

В мае 2021 г. впервые госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». При поступлении состояние пациента удовлетворительное, эмоционально лабильный, словоохотливый. Выявлены типичные дисморфические особенности: длинное тонкое лицо, узкие губы, искривленный рот и редкие ресницы, сколиоз (рис. 2). При осмотре стоматолога обнаружены зубные аномалии: кариес, пародонтоз, преждевременная потеря зубов, гиподонтия и дефект эмали – проявления ксеростомии как дополнительного признака

синдрома Олгрова. При осмотре офтальмолога диагностированы точечный кератит (вероятно, осложнение алакримии), оптическая нейропатия, ангиопатия сетчатки.

Рост – 176 см, МТ – 42 кг, индекс МТ – 13,6 кг/м², АД – 70/40 мм. рт. ст. В ходе госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» подтверждена хроническая НН (кортизол утром в плазме крови составил 257,4 нмоль/л), по данным компьютерной томографии надпочечников с контрастным усилением выявлены признаки гипоплазии обоих надпочечников. Принимая во внимание сохраняющуюся тенденцию к гипотонии (60/40 мм рт. ст.) на фоне приема гидрокортизона 60 мг, жалобы пациента на слабость при обычной физической нагрузке, вялость, заподозрена низкая усвояемость таблетированных форм препаратов. В течение стационарного пребывания проводили внутривенное введение глюкокортикостероидов, однако значимое улучшение не наступило, сохранялись слабость и тенденция к снижению АД. Проведена коррекция медикаментозной терапии, уменьшена дозировка гидрокортизона до 30 мг/сут (15 мг – в 7:00–8:00, 10 мг – в 12:00, 5 мг – в 17:00), больной вновь переведен на таблетированные формы гидрокортизона, тенденция к гипотонии сохранялась. Вероятно, жалобы обусловлены астеническим синдромом, дефицитом МТ и мото-сенсорной нейропатией. На фоне привычного питьевого и солевого режима выявлено повышение уровня ренина до 103 МЕ/л, что косвенно свидетельствовало о минералокортикоидной недостаточности. Однако учитывая целевые показатели электролитов, отсутствие жалоб на «тягу к соленому», а также отеков, дозировка флудрокортизона оставлена прежней – 0,1 мг.

По результатам проведенной рентгеноденситометрии выявлено снижение МП кости в radius total до -2,1 SD по S-критерию, МП кости, L₁–L_{IV} = 0,5 SD, femur neck = -0,9 SD, femur total = -0,1 SD, radius 33% = -1,5 SD, radius total = -2,1 SD по S-критерию. Данных, свидетельствующих о нарушении минерального обмена, не получено (паратиреоидный гормон, альбумин-скорректированный кальций и фосфор находились в пределах референсного диапазона). По поводу повышенной тревожности, психоэмоциональной лабильности дополнительно консультирован психотерапевтом. Диагностировано тревожно-обсессивное расстройство, протекающее с депрессивными, соматовегетативными, астеническими проявлениями, инициировано лечение.

Принимая во внимание ахалазию пищевода, проведена рентгенография с барием, выявлены признаки ахалазии пищевода 1-й степени. По данным эзофагогастродуоденоскопии обнаружены признаки хронического эрозивного рефлюкс-эзофagита, нейрогенной аэрофагии. При осмотре лор-врачом установлена дисфония голосовых связок. Направлен в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского», однако в оперативном лечении указанных изменений отказано по причине проходимости пищевода и экстремально низкой МТ (индекс МТ = 13,6 кг/м²).

Обсуждение

При ведении пациентов с тяжелой системной патологией необходимо рассматривать организм больного как единое целое и учитывать прогноз всех возможных осложнений. В представленном клиническом случае классические симптомы синдрома Олгрова (алакримия, ахалазия, НН, НР) присутствовали у больного с раннего возраста, однако их неверная трактовка не позволила поставить диагноз в более ранние сроки.

Классический симптом алакримии (гипоалакримии) наблюдали у пациента с рождения, однако пробу Ширмера не

проводили. По косвенным признакам (аномалии развития зубов с детского возраста) также можно было заподозрить ксеростомию, что является дополнительным признаком заболевания. Ахалазию кардии, развившуюся в детском возрасте, рассматривали как отдельную патологию. К особенностям данного пациента относили недостаточность рефлексорного расслабления нижнего пищеводного сфинктера и отсутствие рефлексорного раскрытия кардии при глотании [22–27]. Из существующих видов лечения ахалазии кардии наиболее эффективными признаны баллонная кардиодилатация, эндоскопическое интрамуральное введение ботулинического токсина, кардиомиотомия по Геллеру в различных модификациях [22–27], что и проведено больному. Консервативное лечение блокаторами кальциевых каналов и нитратов при рассматриваемой патологии не привело к статистически значимым результатам, поскольку при незначительном расслаблении нижнего пищеводного сфинктера отмечены выраженные побочные эффекты, такие как гипертензия, «нитратная» головная боль, аритмии [22–24]. Основным рекомендованным оперативным вмешательством для предупреждения рефлюкса является эзофагокардиомиотомия с неполной фундопликацией, которая согласно данным некоторых исследований по эффективности превосходит другие оперативные методики, но в связи с необходимостью наркоза и из-за травматизации тканей применяется только при неэффективности или невозможности проведения малоинвазивных методик [22–27].

Третий признак триплета А – НН, который обычно возникает позже других проявлений, в частности в первой декаде жизни, подростковом периоде, редко – во взрослом возрасте [28, 29]. Данная патология развивается вследствие резистентности надпочечников к адренокортикотропному гормону, что приводит к очень высоким его уровням и низким уровням кортизола в сыворотке крови [28, 29]. Классическими проявлениями изолированной глюкокортикоидной недостаточности являются слабость, усталость, боли в животе, а также прогрессирующая гиперпигментация и эпизоды гипогликемии [30]. У пациента наблюдали все указанные признаки за исключением гиперпигментации. К другим характерным симптомам относят выраженную МС и быструю физическую утомляемость. В литературе описаны случаи минералокортикоидной недостаточности (у 15% больных), следовательно, назначение минералокортикоидов при неукротимой рвоте и потере МТ, связанных в большинстве случаев именно с ахалазией кардии, будет ошибочным [30]. Наиболее опасными состояниями при недостаточности коры надпочечников считаются неконтролируемая гипогликемия и низкие показатели АД. Следует отметить, что крайне высокая вариабельность КП синдрома Оллгрова делает диагностику данного состояния серьезной проблемой для рядового врача-клинициста, в связи с чем наиболее важным диагностическим методом выступает генетический анализ. При анализе ранее опубликованных клинических разборов пациентов, страдающих синдромом Оллгрова, отмечается высокая распространенность неврологических патологий, которые, однако, в большинстве случаев манифестируют во взрослом возрасте. Разнообразные неврологические проявления, включающие дисфункцию как центральной, так и периферической НС (особенно автономной), которые невозможно трактовать в рамках определенной неврологической патологии, позволяют заподозрить синдром Оллгрова. Наиболее часто отмечается недостаточность вегетативной НС, что клинически проявляется постуральной гипотензией, аритмиями, отрицательной реакцией зрачка на свет, нестабильностью потоотделения, дисфункцией в половой сфере. Часто наблюдается судорожный син-

дром, однако стоит отметить, что припадки могут не только иметь эпилептогенное происхождение, но и быть следствием гипогликемии на фоне недостаточности кортизола [10, 31]. Таким образом, тяжесть состояния приведенного пациента связана с выраженными КП ахалазии кардии и НН, что в целом соответствует данным литературы. Необходимо как можно раньше компенсировать проявления приведенных симптомов с целью улучшения качества жизни и дальнейшего прогноза больного.

Заключение

Орфанные генетические синдромы встречаются крайне редко, что затрудняет их диагностику и лечение. Несмотря на это каждому из практикующих врачей следует помнить об их существовании и по возможности рекомендовать генетическое тестирование при подозрении на их наличие. Описанный клинический случай больного с синдромом Оллгрова демонстрирует необходимость междисциплинарного подхода. Несмотря на многочисленные проявления заболевания они рассматривались как отдельные нарушения, поэтому лечение не было эффективным. При ведении пациентов с тяжелыми орфанными заболеваниями важно придавать значение каждому симптому, т.к. шанс своевременно заподозрить редкое генетическое заболевание повышается, соответственно, шансы на достижение компенсации увеличиваются.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

Funding source. The article was prepared on the basis of the results obtained during the implementation of the Agreement on the provision of a grant in the form of subsidies from the federal budget for state support for the creation and development of world-class scientific centers performing research and development on the priorities of scientific and technological development dated April 20, 2022 No. 075-15-2022-310.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АД – артериальное давление
 КП – клиническое проявление
 МП – минеральная плотность
 МС – мышечная слабость

МТ – масса тела
 НН – надпочечниковая недостаточность
 НР – неврологическое расстройство
 НС – нервная система

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, Macaulay JC. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet*. 1978;1(8077):1284-6. DOI:10.1016/S0140-6736(78)91268-0
- Gazarian M, Cowell CT, Bonney M, Grigor WG. The "4A" syndrome: adrenocortical insufficiency associated with achalasia, alacrima, autonomic and other neurological abnormalities. *Eur J Pediatr*. 1995;154(1):18-23. DOI:10.1007/BF01972967
- Ates F, Vaezi MF. The Pathogenesis and Management of Achalasia: Current Status and Future Directions. *Gut Liver*. 2015;9(4):449-63. DOI:10.5009/gnl14446
- Phillip M, Hershkovitz E, Schulman H. Adrenal insufficiency after achalasia in the triple-A syndrome. *Clin Pediatr (Phila)*. 1996;35(2):99-100. DOI:10.1177/000992289603500208
- Milenković T, Koehler K, Krumbholz M, et al. Three siblings with triple A syndrome with a novel frameshift mutation in the AAAS gene and a review of 17 independent patients with the frequent p.Ser263Pro mutation. *Eur J Pediatr*. 2008;167(9):1049-55. DOI:10.1007/s00431-007-0640-7
- Collares CV, Antunes-Rodrigues J, Moreira AC, et al. Heterogeneity in the molecular basis of ACTH resistance syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(1):61-8. DOI:10.1530/EJE-08-0079
- Kallabi F, Belghuith N, Aloulou H, et al. Clinical and Genetic Characterization of 26 Tunisian Patients with Allgrove Syndrome. *Arch Med Res*. 2016;47(2):105-10. DOI:10.1016/j.arcmed.2016.04.004
- Milenkovic T, Zdravkovic D, Savic N, et al. Triple A syndrome: 32 years experience of a single centre (1977–2008). *Eur J Pediatr*. 2010;169(11):1323-8. DOI:10.1007/s00431-010-1222-7
- Dumic M, Barišić N, Kusec V, et al. Long-term clinical follow-up and molecular genetic findings in eight patients with triple A syndrome. *Eur J Pediatr*. 2012;171(10):1453-9. DOI:10.1007/s00431-012-1745-1
- Handschug K, Sperling S, Yoon SJ, et al. Triple A syndrome is caused by mutations in AAAS, a new WD-repeat protein gene. *Hum Mol Genet*. 2001;10(3):283-90. DOI:10.1093/hmg/10.3.283
- Tullio-Pelet A, Salomon R, Hadj-Rabia S, et al. Mutant WD-repeat protein in triple-A syndrome. *Nat Genet*. 2000;26(3):332-5. DOI:10.1038/81642
- Cronshaw JM, Krutchinsky AN, Zhang W, et al. Proteomic analysis of the mammalian nuclear pore complex. *J Cell Biol*. 2002;158(5):915-27. DOI:10.1083/jcb.200206106
- Grigorieva G, Shestakov S. Transformation in the cyanobacterium *Synechocystis* sp. 6803. *FEMS Microbiol Lett*. 1982;13:367-70.
- Hirano M, Furiya Y, Asai H, et al. ALADIN482S causes selective failure of nuclear protein import and hypersensitivity to oxidative stress in triple A syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(7):2298-303. DOI:10.1073/pnas.0505598103
- Storr HL, Kind B, Parfitt DA, et al. Deficiency of ferritin heavy-chain nuclear import in triple A syndrome implies nuclear oxidative damage as the primary disease mechanism. *Mol Endocrinol*. 2009;23(12):2086-94. DOI:10.1210/me.2009-0056
- Koehler K, Malik M, Mahmood S, et al. Mutations in GMPPA cause a glycosylation disorder characterized by intellectual disability and autonomic dysfunction. *Am J Hum Genet*. 2013;93(4):727-34. DOI:10.1016/j.ajhg.2013.08.002
- Koehler K, Milev MP, Prematilake K, et al. A novel TRAPPC11 mutation in two Turkish families associated with cerebral atrophy, global retardation, scoliosis, achalasia and alacrima. *J Med Genet*. 2017;54(3):176-85. DOI:10.1136/jmedgenet-2016-104108
- Vallet AE, Verschueren A, Petiot P, et al. Neurological features in adult Triple-A (Allgrove) syndrome. *J Neurol*. 2012;259(1):39-46. DOI:10.1007/s00415-011-6115-9
- Sanyal D, Bhattacharjee S. A case of late-onset allgrove syndrome presenting with predominant autonomic dysfunction. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013;16(2):266-8. DOI:10.4103/0972-2327.112494
- Sarathi V, Shah NS. Triple-A syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2010;685:1-8. DOI:10.1007/978-1-4419-6448-9_1
- Houlden H, Smith S, De Carvalho M, et al. Clinical and genetic characterization of families with triple A (Allgrove) syndrome. *Brain*. 2002;125(Pt. 12):2681-90. DOI:10.1093/brain/awf270
- Федоров Е.Д., Иноуе Х., Селезнев Д.Е., и др. Пероральная эндоскопическая миотомия при ахалазии кардии: методика и непосредственные результаты первых вмешательств. *Медицинский совет*. 2015;(13):130-2 [Fedorov ED, Inoue H, Seleznev DE, et al. Peroral endoscopic myotomy in achalasia: methodology and immediate results of first intervention. *Medical Council*. 2015;(13):130-2 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2015-13-130-132
- Barbieri LA, Hassan C, Rosati R, et al. Systematic review and meta-analysis: Efficacy and safety of POEM for achalasia. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(4):325-34. DOI:10.1177/2050640615581732
- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Годжелло Э.А., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ахалазии кардии и кардиоспазма. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):36-54 [Ivashkin VT, Truhmanov AS, Godzhello EA, et al. Diagnostics and treatment of cardiac achalasia and cardiospasm: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):36-54 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-4-36-54
- Hallal C, Kielling CO, Nunes DL, et al. Diagnosis, misdiagnosis, and associated diseases of achalasia in children and adolescents: a twelve-year single center experience. *Pediatr Surg Int*. 2012;28(12):1211-7. DOI:10.1007/s00383-012-3214-3
- Andrews CN, Anvari M, Dobranowski J. Laparoscopic Heller's myotomy or botulinum toxin injection for management of esophageal achalasia. Patient choice and treatment outcomes. *Surg Endosc*. 1999;13(8):742-6. DOI:10.1007/s004649901090
- Maher JW. Thoracoscopic esophagomyotomy for achalasia. *Surg Clin North Am*. 2000;80(5):1501-10. DOI:10.1016/S0039-6109(05)70241-3
- Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. Надпочечниковая недостаточность. В кн.: Трошина Е.А. Сборник методических рекомендаций (в помощь практическому врачу). Тверь: Триада, 2017 [Iukina Mlu, Troshina EA, Platonova NM, Bel'tseovich DG. Nadpochechnikovaia nedostatochnost'. In: Troshina EA. Sbornik metodicheskikh rekomendatsii (v pomoshch' prakticheskomu vrachu). Tver': Triada, 2017 (in Russian)].
- Литвицкий П.Ф. Патология эндокринной системы. Этиология и патогенез эндокринопатий: нарушения функций надпочечников. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(5):63-73 [Litvitskiy PF. Pathocrinia. Etiology and pathogenesis: adrenal abnormalities. *Current Pediatrics*. 2011;10(5):63-73 (in Russian)].
- Евсютина Ю.В., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Ахалазия кардии: современные представления об этиологии, патогенезе, клинической картине и диагностике. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;(6):4-12 [Yevsyutina YuV, Storonova OA, Trukhmanov AS, Ivashkin VT. Cardiac achalasia: modern concepts on etiology, pathogenesis, clinical presentation and diagnostics. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;(6):4-12 (in Russian)].
- Sheikh MM, Bittar K. Allgrove Syndrome. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.07.2022

Интервальное голодание.

Часть 2. Эффективность и безопасность*

М.В. Алташина¹, Е.В. Иванникова^{✉2}, Е.А. Трошина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Вопрос эффективных способов лечения ожирения у лиц разного возраста неизбежно затрагивает диетологические принципы. В настоящее время определенный интерес представляет интервальное голодание. Существует несколько вариантов интервального голодания, общая черта которых – периодические временные перерывы в приеме пищи. В обзоре проведена оценка результатов исследований эффективности подобного ограничительного рациона у пациентов с различными патологиями.

Ключевые слова: интервальное голодание, ожирение, жировая ткань, дислипидемия, инсулинорезистентность, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Алташина М.В., Иванникова Е.В., Трошина Е.А. Интервальное голодание. Часть 2. Эффективность и безопасность. Терапевтический архив. 2024;96(10):984–991. DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202884

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Intermittent fasting: Effectiveness and safety. A review

Marina V. Altashina¹, Ekaterina V. Ivannikova^{✉2}, Ekaterina A. Troshina¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The question of effective ways to treat obesity in people of different ages inevitably affects nutritional principles. Currently, intermittent fasting is of particular interest. There are several variants of intermittent fasting, the common feature of which is periodic temporary breaks in food intake. This review assessed the results of studies on the effectiveness of such a restrictive diet in patients with various pathologies.

Keywords: intermittent fasting, obesity, adipose tissue, dyslipidemia, insulin resistance, diabetes mellitus, cardiovascular diseases

For citation: Altashina MV, Ivannikova EV, Troshina EA. Intermittent fasting: Effectiveness and safety. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(10):984–991. DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202884

Введение

Ожирение представляет собой серьезную проблему для здравоохранения, потому что ассоциировано с рядом патологий, в частности с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), когнитивными дисфункциями и патологией опорно-двигательного аппарата. Потеря массы тела (МТ) снижает риск развития данных заболеваний [1], а также увеличивает продолжительность жизни (ПЖ) [2]. Учитывая стойкое увеличение числа лиц с ожирением на протяжении последних десятилетий, а также неутешительные прогнозы на ближайшее будущее, т.к., согласно данным атласа ожирения за 2023 г.,

через 7 лет каждая пятая женщина и каждый седьмой мужчина будут иметь индекс МТ (ИМТ) >30 кг/м² [3], поиск новых эффективных способов похудения как никогда актуален.

Общепринятая стратегия снижения МТ базируется на изменении образа жизни, в том числе и на коррекции основного рациона. В большинстве исследований в качестве модели питания часто рекомендуется ограничение калорийности (ОК), к которому относится и интервальное голодание (ИГ) [4]. Наиболее популярными формами ИГ являются:

- голодание через день (ГЧД);
- периодическое ОК (ПОК);
- ограниченный по времени прием пищи (ОВПП).

Информация об авторах / Information about the authors

✉Иванникова Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. возрастных метаболических и эндокринных нарушений ОСП Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач-эндокринолог, диетолог. E-mail: doc.ivannikova@gmail.com

Алташина Марина Викторовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. Центра – дир. Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

✉Ekaterina V. Ivannikova. E-mail: doc.ivannikova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2764-1049

Marina V. Altashina. ORCID: 0000-0001-5557-6742

Ekaterina A. Troshina. ORCID: 0000-0002-8520-8702

*Часть 1 данной статьи опубликована ранее. См.: Алташина М.В., Иванникова Е.В., Трошина Е.А. Интервальное голодание: эндокринные аспекты. Терапевтический архив. 2022;94(10):1179–84. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201906.

Однако вопрос эффективности и безопасности ИГ, а также оптимальной длительности его применения остается открытым, несмотря на большое количество работ, посвященных его изучению.

Влияние ИГ на риски ССЗ

Данных об эффектах применения ИГ на сердечно-сосудистую систему человека недостаточно. Предполагают, что ежедневное ОК может снизить кардиометаболический риск независимо от степени снижения МТ [5].

При длительном соблюдении ИГ формируется характерное изменение обмена веществ, так называемое переключение метаболических часов (МЧ), которое возникает примерно через 12–36 ч от начала периода голодания [6]. Подобное изменение зависит от имеющегося запаса гликогена в печени, состава предшествующего приема пищи и количества энергии, затрачиваемой человеком во время голодания. По сути, переключение МЧ означает, что организм с гликогенолизом, являющегося основным источником энергии в стандартных условиях, переходит на липолиз. Согласно некоторым исследованиям, возможно, именно за счет данной перестройки на фоне ГЧД отмечается уменьшение факторов риска развития ССЗ: снижение уровней общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой и очень низкой плотности [7]. Вероятно, изменения в липидном профиле происходят за счет усиления окисления жирных кислот (ЖК) и продукции аполипопротеина А при одновременном снижении синтеза аполипопротеина В, триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности в печени [8].

Кроме того, есть данные об увеличении размера частиц липопротеинов низкой плотности, что, по мнению некоторых авторов, также можно отнести к профилактическим мерам сердечно-сосудистых катастроф. Повышение уровня липопротеинов высокой плотности отмечено лишь в двух исследованиях, тогда как остальных изменений в их концентрации не выявлено [9].

Помимо положительных изменений липидного профиля ИГ может оказывать и другие кардиопротективные эффекты, например снижение артериального давления и частоты встречаемости нарушений ритма сердца.

Предполагается, что снижение артериального давления на фоне ИГ может быть связано с активацией парасимпатической системы, обусловленной повышением активности холинергических нейронов ствола головного мозга (ГМ). Механизмы влияния ИГ на сердечный ритм в настоящее время изучены недостаточно. Известно, что одним из частых регистрируемых нарушений ритма при ожирении является фибрилляция предсердий. В опытах на тучных мышках с ожирением применение ГЧД в течение 5 нед приводило к снижению частоты встречаемости фибрилляции предсердий, а также уменьшало выраженность ремоделирования предсердий, дилатацию левого предсердия, гипертрофию миокарда и фиброз, причем данные наблюдения регистрировались независимо от объема потери МТ.

Интересны результаты исследования, в котором продемонстрировано еще одно защитное свойство применения ИГ – повышение синтеза белка SIRT3 как *in vivo*, так и *in vitro*, который обладает кардиопротективным действием [10]. SIRT3 относится к сиртуинам, представляющим собой класс сигнальных белков, участвующих в регуляции метаболизма. Отмечена тесная связь между определенными аллелями SIRT3 и ПЖ [11].

Приведенные результаты исследований позволяют предположить потенциальные кардиозащитные эффекты ИГ. Безусловно, необходимы более масштабные исследова-

ния, в том числе и в отсроченном периоде, для понимания развития возможных побочных эффектов (ПЭ).

ИГ и окислительный стресс

Доказано, что постоянное ОК снижает выраженность окислительного стресса (ОС) за счет уменьшения выработки активных форм кислорода (АФК) в митохондриях и повышения эндогенной антиоксидантной активности. Все это подавляет окислительное повреждение клеточных белков, липидов и нуклеиновых кислот [12]. Кроме того, β -гидроксисубутират (β -ОНВ), концентрация которого возрастает в результате активации липолиза, связывается с внеклеточными рецепторами и ингибирует гистоновые деацетилазы класса I, что может дополнительно повышать устойчивость к ОС [13]. Возможно, что сиртуины благодаря своей способности изменять клеточный метаболизм оказывают защитный эффект в ответ на повреждающее действие окисления. Однако встречаются ли подобные изменения при ИГ в настоящее время, остается не ясным. Эксперименты на животных показывают неоднозначные результаты [14].

В исследовании с участием 8-месячных мышей с высоким риском лимфомы на фоне ГЧД отмечено снижение частоты развития опухоли: 0% против 33% в группе контроля, а также по данным гистологии уменьшалось образование АФК в митохондриях селезенки на фоне возрастающей активности антиоксидантной супероксиддисмутазы [15]. При наличии ожирения, инсулинорезистентности (ИР) и СД 2 у мышей, получавших рацион с высоким содержанием жиров, ИГ способствует восстановлению функции аутофагии [16]. Считается, что аутофагия – это процесс повторного использования питательных веществ, благодаря которому формируется определенная защита от ОС. Оказывает ли ИГ подобное влияние у людей, не известно.

F. Cerqueira и соавт. (2017 г.), напротив, сообщили об усилении ОС у крыс после 32-недельного курса ГЧД. У животных ухудшились показатели углеводного обмена (УО), в частности выявлены нарушенная толерантность к глюкозе, снижение уровня адипонектина, увеличение нитрования инсулиновых рецепторов и высвобождение АФК в мышцах [17]. Возможно, что в отличие от долгосрочного ОК длительное соблюдение ГЧД может быть связано с ухудшением чувствительности к инсулину (ЧИ) и активацией ОС.

Интересное предположение выдвинули В. Chausse и соавт. (2015 г.), согласно которому эффекты ИГ на организм зависят от возраста старта его соблюдения и вида ткани. Так, после месяца ГЧД у 8-недельных крыс биомаркеры окислительного повреждения были увеличены в печени и ГМ, но при этом уменьшились в сердечной мышце [18].

Анализ немногочисленных результатов исследований позволяет предположить потенциальный антиоксидантный эффект ИГ в первую очередь за счет влияния на митохондрии, однако ответ в разных тканях противоречивый.

ИГ и воспаление

Данные о влиянии ИГ на воспалительные процессы у людей представлены незначительно. На фоне ИГ в результате переключения МЧ в крови наблюдается увеличение концентрации свободных ЖК (СЖК), в исходе метаболизма освобожденных липидов, которые сначала в процессе β -окисления превращаются в ацетилкофермент А на промежуточной стадии, переходя далее в кетоны – β -ОНВ и ацетоацетат, которые могут оказывать противоположное влияние на воспаление [19]. Предположительно насыщенные СЖК обладают противовоспалительным действием за счет активации макрофагов и стимуляции высвобождения

эйкозаноидов [20], в то время как β -ОНВ оказывают прямой противовоспалительный эффект.

М. Stockman и соавт. (2018 г.) в течение 2 мес наблюдали 10 пациентов с ожирением и астмой на фоне ГЧД. За это время МТ испытуемых снизилась в среднем на 8% от исходной, а максимальная скорость выдоха и показатели качества жизни (КЖ) увеличились. Кроме того, отмечено значительное снижение маркеров воспаления, таких как фактор некроза опухоли α и церамиды, а также карбонил белка и 8-изопростана, являющихся признаками ОС [15].

Интерес представляет и стимулирующий эффект ИГ на синтез адипонектина, который проявляет как антиатеросклеротическое, так и противовоспалительное действие. Данное свойство осуществляется за счет ингибирования адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам. Адипонектин также блокирует высвобождение молекулы 1 адгезии сосудистых клеток (VCAM-1), молекулы 1 адгезии эндотелиальных лейкоцитов (ELAM-1) и молекулы внутриклеточной адгезии 1 (ICAM-1) на сосудах эндотелиальных клетках с общим результатом снижения локального и системного воспаления [21].

Различные варианты ИГ приводят к снижению уровня воспалительного медиатора С-реактивного белка и интерлейкина-6, в связи с чем предполагают, что ИГ может способствовать уменьшению выраженности метаболического синдрома (МС) за счет модуляции воспалительных реакций. На фоне снижения уровней фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6 отмечаются увеличение активности липопроотеидлипазы и уменьшение жировой МТ [22].

Противовоспалительный эффект ИГ основан, вероятно, на уникальном переключении МЧ, что влияет как на синтез воспалительных маркеров, так и на липолиз в целом.

ИГ и инсулинорезистентность

Значительный объем научных данных, полученных на животных моделях, свидетельствует о том, что ИГ повышает ЧИ. При голодании или физических упражнениях в течение длительного периода времени во многих органах и системах, в первую очередь в печени, сердечно-сосудистой и костной, наблюдается усиление окисления ЖК и катаболизма аминокислот. ИГ индуцирует экспрессию генов, которые включают накопление липидов (например, *PPAR2* и *Fsp27*) и окисление жиров (*MCPT1*), тем самым ускоряя липогенез во время неограниченной фазы ИГ и ускоряя липолиз во время периода голодания [23]. Вместе с тем активно возрастают абсорбция и окисление глюкозы. В различных исследованиях доказано, что ИГ приводит к снижению уровня лептина и увеличению адипонектина, тем самым способствуя уменьшению ИР [24].

Кроме того, на фоне снижения потребления энергии, например при ИГ, наблюдаются стойкое снижение выработки инсулина и повышение уровня аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы, что, вероятно, улучшает ЧИ и, соответственно, способствует снижению уровня глюкозы в крови [25].

Интересное исследование, посвященное влиянию ИГ на ЧИ, проведено Е. Sutton и соавт. (2018 г.) [26]. Цель работы состояла в том, чтобы проверить, имеет ли ИГ преимущество перед ОК. В ходе 5-недельного исследования 130 мужчин с предиабетом разделили на 2 группы: 1-я группа придерживалась ОВПП (6-часового дневного периода приема пищи с ужином до 15:00), тогда как 2-я группа, контрольная, принимала пищу в течение 12 ч. Первичными конечными точками стали результаты перорального глюкозотолерантного теста, постприандиальный уровень инсулина и ЧИ, вто-

ричными – сердечно-сосудистые факторы риска, маркеры воспаления и показатели ОС. Согласно полученным данным соблюдение ОВПП не влияло на уровень глюкозы у испытуемых. Однако у них значимо изменился синтез инсулина: натощак ($p=0,05$), через 60 и 90 мин после приема 75 г глюкозы ($p\leq 0,01$). Снижение среднего и пикового уровня инсулина составило 26 ± 9 мЕд/л ($p=0,01$) и 35 ± 13 мЕд/л ($p=0,01$) соответственно. Положительная динамика отмечена и в таких показателях реактивности β -клеток и резистентности к инсулину, как увеличение инсулиногенного индекса, маркера реактивности β -клеток ($p=0,05$), снижение резистентности к инсулину по данным перорального глюкозотолерантного теста ($p=0,005$). Авторы сделали вывод о том, что за незначительный период соблюдения ОВПП уровень глюкозы не изменился, однако снижение концентрации, улучшение ЧИ и реактивности β -клеток могут быть выгодными преимуществами ИГ. В других клинических исследованиях (КИ) получены аналогичные результаты.

В ходе своей работы S. Carter и соавт. (2018 г.) сравнили эффекты ИГ и гипокалорийной диеты на гликемический контроль у пациентов с СД 2 [27]. Исследование проводили в течение 52 нед. В нем приняли участие 137 человек с ожирением и СД 2, средний возраст которых составил 61 год, средний исходный уровень гликированного гемоглобина – 7,3%. Участников рандомизировали на 2 группы: ИГ 5:2 (500–600 ккал/день в течение 2 дней в неделю и обычное питание через день) и потребление 1200–1500 ккал/сут. По окончании в обеих группах зарегистрировано снижение уровня гликированного гемоглобина на 0,3%, однако в 1-й группе на фоне ИГ отмечено более стойкое снижение МТ – в среднем на 6,8 кг. Данные о биоимпедансометрии авторами не предоставлены.

Как уже упоминалось ранее, применение ИГ также активирует гены *SIRT1* и *SIRT3*. Доказано, что *SIRT1* может участвовать в предотвращении развития МС и СД 2 за счет изменения функциональной активности инсулина.

Несмотря на подобные положительные выводы различных исследований, существуют данные о связи длительного голодания и развития в его исходе острого стеатоза печени и усиления ИР [28]. У лиц с нормальным ИМТ, которые голодали 72 и 120 ч, отмечено повышение уровня внутримышечных липидов. У здоровых мужчин 60-часовое голодание также приводило к повышению внутримышечных липидов, росту ИР и девятикратному увеличению СЖК. Высокие концентрации СЖК в течение длительного времени в сочетании с МС и ИР оказывают липотоксический эффект, что приводит к неалкогольному стеатогепатиту. Однако у мышей на фоне ГЧД, напротив, регистрируются метаболические изменения, защищающие от стеатоза [29]. Оказывает ли ИГ аналогичные гепатопротекторные эффекты у людей, не известно.

Влияние ИГ на старение и интеллект

Упомянутое переключение МЧ означает, что кетоны становятся предпочтительным энергетическим топливом и для тканей ГМ во время периода голодания [30]. Кроме того, они регулируют факторы транскрипции (например, CREB или PGC1 α) в нейронах [31]. Наблюдается усиление синтеза мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor – BDNF) в исходе активного обмена избытка β -ОНВ и ацетоацетата из печени в мозг, где они метаболизируются обратно в ацетилкофермент А и редуктазу гидроксиметил-глутарового кофермента А. Активация BDNF связана с усилением митохондриального биогенеза, синаптической пластичности и устойчивости клеток к стрессу в моделях на

Таблица 1. Эффекты ИГ на работу нервной системы
Table 1. Effects of intermittent fasting (IF) on the nervous system

Авторы	Заболевание	Дизайн исследования	Выводы
A. Mindikoglu и соавт. США, 2020 г. [41]	Здоровые добровольцы	n=14 (средний возраст – 32 года). Голодали от рассвета до заката более 14 ч ежедневно на протяжении 30 дней. Эффекты оценивали в течение последующих 12 нед	ИГ повышает уровень белков (в том числе белка циркадных часов NR1D1), защищающих от болезни Альцгеймера и нервно-психических расстройств
T. Ooi и соавт. Малайзия, 2020 г. [42]	Старческая деменция	n=99 старше 60 лет (средний возраст – 68,7±4,6 года). Три группы: рИГ, нИГ и кИГ. Срок наблюдения – 36 мес	В группе рИГ часть больных вернулись к успешному старению без когнитивных нарушений и заболеваний (24,3%) по сравнению с теми, кто был в группах нИГ (14,2%) и кИГ (3,7%)
I. Choi и соавт. США, 2016 г. [43]	РС	n=60 с рецидивирующе-ремиттирующим РС. Две группы: ИГ (7/30 дней), кетогенная диета (6 мес) и контроль. Срок наблюдения – 6 мес	Повышение самооценки по данным опросников для оценки КЖ, связанного со здоровьем (HRQOL), и легкого улучшения теста EDSS – расширенной шкалы оценки инвалидности
F. Cignarella и соавт. Италия, 2018 г. [44]	РС	n=17 с рецидивом РС. Две группы: ИГ и контрольная диета <i>ad libitum</i> . Срок наблюдения – 15 дней	Уменьшение воспаления и усиление защитных изменений МК (обогащение семейств <i>Lactobacillaceae</i> , <i>Bacteroidaceae</i> и <i>Prevotellaceae</i>), усиление антиоксидантных микробных метаболических путей

Примечание. РС – рассеянный склероз, рИГ – регулярное ИГ, нИГ – нерегулярное ИГ, кИГ – контроль ИГ.

животных. Подобные повышенные уровни BDNF во время ИГ также наблюдались у людей [32, 33].

Исследования на животных показывают, что как постоянное ОК пищи, так и ГЧД снижают возрастной дефицит двигательных и когнитивных функций (КФ) предположительно за счет подавления ОС.

Применение ГЧД у мышей снижает уровень глюкозы и инсулина в сыворотке, что также увеличивает сопротивляемость нейронов повреждению, причем даже при стабильной МТ. Подобное влияние на УО приводит к снижению отношения аденозинтрифосфата и аденозинмонофосфата в нейронах мышей, что после нескольких часов голодания активирует аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу и кальмодулин-зависимую протеинкиназу II [34]. Активация нижестоящих транскрипционных факторов (CREB и PGC1α) позволяет им ингибировать различные анаболические процессы, включая рост клеток и биосинтез белка [35], что, в свою очередь, запускает восстановление путем стимуляции аутофагии – процесса, при котором нейроны удаляют дисфункциональные или поврежденные компоненты [34]. Считается, что нейроны способны самостоятельно регулировать синтез белков через сигнальный путь mTOR в ответ на изменения в рационе [36]: при достаточном питании наблюдается активация пути mTOR, тогда как во время периодов голодания активность пути mTOR снижается, что приводит к глобальному ингибированию синтеза белка, улучшению антиоксидантной защиты и рециркуляции дисфункциональных белков путем аутофагии [37]. Соответственно, в сочетании со снижением проявлений ИР, воспалительной реакции [38] ИГ может оказывать косвенное благотворное влияние на мозг.

Примечательно, что комбинация ОК с ИГ удлиняет ПЖ и уменьшает частоту ассоциированных с возрастом заболеваний у грызунов и обезьян. Мыши-самцы, соблюдающие только ГЧД, также показали увеличение ПЖ, однако выраженность изменений была связана с генотипом, возрастом на момент начала ГЧД и степенью снижения МТ [15]. Интересны результаты применения ИГ на 75 мышях, в исходе которого ген долголетия *Klotho* активировался в гиппокам-

пе животных, в отличие от образцов на фоне ОК. Доказано, что сверхэкспрессия гена *Klotho* увеличивает нейрогенез. Авторы предположили, что ИГ на 10% эффективнее воздействует на резервы памяти и КФ, чем ОК [39].

Анализ КИ продемонстрировал, что в настоящее время отсутствуют четкие доказательства положительного краткосрочного влияния ИГ на КФ у здоровых людей. Однако весьма оптимистично выглядят результаты применения ИГ у пациентов с эпилепсией, болезнью Альцгеймера и рассеянным склерозом в отношении симптомов и прогрессирования заболевания [40–44] (табл. 1).

Проведение рандомизированных КИ эффективности применения различных вариаций в разных режимах питания и потреблении определенных питательных веществ могут осветить вопрос долгосрочных последствий ИГ на развитие и прогрессирование заболеваний нервной системы. В настоящее время, несмотря на то что эксперименты *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали многообещающие результаты, малое количество КИ не позволяет экстраполировать данные эффекты на людей.

Микробиом кишечника и ИГ

Микробиом кишечника (МК) предположительно участвует в большом количестве обменных процессов, в том числе в регуляции МТ, и оказывает защитное действие в отношении развития МС. Изменения в составе и функциональном потенциале МК могут либо предотвращать, либо способствовать ожирению, стимулируя всасывание питательных веществ и регулируя метаболизм хозяина [45]. Соответственно, ремоделирование МК становится привлекательной стратегией профилактики и лечения ожирения [46].

Результаты исследований позволяют предположить, что ИГ может быть одним из модуляторов МК (табл. 2) [47–58]. На фоне ИГ по схеме 5:2 у 72 лиц с ожирением отмечены потеря МТ и изменения состава МК, включая увеличение численности *Parabacteroides* spp., *Bacteroides* spp., *Fusicatenibacter* spp. и снижение *Agatobacte* spp., *Clostridium* spp., *Clostridium* Q spp.,

Таблица 2. Эффекты ИГ на МК [49]
Table 2. Effects of IF on intestinal microbiota [49]

Автор	Время и продолжительность ИГ	Число пациентов	Изменения в МК
F. Zeb и соавт. Китай, 2020 г. [50]	16 ч/25 дней	n=80 здоровых мужчин	↑ микробное разнообразие; ↑ обилие <i>Bacteroidetes</i> и <i>Prevotellaceae</i>
Y. Guo и соавт. Китай, 2021 г. [51]	8 ч/12 нед	n=14 с ожирением	Нет существенных изменений в численности МК
J. Su и соавт. Китай, Голландия, 2021 г. [52]	12 ч/12 нед	n=24 с ожирением	↑ в частоте <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Parasutterella</i> и <i>Romboutsia</i>
I. Ali и соавт. Китай, 2021 г. [53]	2-дневный модифицированный период ИГ/8 нед	n=39 с МС	Вызывает значительные изменения в сообществах МК. ↑ производство короткоцепочечных ЖК; ↓ уровень циркулирующих липополисахаридов
M. Khan и соавт. Канада, Пакистан, 2022 г. [54]	R-TRF/4 нед	n=30 здоровых мужчин	↑ микробное разнообразие и ремоделирование состава микробиома. Спровоцировано повышение уровня продуцирующих масляную кислоту <i>Lachnospiraceae</i>
C. Ozkul и соавт. Турция, 2020 г. [55]	R-TRF/4 нед	n=34 здоровых взрослых	↑ α- и β-разнообразие; ↑ обилие <i>Prevotella</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Bacteroidetes</i> и <i>Firmicutes</i>
C. Özkul и соавт. Турция, 2019 г. [56]	16 ч/26 дней	n=45 молодых здоровых взрослых	↑ α-разнообразие; ↑ противовоспалительные бактерии <i>Lactobacillus</i> и <i>Bifidobacterium</i> ; ↓ патогенные бактерии
Z. Xie и соавт. Китай, 2022 г. [57]	R-TRF/29 дней	n=9 здоровых взрослых	↑ микробное богатство. Обогащенные роды, включая <i>Butyrivibrio</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Allobaculum</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Dialister</i> и <i>Erysipelotrichi</i>
Y. Ye и соавт. Китай, 2020 г. [58]	17 ч/29 дней	n=9 здоровых взрослых	↑ обилие представителей здоровой МК (<i>Akkermansiamuciniphila</i> , <i>Faecalibacteriumprausnitzii</i> , <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., группы <i>Bacteroidesfragilis</i> и <i>Enterobacteriaceae</i>)

Примечание. ↑ – увеличение, ↓ – уменьшение, рРНК – рибосомальная РНК, R-TRF – ОВПП в Рамадан.

Coprococcus spp. и *Enterocloster* spp. Помимо изменений таксономического состава выявлено изменение функционального потенциала МК. Результаты показали, что УО, цитратный цикл и пентозофосфатные пути значительно усилились после вмешательства, что, возможно, привело к более высокой конверсии углеводов и увеличению продукции короткоцепочечных ЖК МК.

Возможно, приведенное положительное влияние ИГ на МК наблюдается лишь при исходно нормальном составе флоры. G. Li и соавт. (2017 г.) в своем исследовании на мышах с дисбактериозом не выявили эффектов ИГ на МК по схеме ГЧД, соответственно, можно предположить, что нормальная МК способна усилить положительные эффекты ИГ [59].

Во всех исследованиях использована идентичная схема секвенирования 16s рибосомальной РНК.

Безопасность ИГ

Среди предполагаемых негативных последствий ИГ в литературе часто упоминаются нарушение режима питания и переедание в дни с обычным рационом, а также депрессия. Известно, что компульсивное переедание (КП) распространено среди лиц с ожирением и у тех, кто стремится похудеть. КП часто сопровождается потерей контроля над количеством и качеством съедаемой пищи [15]. Одной из причин развития подобного расстройства пищевого поведения (ПП) могут быть длительные интервалы между приемами пищи.

Влияние ИГ на эмоциональный статус недостаточно изучено, а имеющиеся данные противоречивы. Тем не менее некоторые исследователи полагают, что ИГ может быть причиной депрессии. В исследовании M. Harvie и соавт. (2017 г.)

9 молодых женщин с нормальной МТ, однако со склонностью к перееданию, на фоне соблюдения ПОК на протяжении месяца (с ограничением суточного калоража на 70% в течение 4 дней подряд, а в оставшиеся дни – с потреблением пищи *ad libitum*) отметили значимое ухудшение эмоционального фона, появление повышенной раздражительности и утомляемости, нарушений концентрации, навязчивых мыслей о еде, страха потери контроля и переедания в дни без ограничений [60].

K. Hoddy и соавт. (2015 г.), напротив, обнаружили, что после 8 нед ГЧД у 59 субъектов с ожирением уменьшились симптомы депрессии и реже отмечалось КП ($p<0,01$) [61]. По данным исследования M. Harvie и соавт. (2011 г.), на фоне ПОК отмечались сопоставимое по сравнению с постоянным ОК снижение выраженности симптомов депрессии, а также гнева, усталости и напряжения, повышение бодрости [62]. Возможно, на фоне ИГ улучшаются ПП и эмоциональный фон у лиц с избыточной МТ (ИзбМТ) и ожирением, в отличие от людей с нормальной МТ, которые имеют склонность к перееданию. В связи с этим для лиц с риском любого расстройства ПП, включая КП, необходимы дальнейшие исследования в целях подбора наиболее подходящей модели питания для снижения МТ без нарастания психологического дискомфорта.

В настоящее время испытания на людях, в которых психологические, поведенческие и когнитивные изменения на фоне ИГ сравниваются с аналогичными эффектами ОК, ограничены. Авторы открытого одноцентрового параллельного рандомизированного контролируемого исследования, в которое вошли здоровые женщины с ИзбМТ или

ожирением ($n=46$, средний возраст – 50 лет, ИМТ $32,9 \text{ кг/м}^2$) и без диагностированного расстройства ПП, предположили, что разница между ОК и ИГ в оказываемых эффектах на ПП, настроение, качество сна, КЖ (по данным опросников QOL, оценивающих КЖ) и КФ, отсутствует [63]. Пациентки рандомизированы на 2 группы по снижению МТ (предписано 70% расчетных потребностей в энергии при ОК или ИГ). Оценку состояния проводили после 12-часового ночного голодания в исходном состоянии, на 8-й неделе и дополнительно после 24-часового голодания в группе ИГ только на 8-й неделе. В результате исследования сделан вывод о том, что ИГ приводит к большей потере МТ и жировых отложений, чем ОК ($p<0,001$). Повышение когнитивных способностей обнаружено как в группе ИГ ($p=0,036$), так и в группе ОК ($p=0,006$), однако статистической разницы между ними не обнаружено.

Сформулирован следующий предварительный вывод: ИГ может быть жизнеспособной альтернативой ОК для снижения МТ без отрицательного влияния на ПП, настроение, качество сна, КЖ или КФ у здоровых женщин с ИзбМТ или ожирением при условии краткосрочных протоколов, однако необходимы более масштабные и долгосрочные испытания.

Не менее важен вопрос о том, могут ли периоды значительного ОК при ИГ оказывать какое-либо влияние на функцию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (ГГЯО) у женщин и, соответственно, приводить к изменению продолжительности менструального цикла [64]. В исследовании М. Harvie и соавт. (2017 г.) у женщин с нормальным ИМТ, ПОК (2 последовательных дня в неделю ОК до 70%) в течение 3 дней в середине фолликулярной фазы влияло на динамику выработки лютеинизирующего гормона, но не приводило к нарушению развития фолликула и не изменяло продолжительность менструального цикла [60].

Согласно данным S. Cienfuegos и соавт. (2022 г.), различные режимы ИГ, вероятно, не оказывают никакого влияния на уровни эстрогенов, гонадотропинов и пролактина в крови. ОВПП (до 16.00) у женщин в менопаузе с ожирением способствует снижению МТ, а также уровней андрогенов в крови. Вероятно, аналогичные изменения характерны и для молодых женщин с синдромом поликистозных яичников. У физически активных молодых мужчин без ИзбМТ ОВПП снижает уровни свободного и общего тестостерона (без негативного влияния на мышечную массу и силу), не влияя при этом на глобулин, связывающий половые гормоны [65]. ИГ, по-видимому, не ограничивает физическую активность.

Следовательно, влияние ИГ на функцию ГГЯО среди женщин с ожирением, ИзбМТ и нормальной МТ требует дальнейшего изучения. Вероятно, это будет зависеть от исходной МТ женщины, ее возраста, количества и последовательности дней с ОК.

Вследствие положительных эффектов голодания организм использует ЖК и кетоны в качестве топлива. Как показали исследования, изменение метаболического процесса на тот, который использует для получения энергии ЖК, а не глюкозу, сохраняет мышечную массу и функцию, увеличивая при этом способность выполнять повседневные действия [6].

Аналогичным образом S. Carter и соавт. (2016 г.) сообщили об одинаковом увеличении среднесуточного количества шагов и сопоставимой хорошей приверженности к программе ходьбы средней интенсивности (пять 20–50-минутных сеансов быстрой ходьбы в неделю) среди лиц, соблюдающих ПОК и постоянное ОК [66].

Среди часто упоминаемых в литературе ПЭ стоит отметить развитие эпизодов гипогликемии, головокружения, слабости. В целом гипогликемия представляется наиболее

обременительным ПЭ, особенно при наличии возраст-ассоциированных заболеваний. S. Beshyah и соавт. (2019 г.) провели перекрестное наблюдательное исследование в нескольких странах для оценки риска развития гипогликемических состояний в священный для мусульман месяц Рамадан [67]. Исследование показало, что ИГ за счет снижения калорийности пищи может привести к развитию тяжелой гипогликемии. Данный эффект еще больше усугублял прием сахароснижающих препаратов. Колебания концентрации глюкозы у пожилых были связаны со старческой астенией, что приводило к частым падениям и переломам. Кроме того, ИГ без надлежащего восполнения белкового пула является одной из доказанных причин саркопении и синдрома недостаточности питания, что значительно ухудшает состояние пожилых лиц [68].

Соответственно, имеющиеся данные не позволяют однозначно утверждать о наличии связи ИГ с депрессией, переизданием, нарушением работы ГГЯО и физической активностью.

Заключение

Исследования с участием людей и на животных моделях показывают, что ИГ, вероятно, может быть эффективно при снижении МТ, а также в качестве способа комплексной профилактики ССЗ. Однако применение данной модели питания как метода лечения ожирения сомнительно. В настоящее время недостаточно данных о том, какой именно вариант ИГ сопровождается наибольшей потерей жировой массы. Кроме того, для некоторых лиц подобная модель питания неприемлема из-за длительных голодных промежутков, формирования сильного чувства голода и недостаточного насыщения. Постоянное ОК для рассматриваемой категории пациентов может быть эффективно с точки зрения снижения МТ, но при этом оно более простое, удобное и, вероятно, безопасное, чем ИГ.

На клеточном уровне ИГ, возможно, повышает устойчивость к ОС, уменьшает выраженность воспаления и способствует увеличению ПЖ. Однако в настоящее время большинство результатов получены в экспериментах на животных и, соответственно, носят преимущественно предположительный характер. Таким образом, несмотря на актуальность, вопрос применения ИГ в терапевтических целях до сих пор открыт.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АФК – активная форма кислорода
ГЯО – гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось
ГМ – головной мозг
ГЧД – голодание через день
ЖК – жирные кислоты
ИГ – интервальное голодание
ИзбМТ – избыточная масса тела
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
КЖ – качество жизни
КИ – клиническое исследование
КП – компульсивное переедание
КФ – когнитивная функция
МК – микробиота кишечника
МС – метаболический синдром
МТ – масса тела

МЧ – метаболические часы
ОВПП – ограниченный по времени прием пищи
ОК – ограничение калорийности
ОС – окислительный стресс
ПЖ – продолжительность жизни
ПОК – периодическое ограничение калорийности
ПП – пищевое поведение
ПЭ – побочный эффект
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СЖК – свободные жирные кислоты
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
УО – углеводный обмен
ЧИ – чувствительность к инсулину
BDNF (brain-derived neurotrophic factor) – мозговой нейротрофический фактор
β-ОНВ – β-гидроксibuтират

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kritchevsky SB, Beavers KM, Miller ME, et al. Intentional weight loss and all-cause mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121993. DOI:10.1371/journal.pone.0121993
- Veronese N, Facchini S, Stubbs B, et al. Weight loss is associated with improvements in cognitive function among overweight and obese people: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;72:87-94. DOI:10.1016/j.neubiorev.2016.11.017
- Атлас ожирения за 2023. Режим доступа: https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof_files/World_Obesity_Atlas_2023_Report.pdf. Ссылка активна на 24.05.2023 [Atlas ozhireniia za 2023. Available at: https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof_files/World_Obesity_Atlas_2023_Report.pdf. Accessed: 24.05.2023 (in Russian)].
- Golbidi S, Daiber A, Korac B, et al. Health Benefits of Fasting and Caloric Restriction. *Curr Diab Rep*. 2017;17(12):123. DOI:10.1007/s11892-017-0951-7
- Antoni R, Johnston KL, Collins AL, Robertson MD. Investigation into the acute effects of total and partial energy restriction on postprandial metabolism among overweight/obese participants. *Br J Nutr*. 2016;115(6):951-9. DOI:10.1017/S0007114515005346
- Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, et al. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(2):254-68. DOI:10.1002/oby.22065
- Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutr J*. 2013;12(1):146. DOI:10.1186/1475-2891-12-146
- Vasim I, Majeed CN, DeBoer MD. Intermittent Fasting and Metabolic Health. *Nutrients*. 2022;14(3). DOI:10.3390/nu14030631
- Tinsley GM, La Bounty PM. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutr Rev*. 2015;73(10):661-74. DOI:10.1093/nutrit/nuv041
- Zhang Y, Gao F, Gong H, et al. Intermittent fasting attenuates obesity-related atrial fibrillation via SIRT3-mediated insulin resistance mitigation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2023;1869(4):166638. DOI:10.1016/j.bbadis.2023.166638
- Lagunas-Rangel FA. SIRT7 in the aging process. *Cell Mol Life Sci*. 2022;79(6):297. DOI:10.1007/s00018-022-04342-x
- Lanza IR, Zabielski P, Klaus KA, et al. Chronic caloric restriction preserves mitochondrial function in senescence without increasing mitochondrial biogenesis. *Cell Metab*. 2012;16(6):777-88. DOI:10.1016/j.cmet.2012.11.003
- Newman JC, Verdin E. Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(1):42-52. DOI:10.1016/j.tem.2013.09.002
- Walsh ME, Shi Y, Van Remmen H. The effects of dietary restriction on oxidative stress in rodents. *Free Radic Biol Med*. 2014;66:88-99. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.037
- Stockman MC, Thomas D, Burke J, Apovian CM. Intermittent Fasting: Is the Wait Worth the Weight? *Curr Obes Rep*. 2018;7(2):172-85. DOI:10.1007/s13679-018-0308-9
- Liu H, Javaheri A, Godar RJ, et al. Intermittent fasting preserves beta-cell mass in obesity-induced diabetes via the autophagy-lysosome pathway. *Autophagy*. 2017;13(11):1952-68. DOI:10.1080/15548627.2017.1368596
- Cerqueira FM, Chausse B, Kowaltowski AJ. Intermittent fasting effects on the central nervous system: how hunger modulates brain function. In: Preedy V, Patel VB. Handbook of Famine, Starvation, and Nutrient Deprivation. Cham: Springer, 2017. DOI:10.1007/978-3-319-40007-5_29-1
- Chausse B, Vieira-Lara MA, Sanchez AB, et al. Intermittent fasting results in tissue-specific changes in bioenergetics and redox state. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120413. DOI:10.1371/journal.pone.0120413
- Mattson MP, Moehl K, Ghena N, et al. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(2):63-80. DOI:10.1038/nrn.2017.156
- Thomas D, Apovian C. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue. *Metabolism*. 2017;72:120-43. DOI:10.1016/j.metabol.2017.04.005
- Malinowski B, Zalewska K, Węsierska A., et al. Intermittent Fasting in Cardiovascular Disorders – An Overview. *Nutrients*. 2019;11(3):673. DOI:10.3390/nu11030673
- Parveen S, Alhazmi YA. Impact of Intermittent Fasting on Metabolic Syndrome and Periodontal Disease-A Suggested Preventive Strategy to Reduce the Public Health Burden. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(21). DOI:10.3390/ijerph192114536
- Montagner A, Polizzi A, Fouché E, et al. Liver PPARα is crucial for whole-body fatty acid homeostasis and is protective against NAFLD. *Gut*. 2016;65(7):1202-14. DOI:10.1136/gutjnl-2015-310798
- Cho Y, Hong N, Kim KW, et al. The Effectiveness of Intermittent Fasting to Reduce Body Mass Index and Glucose Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(10). DOI:10.3390/jcm8101645
- Albosta M, Bakke J. Intermittent fasting: is there a role in the treatment of diabetes? A review of the literature and guide for primary care physicians. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2021;7(1):3. DOI:10.1186/s40842-020-00116-1
- Sutton EF, Beyl R, Early KS, et al. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab*. 2018;27(6):1212-21.e3. DOI:10.1016/j.cmet.2018.04.010
- Carter S, Clifton PM, Keogh JB. Effect of Intermittent Compared With Continuous Energy Restricted Diet on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Noninferiority Trial. *JAMA Netw Open*. 2018;1(3):e180756. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2018.0756
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-23. DOI:10.1002/hep.25762
- Li G, Brocker CN, Yan T, et al. Metabolic adaptation to intermittent fasting is independent of peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Mol Metab*. 2018;7:80-9. DOI:10.1016/j.molmet.2017.10.011

30. Puchalska P, Crawford PA. Metabolic and Signaling Roles of Ketone Bodies in Health and Disease. *Annu Rev Nutr.* 2021;41:49-77. DOI:10.1146/annurev-nutr-111120-111518
31. Wilhelmi de Toledo F, Grundler F, Sirtori CR, Ruscica M. Unravelling the health effects of fasting: a long road from obesity treatment to healthy life span increase and improved cognition. *Ann Med.* 2020;52(5):147-61. DOI:10.1080/07853890.2020.1770849
32. Jamshed H, Beyl RA, Della Manna DL, et al. Early Time-Restricted Feeding Improves 24-Hour Glucose Levels and Affects Markers of the Circadian Clock, Aging, and Autophagy in Humans. *Nutrients.* 2019;11(6). DOI:10.3390/nu11061234
33. Seidler K, Barrow M. Intermittent fasting and cognitive performance – Targeting BDNF as potential strategy to optimise brain health. *Front Neuroendocrinol.* 2022;65:100971. DOI:10.1016/j.yfrne.2021.100971
34. Bagherniya M, Butler AE, Barreto GE, Sahebkar A. The effect of fasting or calorie restriction on autophagy induction: A review of the literature. *Ageing Res Rev.* 2018;47:183-97. DOI:10.1016/j.arr.2018.08.004
35. Kong D, Dagon Y, Campbell JN, et al. A Postsynaptic AMPK-p21-Activated Kinase Pathway Drives Fasting-Induced Synaptic Plasticity in AgRP Neurons. *Neuron.* 2016;91(1):25-33. DOI:10.1016/j.neuron.2016.05.025
36. Bjedov I, Rallis C. The Target of Rapamycin Signalling Pathway in Ageing and Lifespan Regulation. *Genes (Basel).* 2020;11(9). DOI:10.3390/genes11091043
37. Gudden J, Arias Vasquez A, Bloemendaal M. The Effects of Intermittent Fasting on Brain and Cognitive Function. *Nutrients.* 2021;13(9). DOI:10.3390/nu13091366
38. Jordan S, Tung N, Casanova-Acebes M, et al. Dietary Intake Regulates the Circulating Inflammatory Monocyte Pool. *Cell.* 2019;178(5):1102-14.e17. DOI:10.1016/j.cell.2019.07.050
39. Dias GP, Murphy T, Stangl D, et al. Intermittent fasting enhances long-term memory consolidation, adult hippocampal neurogenesis, and expression of longevity gene Klotho. *Mol Psychiatry.* 2021;26(11):6365-79. DOI:10.1038/s41380-021-01102-4
40. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev.* 2017;39:46-58. DOI:10.1016/j.arr.2016.10.005
41. Mindikoglu AL, Abdulsada MM, Jain A, et al. Intermittent fasting from dawn to sunset for 30 consecutive days is associated with anticancer proteomic signature and upregulates key regulatory proteins of glucose and lipid metabolism, circadian clock, DNA repair, cytoskeleton remodeling, immune system and cognitive function in healthy subjects. *J Proteomics.* 2020;217:103645. DOI:10.1016/j.jprot.2020.103645
42. Ooi TC, Meramat A, Rajab NF, et al. Intermittent Fasting Enhanced the Cognitive Function in Older Adults with Mild Cognitive Impairment by Inducing Biochemical and Metabolic changes: A 3-Year Progressive Study. *Nutrients.* 2020;12(9). DOI:10.3390/nu12092644
43. Choi IY, Piccio L, Childress P, et al. A Diet Mimicking Fasting Promotes Regeneration and Reduces Autoimmunity and Multiple Sclerosis Symptoms. *Cell Rep.* 2016;15(10):2136-46. DOI:10.1016/j.celrep.2016.05.009
44. Cignarella F, Cantoni C, Ghezzi L, et al. Intermittent Fasting Confers Protection in CNS Autoimmunity by Altering the Gut Microbiota. *Cell Metab.* 2018;27(6):1222-35.e6. DOI:10.1016/j.cmet.2018.05.006
45. Dao MC, Clément K. Gut microbiota and obesity: Concepts relevant to clinical care. *Eur J Intern Med.* 2018;48:18-24. DOI:10.1016/j.ejim.2017.10.005
46. Heiss CN, Olofsson LE. Gut Microbiota-Dependent Modulation of Energy Metabolism. *J Innate Immun.* 2018;10(3):163-71. DOI:10.1159/000481519
47. Hu X, Xia K, Dai M, et al. Intermittent fasting modulates the intestinal microbiota and improves obesity and host energy metabolism. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2023;9(1):19. DOI:10.1038/s41522-023-00386-4
48. Xiangwei H, Kai X, Minhui D, et al. Intermittent fasting modulates the intestinal microbiota and improves obesity and host energy metabolism. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2023;9(1):19. DOI:10.1038/s41522-023-00386-4
49. Zeb F, Osaili T, Obaid RS, et al. Gut Microbiota and Time-Restricted Feeding/Eating: A Targeted Biomarker and Approach in Precision Nutrition. *Nutrients.* 2023;15(2). DOI:10.3390/nu15020259
50. Zeb F, Wu X, Chen L, et al. Effect of time-restricted feeding on metabolic risk and circadian rhythm associated with gut microbiome in healthy males. *Br J Nutr.* 2020;123(11):1216-26. DOI:10.1017/S0007114519003428
51. Guo Y, Luo S, Ye Y, et al. Intermittent Fasting Improves Cardiometabolic Risk Factors and Alters Gut Microbiota in Metabolic Syndrome Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):64-79. DOI:10.1210/clinem/dgaa644
52. Su J, Wang Y, Zhang X, et al. Remodeling of the gut microbiome during Ramadan-associated intermittent fasting. *Am J Clin Nutr.* 2021;113(5):1332-42. DOI:10.1093/ajcn/nqaa388
53. Ali I, Liu K, Long D, et al. Ramadan Fasting Leads to Shifts in Human Gut Microbiota Structured by Dietary Composition. *Front Microbiol.* 2021;12:642999. DOI:10.3389/fmicb.2021.642999
54. Khan MN, Khan SI, Rana MI, et al. Intermittent fasting positively modulates human gut microbial diversity and ameliorates blood lipid profile. *Front Microbiol.* 2022;13:922727. DOI:10.3389/fmicb.2022.922727
55. Ozkul C, Yalinay M, Karakan T. Structural changes in gut microbiome after Ramadan fasting: a pilot study. *Benef Microbes.* 2020;11(3):227-33. DOI:10.3920/BM2019.0039
56. Özkul C, Yalinay M, Karakan T. Islamic fasting leads to an increased abundance of Akkermansia muciniphila and Bacteroides fragilis group: A preliminary study on intermittent fasting. *Turk J Gastroenterol.* 2019;30(12):1030-5. DOI:10.5152/tjg.2019.19185
57. Xie Z, Sun Y, Ye Y, et al. Randomized controlled trial for time-restricted eating in healthy volunteers without obesity. *Nat Commun.* 2022;13(1):1003. DOI:10.1038/s41467-022-28662-5
58. Ye Y, Xu H, Xie Z, et al. Time-Restricted Feeding Reduces the Detrimental Effects of a High-Fat Diet, Possibly by Modulating the Circadian Rhythm of Hepatic Lipid Metabolism and Gut Microbiota. *Front Nutr.* 2020;7:596285. DOI:10.3389/fnut.2020.596285
59. Li G, Xie C, Lu S, et al. Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. *Cell Metab.* 2017;26(4):672-85.e4. DOI:10.1016/j.cmet.2017.08.019
60. Harvie M, Howell A. Potential Benefits and Harms of Intermittent Energy Restriction and Intermittent Fasting Amongst Obese, Overweight and Normal Weight Subjects-A Narrative Review of Human and Animal Evidence. *Behav Sci (Basel).* 2017;7(1). DOI:10.3390/bs7010004
61. Hoddy KK, Kroeger CM, Trepanowski JF, et al. Safety of alternate day fasting and effect on disordered eating behaviors. *Nutr J.* 2015;14:44. DOI:10.1186/s12937-015-0029-9
62. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *Int J Obes (Lond).* 2011;35(5):714-27. DOI:10.1038/ijo.2010.171
63. Harvie M, Wright C, Pegington M, et al. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. *Br J Nutr.* 2013;110(8):1534-47. DOI:10.1017/S0007114513000792
64. Kim BH, Joo Y, Kim MS, et al. Effects of Intermittent Fasting on the Circulating Levels and Circadian Rhythms of Hormones. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021;36(4):745-56. DOI:10.3803/EnM.2021.405
65. Cienfuegos S, Corapi S, Gabel K, et al. Effect of Intermittent Fasting on Reproductive Hormone Levels in Females and Males: A Review of Human Trials. *Nutrients.* 2022;14(11). DOI:10.3390/nu14112343
66. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes: a pragmatic pilot trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;122:106-12. DOI:10.1016/j.diabres.2016.10.010
67. Beshyah SA, Hassanein M, Ahmedani MY, et al. Diabetic hypoglycaemia during Ramadan fasting: A trans-national observational real-world study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;150:315-21. DOI:10.1016/j.diabres.2019.01.039
68. De Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2541-51. DOI:10.1056/NEJMr1905136

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.06.2023



Применение высокодозного витамина D матричной формы выпуска для профилактики и лечения дефицита витамина D, в том числе у коморбидных пациентов

22 мая 2024 г. в г. Москве состоялся Междисциплинарный совет экспертов «Новая глава в терапии дефицита и недостаточности витамина D: 50 000 МЕ в одной матричной таблетке – открываем потенциал вместе», посвященный преимуществам и особенностям использования недавно появившегося на российском рынке инновационного высокодозного витамина D (Девилам 5000 и 50 000 МЕ в одной таблетке матричной формы выпуска), с участием ведущих экспертов различных медицинских специальностей, в рамках которого обсудили новые возможности применения высокодозного витамина D у коморбидных пациентов, нуждающихся в быстрой и эффективной коррекции имеющегося дефицита или недостаточности витамина D.

Для цитирования: Применение высокодозного витамина D матричной формы выпуска для профилактики и лечения дефицита витамина D, в том числе у коморбидных пациентов. Терапевтический архив. 2024;96(10):992–1006. DOI: 10.26442/00403660.2024.10.203016 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CONSENSUS

Use of high-dose matrix formulation of vitamin D for the prevention and treatment of vitamin D deficiency, including in comorbid patients

On May 22, 2024, an Interdisciplinary Expert Council, "A new chapter in the treatment of vitamin D deficiency and insufficiency: 50,000 IU in one matrix tablet – discovering the potential together", was held in Moscow, dedicated to the advantages and features of the innovative high-dose vitamin D recently launched on the Russian market (Devilam 5000 and 50,000 IU in one matrix tablet), with the participation of leading experts of various medical specialties. During the Council, new opportunities for the use of high-dose vitamin D in comorbid patients in need of rapid and effective correction of preexisting vitamin D deficiency or insufficiency were discussed.

For citation: Use of high-dose matrix formulation of vitamin D for the prevention and treatment of vitamin D deficiency, including in comorbid patients. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(10):992–1006. DOI: 10.26442/00403660.2024.10.203016

Введение

Необходимость в создании междисциплинарного консенсуса обусловлена отсутствием согласованности узкопрофильных алгоритмов дозирования витамина D, не учитывающих в достаточной мере коморбидность пациентов.

Несмотря на то что существующие рекомендации и руководства по терапии недостаточности/дефицита витамина D у пациентов с наличием тех или иных заболеваний включают подходы к коррекции недостаточности/дефицита витамина D в практике врачей-эндокринологов, ревматологов, акушеров-гинекологов, геронтологов и других

Эксперты

Сопредседатели

Трошина Екатерина Анатольевна, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. Центра – дир. Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», врач-эндокринолог высшей квалификационной категории, Москва

Ткачева Ольга Николаевна, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней старения фак-та дополнительного профессионального образования, дир. Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», гл. внештатный специалист-гериатр Минздрава России, президент Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Москва

Насонов Евгений Львович, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), засл. деят. науки РФ, президент Ассоциации ревматологов России, кавалер Ордена Пирогова, Москва

Члены экспертного совета

Алексеева Людмила Ивановна, д-р мед. наук, нач. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Беловалова Ирина Михайловна, канд. мед. наук, помощник президента ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», отв. секретарь исполкома Российской ассоциации эндокринологов, Москва

Бордан Наталья Семеновна, канд. мед. наук, бариатрический хирург, пластический хирург АО «Институт пластической хирургии и косметологии», председатель общества бариатрических хирургов России, Москва

Дзгоева Фатима Халжимуратовна, канд. мед. наук, доц., рук. отд. диетологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», Москва

Дудинская Екатерина Наильевна, д-р мед. наук, проф. каф. болезней старения Института непрерывного образования и профессионального развития фак-та дополнительного профессионального образования, зав. лаб. возрастных метаболических эндокринных нарушений Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва

Духанин Александр Сергеевич, д-р мед. наук, проф., проф. каф. молекулярной фармакологии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва

Еремкина Анна Константиновна, канд. мед. наук, зав. отд. патологий околоститовидных желез и нарушений минерального обмена отд. терапевтической эндокринологии, доц. каф. трансляционной и персонализированной медицины ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», Москва

специальностей, они нуждаются в междисциплинарной согласованности [1–10].

Дефицит $[25(\text{OH})\text{D} \leq 20 \text{ нг/мл}]$ или **недостаточность** $[25(\text{OH})\text{D} \leq 30 \text{ нг/мл}]$ **витамина D** – это состояние, характеризующееся снижением концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ в крови ниже оптимального уровня, которое может приводить к снижению всасывания кальция в кишечнике, развитию вторичного гиперпаратиреоза, **остеопорозу и повышению риска переломов** вследствие нарушения минерализации скелета (остеомалации), миопатии. Вместе с тем наличие рецептора к D-гормону во многих органах и тканях позволило говорить о его множественных **плейотропных (внеклеточных) эффектах** [1, 2, 11–14].

В целом ряде когортных исследований показана **связь между низким уровнем витамина D и риском развития тяжелых заболеваний, таких как онкологические и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), остеопороз и гиперпаратиреоз, сахарный диабет (СД), инфекционные и аутоиммунные заболевания, депрессия и даже летальность**. Результаты данных исследований привели к существенному повышению интереса к витамину D и оценке его возможностей для профилактики многих заболеваний, в том числе социально значимых [13–26].

Основным механизмом образования витамина D является его синтез в коже под **действием ультрафиолетовых лучей**, однако имеющиеся рекомендации по сокращению времени пребывания на солнце и **применению солнцезащитных средств, уменьшающих выработку витамина D в коже на 95–98%**, вносят существенный вклад в развитие его дефицита. Кроме того, продукция витамина D существенно уменьшается с возрастом, в частности у **пожилых лиц** она может быть в 3 раза ниже по сравнению с молодыми людьми. Люди с темным **тоном кожи** имеют естественную защиту от ультрафиолетового излучения, соответственно, им требуется как минимум в 3–5 раз более длительная экспозиция солнечного излучения, чтобы выработать такое же количество витамина D, как человеку со светлой кожей [1, 2].

Другим значимым фактором риска дефицита витамина D является **низкое содержание его в большинстве про-**

дуктов питания. Вероятность дефицита повышается при аллергии на молочный белок, непереносимости лактозы, вегетарианстве или строгой диете с целью быстрого снижения массы тела [27].

Важно отметить **географическое положение** большей части Российской Федерации в северной широте выше 35-й параллели, при котором из-за более острого угла падения солнечных лучей и их рассеивания в атмосфере в период с ноября по март кожа практически не вырабатывает витамин D, вне зависимости от времени, которое человек проводит на солнце [1].

Соответственно, с учетом географического положения России, ее климатических особенностей и отсутствия обогащения витамином D продуктов питания проблема дефицита витамина D является чрезвычайно актуальной. Очевидно, что устранение дефицита любого нутриента должно оказывать положительное влияние на здоровье населения, а устранение дефицита витамина D, который участвует во многих процессах как D-гормон, может иметь значительно больший терапевтический эффект и положительное влияние на здоровье нации.

Появление на рынке Российской Федерации инновационного высокодозного витамина D **Девилам (5000 и 50 000 МЕ в одной таблетке матричной формы выпуска)** диктует необходимость четкого обозначения показаний к его использованию, создания единых алгоритмов назначения и мониторинга эффективности и безопасности, что имеет принципиальное значение для решения многих междисциплинарных вопросов.

С целью выработки единого мнения и рекомендаций по применению высокодозных форм колекальциферола в практике врачей различных специализаций в России принято решение об организации и проведении междисциплинарного экспертного совета ведущих специалистов. Ключевой задачей экспертов стало формирование **«портретов» пациентов для терапии высокодозным витамином D**, что позволит врачам разных специальностей определять группы риска для назначения препаратов витамина D в целях восполнения его дефицита/недостаточности без предварительной лабораторной диагностики, особенно во время

Эксперты

Зырянов Сергей Кенсаринович, д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «РUDH им. Патриса Лумумбы», Москва

Каронова Татьяна Леонидовна, д-р мед. наук, гл. науч. сотр., рук. Научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии, проф. каф. эндокринологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», проф. каф. терапии факультетской ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», член президиума Российской ассоциации по остеопорозу, Санкт-Петербург

Котовская Юлия Викторовна, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва

Неймарк Александр Евгеньевич, канд. мед. наук, доц., вед. науч. сотр., рук. Научно-исследовательской лаборатории хирургии метаболических нарушений ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург

Пигарова Екатерина Александровна, д-р мед. наук, дир. Института высшего и дополнительного профессионального образования, вед. науч. сотр. отд-ния нейроэндокринологии отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», Москва

Потиевская Вера Исааковна, д-р мед. наук, проф., зав. научной группой кардиоонкологии, зав. отд-нием кардиологии и медицинской реабилитации Московского научного исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. кардиологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНЦ, Москва

Протасова Анна Эдуардовна, д-р мед. наук, проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО СПбГУ, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», глав. врач онкологической клиники ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург

Рутякина Людмила Александровна, д-р мед. наук, проф. каф. неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ, председатель Новосибирской ассоциации эндокринологов, Новосибирск

Суплотова Людмила Александровна, д-р мед. наук, проф., засл. врач РФ, врач высшей категории, гл. внештатный эндокринолог Тюменской области, Тюмень

приема пациентов во взрослой амбулаторной сети и в течение короткого времени, отведенного стандартами обязательного медицинского страхования для приема.

Эпидемиология дефицита витамина D

Проведены эпидемиологические исследования населения, проживающего в разных регионах Российской Федерации, отличающихся по уровню инсоляции, среднегодовой температуре. Согласно полученным результатам у 37% пациентов, не имеющих факторов риска, уровень витамина D определен как крайне низкий. При этом доля населения с дефицитом и недостаточностью витамина D среди различных половых, возрастных и физиологических групп, таких как дети, взрослые, беременные, мужчины, женщины, составляла 56–96% [28] (рис. 1).

Распространенность дефицита витамина D не зависела от экономических условий (например, в Чебоксарах и Москве встречаемость дефицита одинакова – 96%). Определенная взаимосвязь прослеживалась для времени года, однако даже в самые благополучные периоды частота дефицита витамина D оставалась высокой, в том числе у молодых людей [28] (рис. 2).

Подобная картина наблюдается и в **детской популяции**. Несмотря на то что для детей принята программа профилактики рахита, при обычном питании у детей старше 3 лет при формировании костной ткани наблюдается достаточно тяжелый дефицит витамина D. Крупнейшее исследование «РОДНИЧОК», посвященное распространенности дефицита витамина D среди детского населения в РФ, включило 1230 детей в возрасте от 1 мес до 3 лет, наблюдающихся в 7 ведущих региональных исследовательских центрах, охватывающих территории Северо-Запада, Центра, Юга, Приволжья, Урала, Сибири и Дальнего Востока РФ. Достаточное обеспечение витамином D [уровень 25(ОН)D>30 нг/мл] отмечается лишь у каждого 3-го ребенка первых 3 лет жизни. Наиболее высокая частота недостаточных уровней витамина D (<30 нг/мл) отмечена во Владивостоке – у 88%, Казани – у 83%, Новосибирске – у 80%, Ставрополе – у 76% детей, что связано с низкой частотой применения препаратов колекальциферола. Самая низкая частота дефицита витамина D зарегистрирована в Москве – 58%, Екатеринбурге – 52%, Архангельске – 55%. При этом наибольший процент детей с достаточными уровнями витамина D отмечен в возрасте от 6 мес до 1 года – 59,6%, а среди детей более старшего возраста показано снижение процента обеспеченности витамином D (у детей второго года жизни – 28,7%, у детей третьего года жизни – лишь 13,2%) [29].

Беременные и кормящие женщины, так же как дети и подростки, относятся к группам риска по развитию недостаточности/дефицита витамина D. Низкие показатели 25(ОН)D наблюдаются более чем у 1/2 матерей и новорожденных практически повсеместно. Метаанализ, посвященный распространенности низкого уровня витамина D среди беременных женщин (n=2649) в Средиземноморском регионе, выявил, что в среднем нецелевые показатели отмечаются в 50–65% случаев. При этом в различных регионах разброс по частоте в группах недостаточности витамина D [25(ОН)D 20≥ и <30 нг/мл (50≥ и <75 нмоль/л)] составил от 9 до 41%, а в группе его дефицита – от 23 до 90% [30–32].

Дефицит витамина D оказывает негативное влияние на здоровье женщин в более старшей возрастной группе, а его распространенность в **период постменопаузы** может составлять 31–70%. Неадекватные уровни 25(ОН)D в сыворотке связаны с такими важными факторами риска сердечно-сосудистой патологии, как СД, высокий уровень триглице-

ридов, гипертония, ожирение и высокий риск смертности. В исследовании NHANES от 2023 г. отмечено, что дефицит и недостаточность витамина D могут быть связаны с более ранним возрастом наступления менопаузы [33, 34].

Ввиду особенностей метаболизма витамина D распространенность дефицита витамина D ожидаемо **увеличивается с возрастом**. С учетом ускоряющегося старения населения РФ невозможно обойтись без соответствующих корректирующих мер по устранению его дефицита/недостаточности. Своевременная и адекватная терапия витамином D пожилых пациентов с наличием дефицита может способствовать улучшению заживления переломов, профилактике падений и коррекции саркопении. Кроме того, имеются данные о более высокой летальности в когортах населения с выраженным дефицитом витамина D по сравнению с населением с нормальным уровнем 25(ОН)D [35–38].

Активно изучается вопрос распространенности недостаточного уровня витамина D при **различных эндокринопатиях**. У пациентов с **нарушениями углеводного обмена и вторичным гиперпаратиреозом** дефицит витамина D составляет 89%, недостаточность – 10%, а оптимальный уровень 25(ОН)D имеет лишь 1% [39].

При **СД 2-го типа** (СД 2) недостаточность (20–29,9 нг/мл) витамина D составляет 24% изученной популяции, дефицит (10–19,9 нг/мл) – 49%, выраженный дефицит (0–9,9 нг/мл) – 27%, а **при первичном гиперпаратиреозе** (ПГПТ) – 39, 57 и 4% соответственно. Высокая распространенность «неоптимального» уровня витамина D также продемонстрирована и для гормонально активных аденом гипофиза – **при болезни Иценко–Кушинга** (27, 46 и 22% соответственно) и **акромегалии** (23, 50 и 23% соответственно) [40].

Группы лиц с высоким риском тяжелого дефицита витамина D

Принимая во внимание результаты эпидемиологических исследований, **население РФ**, независимо от возраста, пола и региона проживания, **находится в группе высокого риска дефицита/недостаточности витамина D**. Тем не менее можно выделить отдельные популяции с еще более высокой распространенностью дефицита витамина D. Совет экспертов отметил необходимость **скрининга на дефицит витамина D** в данных «наиболее уязвимых» **группах пациентов** (табл. 1).

Витамин D и его мультифакторное влияние: фокус на эндокринные заболевания

Хорошо изучены классические эффекты витамина D на организм человека, такие как участие в фосфорно-кальциевом обмене, синтезе паратиреоидного гормона (ПТГ), дифференцировке и функции остеокластов и остеобластов. Вместе с тем к неклассическим, но не менее важным эффектам витамина D относятся **антипролиферативный, антибактериальный, противовоспалительный, анальгетический, анаболический, липолитический и гипотензивный, а также эффекты влияния на апоптоз, пролиферацию клеток и регуляцию неопангенеза**.

Витамин D обладает несколькими эндокринными, паракринными и аутокринными эффектами в отношении множества тканей и органов, эффектами по поддержанию фосфорно-кальциевого гомеостаза, а также он играет ключевую роль в развитии таких заболеваний, как рахит, остеопороз и остеопороз, что и легло в основу применяющейся в настоящее время классификации уровней витамина D. В то же время витамин D имеет биологические эффекты далеко за пределами скелета – в развитии эндокринных заболеваний с различным



Рис. 1. Распространенность недостаточности/дефицита витамина D в различных регионах Российской Федерации, % [28].

Fig. 1. Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in various regions of the Russian Federation, % [28].

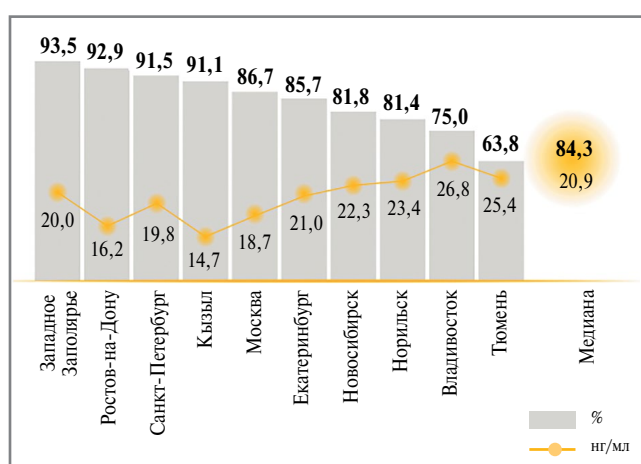


Рис. 2. Медиана уровня 25(OH) витамина D в различных регионах Российской Федерации.

Fig. 2. Median level of 25(OH)-vitamin D in residents of various regions of the Russian Federation.

патогенезом, таких как СД 1-го типа (СД 1) и СД 2, ожирение, заболевания щитовидной железы и др. [41, 42].

Связь витамина D с остеопорозом и патологией околощитовидных желез

Под воздействием витамина D происходит ремоделирование костной ткани (костеобразование, минерализация). Активно участвуют в данном процессе **околощитовидные железы**, в которых происходит выработка ПТГ, который стимулирует превращение 25(OH)D в кальцитриол [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$], индуцируя секрецию почечного фермента 1- α -гидроксилазы. В свою очередь, **кальцитриол** способствует поддержанию оптимального кальциевого гомеостаза за счет усиления **абсорбции кальция в кишечнике и реабсорбции в почках**. В условиях дефицита витамина D усваивается только 10–15% кальция из продуктов питания и 60% фосфора, в то время как при его оптимальном уровне их усвоение повышается до 30–40 и 80% соответственно [43].

Вместе с тем, по принципу обратной связи, кальцитриол подавляет избыточный синтез ПТГ, препятствуя его резорбтивным эффектам на костную ткань. Имеются данные об анаболических эффектах витамина D на скелет. Кальцитриол стимулирует экспрессию трансформирующе-

щего фактора роста β и инсулиноподобный фактор роста 2-го типа, а также повышает плотность рецепторов к инсулиноподобному фактору роста 1-го типа, что обеспечивает пролиферацию остеобластов и их дифференцировку. Параллельно ускоряется синтез коллагена I типа и белков костного матрикса (остеокальцина и остеоопонтина), необходимых для минерализации [43].

Помимо прямой регуляции фосфорно-кальциевого обмена витамин D косвенно способствует **накоплению костной массы**, стимулируя **развитие мышечной ткани**. **Накопление костной массы** начинается во время жизни плода и продолжается в течение всего периода детства и юности до зрелого возраста с достижением пиковой костной массы. Недостаток витамина D в детском и подростковом возрасте приводит к снижению набора костной массы, который в последующем уже невозможно наверстать [42].

Снижение уровня витамина D в крови может быть ассоциировано с **риском переломов и остеопорозом**. В исследовании «случай-контроль» продолжительностью 7,1 года с участием более чем 800 человек показано, что более низкие концентрации 25(OH)D в сыворотке связаны с повышенным риском перелома бедра – скорректированное отношение шансов на каждое снижение на 12,5 нг/мл составило 1,33, что означает повышение риска переломов на 33%. Соответственно, концентрация 25(OH)D в сыворотке крови ~20 нг/мл связана с более высоким риском перелома бедра, что подтверждается и результатами других наблюдательных и кросс-секционных исследований, включенных в различные метаанализы. Предполагается, что уровни 25(OH)D <20 нг/мл повышают риск падения у пожилых и ассоциированы с большей частотой переломов [44–47].

Точные патогенетические механизмы, объясняющие взаимосвязь между ПГПТ и низким уровнем 25(OH)D, остаются не известными. Повышенные уровни $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ при ПГПТ могут подавлять дальнейший синтез активного витамина D из предшественников в коже и печени. Период полувыведения 25(OH)D также может быть сокращен при ПГПТ из-за повышенной инактивации кальцитриола в неактивные метаболиты в печени. Вместе с тем сам хронический дефицит витамина D рассматривается в качестве предположительного механизма для запуска и усиления гиперплазии околощитовидных желез с последующим приобретением автономной секреции ПТГ и трансформацией в аденому. Имеются данные о том, что тяжесть ПГПТ возрастает при наличии сопутствующего тяжелого дефицита витамина D, в связи с тем что последний ассоциирован с более высокими показателями ПТГ и кальция, увеличени-

Таблица 1. Группы лиц с высоким риском тяжелого дефицита/недостаточности витамина D, которым показан биохимический скрининг

Table 1. Groups of individuals at high risk of severe vitamin D deficiency/insufficiency who are indicated for blood chemistry screening

Группы риска		Специальность врача, чаще всего встречающего данную патологию
Заболевания опорно-двигательного аппарата	Остеопороз; рахит, остеомалация; остеоартрит; проксимальная миопатия; аутоиммунный миозит, рецидивирующий полихондрит; синдром Шегрена; пациенты со скелетно-мышечной болью	Эндокринолог, ревматолог, гинеколог, терапевт, геронтолог
Нарушения углеводного и жирового обмена	Метаболический синдром, СД 1 и СД 2; ожирение (ИМТ $\geq$ 30 кг/м ²); болезнь Иценко–Кушинга	Терапевт, эндокринолог, кардиолог, бариатрический хирург, диетолог
Иные заболевания эндокринной системы	ПГПТ и вторичный гиперпаратиреоз; некомпенсированный гипотиреоз; акромегалия; гипогонадизм	Эндокринолог
Синдром мальабсорбции	Бариатрические операции, целиакия, хронический панкреатит, хронический холецистит, стеатогепатит, цирроз, хронический неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, муковисцидоз, радиационный и «химиотерапевтический» энтерит	Терапевт, гастроэнтеролог, гепатолог, онколог
Заболевания почек	Хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин) различной этиологии	Нефролог, терапевт, эндокринолог
Заболевания печени	Печеночная недостаточность (стадии II–IV)	Гастроэнтеролог, гепатолог, терапевт
Хронические аутоиммунные заболевания	РА; СКВ; системная склеродермия; рассеянный склероз	Ревматолог, терапевт, невролог
Беременные и кормящие женщины	–	Акушер-гинеколог, терапевт, педиатр
Пожилые люди старше 60 лет	Пациенты домов престарелых или иных специализированных социальных учреждений; пожилые люди с падениями или нетравматическими переломами в анамнезе; пациенты с хронической болью; пациенты с саркопенией / саркопеническим ожирением; пациенты со снижением когнитивного статуса / деменцией; пациенты со старческой астенией	Геронтолог, терапевт, эндокринолог
ОРВИ	Пациенты с тяжелыми вирусными инфекциями, включая новую коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, и/или часто болеющие ОРВИ	Терапевт, инфекционист, иммунолог
Онкологические и лимфопролиферативные заболевания	Онкозаболевание текущее либо в анамнезе, лимфомы	Онколог, онкогематолог
Гранулематозные заболевания	Саркоидоз, гистиоцитоз Лангерганса, туберкулез, гистоплазмоз, бериллиоз, кокцидиомикоз	Инфекционист, пульмонолог, фтизиатр
Заболевания центральной нервной системы	Пациенты с болезнью Альцгеймера и сосудистыми нарушениями в анамнезе	Невролог, терапевт
Долгосрочная терапия препаратами, влияющими на метаболизм витамина D	Глюкокортикоиды, антиретровирусные препараты, противогрибковые препараты, противоэпилептические препараты, холестирамин, орлистат	Психиатр, фтизиатр, терапевт, ревматолог, инфекционист, дерматолог, кардиолог, диетолог
Особенности питания	Пациенты, придерживающиеся вегетарианства/веганства или строгой диеты с целью быстрого снижения массы тела	Эндокринолог, диетолог, терапевт
Темный оттенок кожи	Пациенты азиатского, африканского, латиноамериканского происхождения (с темной кожей, иммигрировавшие из другого региона)	Врачи всех специальностей

ем массы аденомы, более низкой минеральной плотностью костей, повышенным метаболизмом костной ткани и, как следствие, риском низкоэнергетических переломов [48].

Сопутствующий дефицит витамина D может способствовать развитию в раннем послеоперационном периоде «синдрома голодных костей», характеризующегося тяжелой и стойкой гипокальциемией вследствие резкого снижения уровня ПТГ и усиленного «оттока» кальция в обедненную костную ткань. Терапия колекальциферолом перед проведением хирургического вмешательства может снизить риск **послеоперационной гипокальциемии у пациентов с ПГПТ**. Учитывая то, что, как правило, время на подготовку перед операцией ограничено, использование высокодозного витамина D может иметь ряд существенных преимуществ (при отсутствии значимых противопоказаний, в частности при уровне кальция до операции <3 ммоль/л в соответствии с действующими клиническими рекомендациями) [49].

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы, включая тиреозит Хашимото [аутоиммунный тиреоидит – АИТ, болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб – ДТЗ)], являются наиболее частыми органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями, характеризующимися инфильтрацией лимфоцитов щитовидной железы и выработкой специфических аутоантител. Предположительно, недостаточный уровень витамина D в сыворотке может быть связан с течением АИТ, однако не является независимым фактором прогрессирования заболевания в манифестный гипотиреоз. Согласно результатам исследований с назначением препаратов витамина D при АИТ уровни 25(ОН)D в сыворотке обратно коррелировали с уровнями антител к тиреопероксидазе исходно, а титр антител дополнительно снижался в среднем на 20,3% после 4 мес перорального приема витамина D в дозе 1200–4000 МЕ/сут [50].

Взаимосвязь между обеспеченностью витамином D и ДТЗ изучали в нескольких исследованиях. Так, показано, что распространенность дефицита витамина D при ДТЗ в 2 раза выше, чем у лиц контрольной группы. Концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови имела отрицательную связь с объемом щитовидной железы ($r=-0,45$; $p=0,05$), уровнями антител к рецепторам тиреотропного гормона и была ниже у пациентов без достижения ремиссии ДТЗ через 1 год, что, безусловно, подтверждает наличие патогенетической связи между статусом витамина D и повышением аутоиммунитета щитовидной железы у пациентов с ДТЗ [51–53].

Связь витамина D с ожирением и СД

Плейотропное действие витамина D предполагает его участие в развитии двух главных патофизиологических процессов, лежащих в основе СД 2, – инсулинорезистентности и дисфункции β -клеток. Витамин D участвует в **регуляции физиологического действия инсулина**, вызывая стимуляцию секреции и снижение инсулинорезистентности в периферических тканях. Множество наблюдательных исследований показывают стойкую связь низких уровней 25(ОН)D с СД, предиабетом, метаболическим синдромом, ожирением. Следует сказать о том, что приведенные исследования не позволяют выявить причинно-следственной связи, временных отношений между развитием указанных состояний, участия искажающих факторов. Во множественных метаанализах прием витамина D показал снижение риска развития СД 2, в том числе среди лиц с повышенным риском (предиабетом), а у лиц с манифестным СД 2 некоторые исследования показывают **положительное влияние приема витамина D, особенно совместно с**

кальцием, на контроль гликемии и уровень инсулинорезистентности, снижение частоты и улучшение течения диабетических осложнений, таких как нефро- и нейропатия [24, 54–60].

Согласно клиническим рекомендациям по витамину D в группу лиц с высоким риском тяжелого дефицита витамина D включены пациенты с **ожирением** (индекс массы тела – ИМТ >30 кг/м²) и пациенты с **синдромом мальабсорбции после проведенной бариатрической операции** [1, 2].

Более высокий процент общего жира в организме приводит к снижению уровня 25(ОН)D за счет увеличения циркулирующего объема распределения витамина D и его накоплению, разрушению жировой ткани. Наряду с увеличением ИМТ долговременное снижение физической активности также может быть фактором низкой концентрации 25(ОН)D. Следовательно, **аккумуляция и секвестрация витамина D жировой тканью** являются важными триггерами дефицита витамина D в когорте людей с ожирением [61].

Низкий уровень витамина D при выраженном ожирении часто сочетается с более высокими концентрациями ПТГ, которые могут нарушать метаболизм кальция и приводить к ухудшению состояния костной ткани и развитию хронических заболеваний, включая СД, ССЗ и гипертоническую болезнь. **Распространенность дефицита витамина D достигает более 70% среди пациентов, которым рекомендована бариатрическая операция** [62].

Известно, что приблизительно 40–80% пациентов с морбидным ожирением имеют сниженный уровень витамина D [63–65].

Во время предоперационного обследования перед проведением бариатрического лечения ожирения часто диагностируется исходный дефицит витамина D [66].

К **бариатрическим операциям**, наиболее значимо влияющим на всасывание витамина D, относятся желудочное и билиопанкреатическое шунтирование. У бариатрического пациента **снижение уровня 25(ОН)D после бариатрической операции связано** с нарушением всасывания нутриентов, отсутствием наблюдения за ним и его пищевым поведением на амбулаторном этапе, уменьшением объема пищи, отсутствием комплаентности в отношении рекомендованного приема витаминно-минеральных добавок. **Дефицит витамина D определяется более чем у 50% пациентов, принимающих в послеоперационном периоде витамин D. В связи с низкой комплаентностью лечению и с целью компенсации исходного дефицита для пациентов до и после бариатрических операций показано назначение высокодозного витамина D** [67].

Для пациентов **перед бариатрической операцией** применение высокодозного витамина D позволяет быстро компенсировать его дефицит. **После операции** использование высоких доз витамина D позволяет поддерживать необходимый уровень витамина у низкокомплаентных пациентов, пропускающих ежедневный прием препаратов [68–70].

Таким образом, **высокодозный витамин D, с точки зрения специалиста-эндокринолога, предпочтителен в следующих группах**: взрослые пациенты 18+ лет (осенне-зимний период) и особенно пожилые пациенты 60+ лет (круглогодично); пациенты с анамнезом падений/низкоэнергетических переломов; пациенты с ожирением (ИМТ >30 кг/м²); пациенты до/после бариатрических операций; пациенты с различными типами нарушений углеводного и жирового обмена, метаболическим синдромом, некомпенсированным гипотиреозом; пациенты с наличием

ем факторов риска либо уже диагностированными метаболическими заболеваниями и/или ССЗ (СД, диабетической полинейропатией, диабетической нефропатией, артериальной гипертензией, дислипидемией, неалкогольной жировой болезнью печени, хронической сердечной недостаточностью); пациенты с вторичным гиперпаратиреозом и ППТТ на этапе подготовки к операции; женщины в период подготовки к беременности; женщины старше 50 лет в период пре-, пери- и постменопаузы / мужчины с гипогонадизмом; пациенты на постоянной терапии препаратами, влияющими на метаболизм витамина D (например, противосудорожными, глюкокортикостероидами, лекарствами от синдрома приобретенного иммунодефицита, противогрибковыми средствами, холестирамином, гиполипидемическими препаратами, орлистатом); пациенты, придерживающиеся вегетарианства/веганства, находящиеся на строгой диете с целью быстрого снижения массы тела.

Витамин D и его влияние на иммунную систему

В настоящее время хорошо изучены механизмы влияния витамина D на иммунную систему человека, связанные с подавлением синтеза провоспалительных и повышением синтеза противовоспалительных агентов иммунной системы [71–73].

Приведенные механизмы лежат в основе **эффективности витамина D для профилактики острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ)**. Некоторые исследования связывают дефицит витамина D с более высокой подверженностью инфекционным заболеваниям верхних дыхательных путей. Особенно сильно данная тема доказала свою актуальность во время эпидемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2 [74–78].

Согласно результатам метаанализа P. Bergman и соавт. (11 исследований, 5660 пациентов) прием витамина D **снижает относительный риск возникновения респираторных инфекций**, таких как ОРВИ, грипп, острый средний отит, бронхит и пневмония, **на 36%** [79].

В другом метаанализе 20 исследований (9902 пациента), проведенном A. Abiye и соавт., **прием витамина D снижает как риск развития ОРВИ, так и продолжительность симптомов ОРВИ** [75].

Во время пандемии COVID-19 в ряде исследований показана значительная распространенность дефицита витамина D на территории РФ, однако не выявлено значимой связи низкого уровня 25(OH)D в сыворотке крови с риском инфицированности вирусом SARS-CoV-2 [80, 81].

В то же время накопленные данные свидетельствуют о том, что **недостаточный уровень обеспеченности витамином D ассоциирован с более тяжелым течением COVID-19 и является независимым фактором риска летального исхода, а применение колекальциферола в болюсной дозе в дополнение к стандартной терапии COVID-19 оказывает положительное влияние на клиническое течение заболевания и уровень воспалительных маркеров**. Госпитализированные пациенты с острым течением COVID-19 имеют не только очень низкий уровень 25(OH)D, но и глубокие нарушения метаболизма витамина D независимо от клинического течения заболевания. Приведенные изменения могут усугубить существующий дефицит витамина D и его негативное воздействие на исход заболевания [82–86].

Более того, в исследовании D. de Smet и соавт. (2021 г.) **дефицит витамина D**, выявленный при поступлении в

стационар пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2, **ассоциировался с повышением смертности**, независимо от возраста и предшествующего наличия хронического заболевания легких [87].

Следовательно, высокодозный витамин D с точки зрения влияния на иммунитет и течение ОРВИ, предпочтителен в следующих группах: пациенты с тяжелыми вирусными инфекциями, включая COVID-19; пациенты, перенесшие COVID-19; пациенты, часто болеющие ОРВИ.

Витамин D и его мультифакторное влияние: фокус на ревматологические заболевания

С учетом возможности витамина D влиять на иммунные процессы исследуется связь «статуса витамина D», в том числе его уровня в детском возрасте, а также материнского уровня, с развитием хронических воспалительных заболеваний, среди которых можно выделить астму, атеросклероз и аутоиммунные заболевания, в том числе аутоиммунные ревматические болезни, рассеянный склероз и СД 1 [88].

Важным фактором в развитии ревматических заболеваний помимо низкой обеспеченности витамином D может выступать полиморфизм рецептора витамина D (VDR) [89].

При ревматоидном артрите (РА) и системной красной волчанке (СКВ) терапия витамином D ассоциирована со снижением активности аутоиммунного процесса, но не влияет на конечный исход заболеваний [88].

Доказано влияние **высоких доз витамина D (50 000 МЕ/нед в течение 12 нед)** на уменьшение боли по Визуальной аналоговой шкале и **эффективное снижение DAS28** (шкалы активности заболевания РА) по сравнению с другими схемами приема колекальциферола [90].

При остеоартрите терапия витамином D, в том числе высокими дозами (**50 000 МЕ/нед**), также **снижала боль в коленных суставах и улучшала их функцию по индексу WOMAC** [91].

У больных с наличием дефицита витамина D, подвергшихся тотальному эндопротезированию коленного сустава, высокие дозы (**50 000 МЕ/нед в течение 4 нед до операции**) более эффективно корректировали D-дефицит по сравнению с другим режимом дозирования [92].

При аутоиммунных (РА, СКВ, системная склеродермия) и деформирующих ревматических (остеоартрит, остеоартроз) заболеваниях, особенно у пациентов на терапии стероидами, рекомендуется адекватное потребление витамина D для поддержания уровня 25(OH)D в сыворотке **не менее 30 нг/мл в целях предотвращения остеопении, вторичного остеопороза и переломов**. В данной группе пациентов в качестве целевого предложен уровень 25(OH)D **40–60 нг/мл** в связи с положительными эффектами витамина D на иммунитет и общее состояние здоровья [89].

Терапия витамином D оказывает важное **воздействие на скелетную мускулатуру**, влияя на экспрессию сократительных белков и дифференциацию волокон мышц, что приводит к **нормальной форме поперечнополосатых и гладкомышечных клеток мышечных волокон, нормальному и эффективному сокращению мышц и нормальному митохондриальному метаболизму мышечной массы** [93, 94].

Таким образом, **высокодозный витамин D, с точки зрения специалиста-ревматолога, может быть предпочтителен в следующих группах:** пациенты с аутоиммунными заболеваниями, такими как РА, аутоиммунный миозит,

смешанное заболевание соединительной ткани, рецидивирующий полихондрит; пациенты с синдром Шегрена, СКВ, системной склеродермией, пациенты с анамнезом падений/низкоэнергетических переломов; пациенты с остеопорозом/остеомаляцией; пациенты с остеоартритом; пациенты со скелетно-мышечной болью [71–73, 89].

Высокодозный витамин D в терапии пожилых пациентов

Известно, что лица пожилого и старческого возраста составляют группу риска дефицита витамина D, что обусловлено влиянием **возраст-ассоциированных изменений синтеза витамина D**. Среди них можно выделить снижение абсорбции кальция и витамина D в желудочно-кишечном тракте, наличие кишечной резистентности к циркулирующему $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, снижение активности рецепторов витамина D, снижение почечной активации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ «старейшими» почками, снижение синтеза витамина D в коже, перераспределение состава тела, развитие саркопении и саркопенического ожирения. К внешним причинам развития дефицита витамина D можно отнести субстратный дефицит витамина D, наличие стоматологических проблем (протезов, отсутствия зубов), ношение закрытой одежды даже летом [95].

Приведенные особенности учтены в гериатрической практике, а необходимость биохимического скрининга дефицита витамина D у пожилых лиц определена в следующих клинических рекомендациях Минздрава России: «Старческая астения» 2024 г., «Падения у лиц пожилого и старческого возраста» 2021 г., «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста» 2021 г. [96–98].

Поскольку низкий уровень витамина D тесно связан не только с **развитием остеопороза**, но и с другими гериатрическими синдромами, такими как **падения, когнитивные нарушения, старческая астения**, методы его коррекции могут привести к улучшению функционального статуса пожилого человека. На данный момент имеется немало доказательств о влиянии коррекции дефицита витамина D на **снижение риска падений**: применение только витамина D достоверно снижает риск падений на 6% у пожилых. Кроме того, применение витамина D вместе с добавками кальция может снизить частоту переломов на 14% [36].

Восполнение дефицита витамина D в дозе 400–4000 МЕ/сут или 150 000–600 000 МЕ болюсом **повышает мобильность у пожилых**, сокращая время выполнения теста «Встань и иди» на 0,3 с [37].

Коррекция дефицита витамина D **увеличивает мышечную массу, мышечную силу и выносливость у пожилых лиц** [37].

У пожилых женщин прием витамина D связан с **улучшением когнитивных функций** в целом и **внимательности** (непрерывности внимания), а у пожилых мужчин прием витамина D ассоциирован с **лучшей точностью внимания** [23].

В то же время длительное использование больших доз витамина D (более 100 000 МЕ/мес) у пожилых пациентов для лечения остеопороза может приводить к увеличению риска падений и переломов [24, 99, 100].

Таким образом, **высокодозный витамин D, с точки зрения специалиста-геронтолога, может использоваться среди лиц пожилого возраста**, однако применение данных форм должно быть ограничено по времени и проводиться под контролем родственников/сиделок или иного обслуживающего персонала, особенно у пожилых пациентов с деменцией или иными когнитивными нарушениями.

Высокодозный витамин D в терапии онкологических пациентов

Основным направлением развития онкологической помощи в мире является снижение показателей заболеваемости и смертности больных. Первичная профилактика направлена на снижение заболеваемости злокачественными новообразованиями, а поддержание нормального уровня витамина D является одним из таких методов. **Снижение смертности онкологических больных** достигается эффективным лечением, а доказательная медицина подтверждает **роль витамина D как вспомогательного лечения**.

Рак – это «**болезнь генома**». Злокачественные опухоли возникают из-за патологических изменений в генах, отвечающих за рост и деление клеток. Витамин D связывается со своим рецептором в **2776 участках человеческого генома**, многие из которых расположены рядом с генами, ассоциированными с развитием онкологических заболеваний [101, 102].

В исследовании, представленном в 2022 г. С. Carlberg и соавт., описаны **противоопухолевые эффекты витамина D, развивающиеся на тканевом и молекулярном уровне**. Витамин D ингибирует пролиферацию клеток, способствует дифференцировке клеток, активирует апоптоз, общую иммунную защиту организма человека, замедляет неопластический рост в ткани опухоли [102].

Наиболее хорошо исследованным свойством витамина D, имеющим противоопухолевое значение, является **подавление роста пролиферирующих эпителиальных клеток кожи, ободочной кишки, молочной и предстательной желез**. Лежащие в основе этого свойства механизмы варьируют от остановки клеточного цикла и предотвращения пролиферации клеток до индукции апоптоза и активации или подавления синтеза молекул клеточной адгезии и факторов роста, способствующих «хоумингу» клеток и образованию метастазов [103].

Многочисленные исследования на культурах клеток и моделях рака на животных подтверждают роль пищевого витамина D и кальцитриола в замедлении развития и прогрессирования рака, однако данные, полученные в больших исследованиях на человеке, пока остаются противоречивыми [104, 105].

Результаты наблюдательных исследований показывают наибольшую связь между сниженным уровнем витамина D и развитием **колоректального рака**. Р. McCullough и соавт. в 2019 г. продемонстрировали корреляцию низкого уровня витамина D в крови и увеличения риска развития **рака молочной железы, предстательной железы, прямой кишки, поджелудочной железы, яичника, желудка, мочевого пузыря, матки, миеломы, лимфом** [101, 106].

Актуальны новые эпидемиологические и интервенционные исследования для оценки влияния коррекции дефицита витамина D в снижении заболеваемости и повышении эффективности терапии онкологических больных.

Соответственно, высокодозный витамин D, с точки зрения специалиста-онколога, предпочтителен в следующих группах: пациенты с онкозаболеванием текущим или в анамнезе; пациенты с лимфомами.

Клиническая фармакология, эффективность и безопасность приема высоких доз витамина D

Первый и самый важный этап в абсорбции витамина D энтероцитами – перенос молекулы витамина через апикальную мембрану эпителия кишечника. Жирорастворимый витамин D не всасывается в масле, он должен от него освободиться, чтобы начать свой путь в организме, свою фармако-

кинетику. Транспорт молекулы витамина D через клеточную мембрану осуществляется двумя механизмами [107, 108].

В обычных суточных дозах витамина D транспорт осуществляется с помощью белков-переносчиков CD36 (трансмембранного гликопротеина, скавенджер-рецептора) и NPC1L1 (белка Ниманна-Пика) и является строго контролируемым процессом [109].

При высоких дозах транспортная способность переносчиков насыщается, и начинают преобладать механизмы простой диффузии витамина D, менее контролируемые реакции [110].

Чтобы сохранить эффективность и безопасность высокодозной лекарственной формы витамина D на этапе абсорбции в желудочно-кишечном тракте, требуется выполнение двух задач: максимально задействовать белки-переносчики и минимизировать участие механизмов простой диффузии активного начала. Необходимым условием для реализации поставленных задач является **равномерное высвобождение активного вещества** (витамина D) из лекарственной формы, исключающее пиковые плазменные уровни свободного витамина D.

Решение лежит в области новых фармацевтических технологий – **создания матричной формы выпуска высокодозного витамина D**. Условиями, обеспечивающими сохранение безопасности высокодозных форм витамина D, являются **точность дозирования и высокая биодоступность**, которые обеспечиваются за счет маршрутизации молекул витамина D по регулируемым специфическим транспортным потокам. Важным физиологическим вкладом в безопасность высокодозной формы витамин D служит **высокая буферная емкость витамин D-связывающего белка (VDBP)**: насыщение сайтов связывания циркулирующего витамин D-связывающего белка метаболитами витамина D не превышает 5% [111].

Фармакокинетика высокодозного витамина D

Абсорбция. Колекальциферол (витамин D₃) при пероральном приеме практически полностью всасывается (80%) в тонкой кишке. После однократного приема внутрь колекальциферол максимальная концентрация в сыворотке крови основной формы достигается примерно через 7 дней.

Распределение. Колекальциферол накапливается в печени, костях, скелетных мышцах, почках, надпочечниках, миокарде, жировой ткани. Максимальная концентрация в тканях достигается через 4–5 ч, после чего концентрация его снижается, сохраняясь длительное время на постоянном уровне. Колекальциферол подвергается кишечнo-печеночной рециркуляции. Концентрация в сыворотке крови неактивного метаболита 25(OH)D₃ может быть увеличена в течение нескольких месяцев после приема колекальциферола в больших дозах. Гиперкальциемия, вызванная передозировкой, может сохраняться в течение нескольких недель. Колекальциферол, не связанный с белками, преодолевает плацентарный барьер и проникает в грудное молоко.

Биотрансформация. Колекальциферол в плазме крови связывается с α-2-глобулинами и частично с альбуминами, транспортируется в печень, где происходит микросомальное гидроксилирование с образованием неактивного метаболита 25(OH)D₃ (кальцидиол). Концентрация циркулирующего в крови кальцидиола является показателем уровня витамина D в организме. Кальцидиол подвергается повторному гидроксилированию в почках с образованием

доминирующего активного метаболита 1,25(OH)₂D₃ (кальцитриол).

Выведение. 25(OH)D₃ медленно выводится с периодом полувыведения около 50 дней. Основным путем выведения колекальциферола, а также его метаболитов является желчь (кал), и не менее 2% указанных веществ выделяется почками с мочой.

Особенности высокодозного витамина D Девилам 5000 и 50 000 МЕ в матричной форме выпуска

Девилам – новый высокодозный препарат витамина D с содержанием колекальциферола 5000 и 50 000 МЕ в одной таблетке. Данный препарат имеет **преимущества формы выпуска (в виде матричной таблетки), что позволяет обеспечивать сохранность от воздействия факторов окружающей среды и более равномерное всасывание колекальциферола, точность дозирования и высокую биодоступность лекарственного препарата** с достижением максимальной концентрации витамина D от начала получения терапевтических доз уже через 7 сут* [112].

Форма выпуска данного препарата 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.

Таким образом, выход колекальциферола из матричной таблетки происходит в тонком кишечнике путем равномерной диффузии из матричного каркаса покрытых липидной оболочкой молекул колекальциферола, что и позволяет обеспечить равномерность всасывания и точность дозирования препарата.

В рамках Междисциплинарного совета экспертов рассмотрены международные и российские клинические рекомендации по профилактике и лечению дефицита витамина D [1, 2, 4].

Профилактические и лечебные схемы приема высокодозного колекальциферола в различных группах населения через призму российских и международных клинических рекомендаций [1, 2, 113–118]

В целом, суточная **профилактическая доза** колекальциферола составляет 800–4000 МЕ, но может быть увеличена до 5000–10 000 МЕ у лиц с факторами риска развития дефицита (например, с морбидным ожирением и синдромом мальабсорбции). При этом доза колекальциферола с профилактическими целями может быть рекомендована 1 раз в неделю или 1 раз в месяц, например 2000 МЕ в день = 14 000 МЕ/нед или 50 000 МЕ 1 раз в месяц, что может существенно повысить комплаентность пациентов.

Для лечения дефицита витамина D [уровень 25(OH)D₃ ≤ 20 нг/мл] у взрослых наиболее часто рекомендуется применение 50 000 МЕ 1 раз в неделю в течение 8 нед с последующим обязательным переходом на прием профилактических доз витамина D.

*Лекарственный препарат Девилам. Инструкция по медицинскому применению. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1d0d5e5a-37a5-4fa8-8261-888e9194cd06. Ссылка активна на 28.08.2024.

Таблица 2. Примеры режимов дозирования препарата Девилам для профилактики, лечения дефицита/недостаточности и поддержания целевых уровней витамина D
Table 2. Examples of Devilam dosing regimens for prevention, treatment of deficiency/insufficiency and maintenance of target vitamin D levels

Режим дозирования колекальциферола	Таблетки Девилам 5000 ME	Таблетки Девилам 50 000 ME
Профилактика дефицита витамина D		
Колекальциферол: 800–4000 ME/сут ИЛИ 5000–30 000 ME/нед ИЛИ 25 000–50 000 ME/мес	1 таблетка через день ИЛИ от 1 до 6 таблеток в неделю	1 таблетка 1 раз в месяц ИЛИ 1 таблетка 1 раз в 2 недели в зависимости от массы тела пациента
Профилактика дефицита витамина D у лиц с морбидным ожирением или тяжелым нарушением функции кишечника: 5000–10 000 ME/сут	1 таблетка ежедневно	1 таблетка 1 раз в 2 недели
Лечение установленного дефицита/ недостаточности витамина D (<30 нг/мл)	10 таблеток еженедельно в течение 4 нед – при уровне витамина D 20–30 нг/мл, в течение 8 нед – при уровне витамина D<20 нг/мл, далее перейти на поддерживающие дозы колекальциферола	1 таблетка 1 раз в неделю в течение 4 нед – при уровне витамина D 20–30 нг/мл, в течение 8 нед – при уровне витамина D<20 нг/мл, далее перейти на поддерживающие дозы колекальциферола

Для лечения недостаточности витамина D [уровень 25(ОН)D 20–29 нг/мл] у взрослых необходимо принимать по 50 000 ME 1 раз в неделю в течение 4 нед с последующим обязательным переходом на прием профилактических доз витамина D.

Очевидно, что необходимость профилактического применения препарата зависит от обеспеченности региона ультрафиолетом. Согласно современным российским и международным рекомендациям профилактические дозы колекальциферола следует принимать с ноября по апрель – для всего населения, круглогодично – для лиц старше 60–65 лет, в связи с тем что в этом возрасте витамин D в коже практически не синтезируется [1, 2].

Назначение лечебных доз препарата колекальциферола (50 000 ME) возможно также однократно у лиц, перенесших низкотравматичный перелом, с диагностированным остеопорозом, остеомалацией и другой костной патологией – перед назначением антирезорбтивной терапии (в том числе при невозможности определить уровень витамина D), а далее – в соответствии с рекомендованными дозами в комплексе с препаратами для лечения остеопороза.

При выявлении дефицита витамина D и назначении лечебных доз колекальциферола показан контроль эффективности проводимой терапии через 2 мес (контроль проводить через 3–4 дня после приема последней терапевтической дозы препарата) [1, 2].

Исследования показали, что прием высоких доз колекальциферола 50 000 ME более эффективно повышает уровни 25(ОН)D в сыворотке крови, чем при низкодозных курсах [68, 119].

С точки зрения безопасности показано, что высокодозная схема приема витамина D безопасна и эффективна у коморбидных пациентов, в том числе с метаболическим синдромом [120].

Варианты приема таблеток высокодозного витамина D в соответствии с рекомендуемыми профилактическими и лечебными дозами колекальциферола представлены в табл. 2.

Заключение

Результатом проведенного Междисциплинарного совета экспертов стал Междисциплинарный консенсус совета

экспертов, содержащий «портреты» пациентов, обладающих факторами риска и нуждающихся в своевременной и эффективной коррекции дефицита/недостаточности витамина D с использованием высокодозных матричных форм витамина D.

Дефицит витамина D остается значимой проблемой в Российской Федерации, а его устранение имеет огромное значение не только в поддержании оптимального костного обмена, но и в сопутствующей реализации других внескелетных положительных эффектов D-гормона. Применение высокодозных таблеток Девилам 5000 и 50 000 ME позволяет добиться достаточной концентрации витамина D в сыворотке крови, существенно повысить комплаентность пациентов и улучшить удобство приема, что особенно актуально у коморбидных пациентов с большим количеством препаратов, принимаемых ежедневно.

Эксперты рекомендовали широко использовать данный препарат в качестве:

- препарата высокодозного витамина D в рамках зарегистрированной инструкции по применению;
- препарата выбора для профилактики, лечения дефицита/недостаточности и поддержания целевых уровней витамина D с учетом: быстрого достижения терапевтического эффекта; хорошей переносимости и безопасности препарата, связанной с особым механизмом высвобождения действующего вещества, удобства интермитирующего приема для достижения большей комплаентности пациентов проводимому лечению.

Эксперты пришли к единому мнению, что препараты колекальциферола, в частности препарат Девилам в форме матричной таблетки с дозировкой 5000 и 50 000 ME, могут быть востребованы в Российской Федерации в рамках профилактики, устранения недостаточности/дефицита и поддержания целевых уровней витамина D у широких слоев населения (прил. 1).

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ОАО «Авексима».
Funding source. This study was supported by Avexima JSC.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Типичные «портреты» пациентов, обладающих факторами риска и нуждающихся в своевременной и эффективной коррекции дефицита/недостаточности витамина D с использованием высокодозных матричных форм витамина D
Typical "portraits" of patients with risk factors and in need of timely and effective correction of vitamin D deficiency/insufficiency using high-dose matrix formulations of vitamin D

Специальность врача	«Портреты» пациентов
Эндокринолог	Взрослые пациенты 18+ лет (осенне-зимний период) и, особенно, пожилые пациенты 60+ лет (круглогодично); пациенты с анамнезом падений / низкоэнергетических переломов; пациенты с ожирением (ИМТ>30 кг/м ²); пациенты до/после бариатрических операций; пациенты с различными типами нарушений углеводного и жирового обмена, метаболическим синдромом, некомпенсированным гипотиреозом; пациенты с наличием факторов риска либо с уже диагностированными метаболическими заболеваниями и/или ССЗ (предиабетом, СД, диабетической полинейропатией, диабетической нефропатией, АГ, дислипидемией, НАЖБП, ХСН); женщины в период подготовки к беременности; женщины старше 50 лет в период пре-, пери- и постменопаузы / мужчины с гипогонадизмом
Терапевт	Метаболический синдром; дислипидемия; гипертензия; предиабет и СД 2; ожирение; остеоартроз/остеоартрит; пациенты с синдромом мальабсорбции (целиакией, хроническим панкреатитом, нарушением секреции желчных кислот, холестазом, стеатогепатитом, циррозом, воспалительными заболеваниями кишечника – хроническим неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона, муковисцидозом); хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин); пожилые пациенты старше 60 лет; пациенты с тяжелыми вирусными инфекциями, включая COVID-19, и/или часто болеющие ОРВИ; пациенты с болезнью Альцгеймера и сосудистыми нарушениями в анамнезе; женщины старше 50 лет в период пре-, пери- и постменопаузы / мужчины с гипогонадизмом
Специалисты по бариатрической помощи	Пациенты с ожирением (ИМТ>30 кг/м ²) в период подготовки к оперативному вмешательству; пациенты с синдромом мальабсорбции после проведенной бариатрической операции
Ревматолог	Пациенты с аутоиммунными заболеваниями, такими как РА, аутоиммунный миозит, смешанное заболевание соединительной ткани, рецидивирующий полихондрит; пациенты с синдромом Шегрена, СКВ, системной склеродермией, пациенты с анамнезом падений / низкоэнергетических переломов; пациенты с остеопорозом/остеомаляцией; пациенты с остеоартритом; пациенты со скелетно-мышечной болью
Геронтолог	Остеопороз; остеомаляция; остеоартрит; лица со скелетно-мышечной болью; пациенты, которым необходима быстрая коррекция недостаточности витамина D перед введением инъекционной антирезорбтивной терапии для лечения остеопороза; пациенты домов престарелых или иных специализированных социальных учреждений; пожилые люди с падениями или нетравматическими переломами в анамнезе; пациенты с хронической болью; пациенты с саркопенией / саркопеническим ожирением; пациенты со снижением когнитивного статуса / деменцией; пациенты со старческой астенией; пациенты с болезнью Альцгеймера и сосудистыми нарушениями в анамнезе; пациенты с наличием факторов риска либо с уже диагностированными метаболическими заболеваниями и/или ССЗ (метаболическим синдромом, СД 2, предиабетом, НАЖБП, АГ, дислипидемией, ХСН)
Онколог	Пациенты с онкозаболеванием текущим или в анамнезе; пациенты с лимфомами; пациенты с синдромом мальабсорбции на фоне развившегося радиационного и/или «химиотерапевтического» энтерита
Врачи всех специальностей	Долгосрочная терапия препаратами, влияющими на метаболизм витамина D, такими как противосудорожные препараты, глюкокортикоиды, лекарства от синдрома приобретенного иммунодефицита, противогрибковые, гиполипидемические средства, холестирамин, орлистат. Особенности питания: пациенты, придерживающиеся вегетарианства/веганства или строгой диеты с целью быстрого снижения массы тела. Темный оттенок кожи: пациенты азиатского, африканского, латиноамериканского происхождения (с темной кожей, иммигрировавшие из другого региона)

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия	СД – сахарный диабет
АИТ – аутоиммунный тиреоидит	СД 1 – сахарный диабет 1-го типа
ДТЗ – диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса)	СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
ИМТ – индекс массы тела	СКВ – системная красная волчанка
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ПППТ – первичный гиперпаратиреоз	COVID-19 – новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2
ПТГ – паратиреоидный гормон	
РА – ревматоидный артрит	

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Дефицит витамина D. Клинические рекомендации РАЭ. М. 2021 [Defitsit vitamina D. Klinicheskie rekomendatsii RAE. Moscow. 2021 (in Russian)].
- Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients*. 2022;14(7). DOI:10.3390/nu14071483
- 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;53(4):403-8 [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):403-8 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2015-403-408
- Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы Эндокринологии*. 2016;62(4):60-84 [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya JE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl201662460-84
- Баранов И.И., Дорофейников В.В., Зазерская И.Е., и др. Междисциплинарное руководство по профилактике и лечению дефицита витамина D в прегравидарном периоде, во время беременности и после родов (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – E55). Под ред. Е.Н. Гриневой, И.Ю. Коран, Е.В. Уваровой. СПб.: Эко-Вектор, 2020 [Baranov II, Dorofeynikov VV, Zazerskaia IE, et al. Mezhdistsiplinarnoe rukovodstvo po profilaktike i lecheniiu defitsita vitamina D v pregravidarnom periode, vo vremia beremennosti i posle rodov (kod po Mezhdunarodnoi klassifikatsii boleznei 10-go peresmotra – E55). Pod red. EN Grinevoi, Iu Kogan, EV Uvarovoi. Saint Petersburg: Eko-Vektor, 2020 (in Russian)].
- Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция для взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. Рекомендации РАОП. 2016 [Profilaktika, diagnostika i lechenie defitsita vitamina D i kal'tsiia dlia vzroslogo naseleniia i u patsientov s osteoporozom. Rekomendatsii RAOP. 2016 (in Russian)].
- Нормальная беременность. Клинические рекомендации Минздрава России. 2023. Режим доступа: <https://oagrt.ru/clinicalrec>. Ссылка активна на 28.08.2024 [Normal'naia beremennost'. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. 2023. Available at: <https://oagrt.ru/clinicalrec>. Accessed: 28.08.2024 (in Russian)].
- Падения у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации Минздрава России. 2020 [Padeniia u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. 2020 (in Russian)].
- Старческая астения. Клинические рекомендации Минздрава России. 2020 [Starcheskaia asteniia. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. 2020 (in Russian)].
- Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации Минздрава России. 2021 [Khronicheskaiia bol' u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. 2021 (in Russian)].
- Janoušek J, Pilařová V, Macáková K, et al. Vitamin D: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2022;59(8):517-54. DOI:10.1080/10408363.2022.2070595
- Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D. *Остеопороз и остеопатии*. 2017;20(3):90-101 [Pigarova EA, Petrushkina AA. Non-classical effects of vitamin D. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2017;20(3):90-101 (in Russian)]. DOI:10.14341/osteo2017390-101
- Ginde AA, Blatchford P, Breese K, et al. High-Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: A Randomized Clinical Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(3):496-503. DOI:10.1111/jgs.14679
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. DOI:10.1136/bmj.i6583
- Sha S, Chen LJ, Brenner H, Schöttker B. Associations of 25-hydroxyvitamin D status and vitamin D supplementation use with mortality due to 18 frequent cancer types in the UK Biobank cohort. *Eur J Cancer*. 2023;191:113241. DOI:10.1016/j.ejca.2023.113241
- Beltrán-García J, Osca-Verdegal R, Pallardó FV, et al. Oxidative Stress and Inflammation in COVID-19-Associated Sepsis: The Potential Role of Anti-Oxidant Therapy in Avoiding Disease Progression. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(10). DOI:10.3390/antiox9100936
- Goddek S. Vitamin D3 and K2 and their potential contribution to reducing the COVID-19 mortality rate. *Int J Infect Dis*. 2020;99:286-90. DOI:10.1016/j.ijid.2020.07.080
- Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, et al. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83 000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2019;4(8):765-76. DOI:10.1001/jamacardio.2019.1870
- Zhang Y, Fang F, Tang J, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019;366:l4673. DOI:10.1136/bmj.l4673
- Gallagher JC. Vitamin D and aging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(2):319-2. DOI:10.1016/j.ecl.2013.02.004
- Verlaan S, Maier AB, Bauer JM, et al. Sufficient levels of 25-hydroxyvitamin D and protein intake required to increase muscle mass in sarcopenic older adults – the PROVIDE study. *Clin Nutr*. 2018;37(2):551-5. DOI:10.1016/j.clnu.2017.01.005
- Jia J, Hu J, Huo X, et al. Effects of vitamin D supplementation on cognitive function and blood Aβ-related biomarkers in older adults with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(12):1347-32. DOI:10.1136/jnnp-2018-320199
- Harse JD, Zhu K, Bucks RS, et al. Investigating Potential Dose-Response Relationships between Vitamin D Status and Cognitive Performance: A Cross-Sectional Analysis in Middle- to Older-Aged Adults in the Busselton Healthy Ageing Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;19(1):450. DOI:10.3390/ijerph19010450
- Shah VP, Nayfeh T, Alsawaf Y, et al. A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(8):1961-94. DOI:10.1210/clinem/dgae312
- Рунова Г.Е., Голоунина О.О., Глинкина И.В., Фадеев В.В. Первичный гиперпаратиреоз и дефицит витамина D. *Терапевтический архив*. 2021;93(10):1221-6 [Runova GE, Golounina OO, Glinkina IV, Fadeev VV. Primary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(10):1221-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.10.201081
- Алексеева Н.С. Лечение метаболического синдрома у молодых пациентов с дефицитом витамина D. *Терапевтический архив*. 2020;92(10):34-9 [Aleksееva NS. Treatment of metabolic syndrome in young patients with vitamin D deficiency. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(10):34-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.10.000370
- Духанин А.С. Препараты витамина D: от действующего начала к терапевтическим эффектам. *Лечащий Врач*. 2022;9(25):66-71 [Dukhanin AS. Vitamin D drug formulation: from active substance to therapeutic effects. *Lechaschi Vrach*. 2022;9(25):66-71 (in Russian)]. DOI:10.51793/OS.2022.25.9.001
- Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., и др. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых. *Терапевтический архив*. 2021;93(10):1209-16 [Suplotova LA, Avdeeva VA, Pigarova EA, et al. The first Russian multicenter non-interventional registry study to study the incidence of vitamin D deficiency and insufficiency in Russian Federation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(10):1209-16 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.10.201071
- Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., и др. Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению не-

- достаточности витамина D у детей раннего возраста в России. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2015;94(1):62-7 [Zaharova IN, Maltsev SV, Borovik TE, et al. Results of a multicenter research "Rodnichok" for the study of vitamin D insufficiency in infants in Russia. *Pediatrics n.a. GN Speransky*. 2015;94(1):62-7 (in Russian)].
30. Saraf R, Morton SM, Camargo CA Jr, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status – a systematic review. *Matern Child Nutr*. 2016;12(4):647-8. DOI:10.1111/mcn.12210
 31. Платонова Н.М., Рыбакова А.А., Никанкина Л.В., и др. Витамин D и беременность: современное состояние проблемы в центральных регионах РФ. *Проблемы Эндокринологии*. 2020;66(6):81-7 [Platonova NM, Rybakova AA, Nikankina LV, et al. Vitamin D and pregnancy: current state of the problem in the central regions of the Russian Federation. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(6):81-7 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12693
 32. Karras S, Paschou SA, Kandaraki E, et al. Hypovitaminosis D in pregnancy in the Mediterranean region: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(9):979-86. DOI:10.1038/ejcn.2016.12
 33. Purdue-Smithe AC, Whitcomb BW, Szegda KL, et al. Vitamin D and calcium intake and risk of early menopause. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(6):1493-501. DOI:10.3945/ajcn.116.145607
 34. Alinia T, Sabour S, Hashemipour M, et al. Relationship between vitamin D levels and age of menopause and reproductive lifespan: Analysis based on the National health and nutrition examination survey (NHANES) 2001-2018. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023;289:183-8. DOI:10.1016/j.ejogrb.2023.09.003
 35. Hirani V, Cumming RG, Naganathan V, et al. Longitudinal Associations Between Vitamin D Metabolites and Sarcopenia in Older Australian men: The Concord Health and Aging in Men Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;73(1):131-3. DOI:10.1093/gerona/glx086
 36. Thanapluetiwong S, Chewcharat A, Takkavatakarn K, et al. Vitamin D supplement on prevention of fall and fracture: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(34):e21506. DOI:10.1097/MD.00000000000021506
 37. Rosendahl-Riise H, Spielau U, Ranhoff AH, et al. Vitamin D supplementation and its influence on muscle strength and mobility in community-dwelling older persons: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet*. 2017;30(1):3-15. DOI:10.1111/jhn.12394
 38. De Spiegeleer A, Beckwée D, Bautmans I, et al. Pharmacological Interventions to Improve Muscle Mass, Muscle Strength and Physical Performance in Older People: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-analyses. *Drugs Aging*. 2018;35(8):719-34. DOI:10.1007/s40266-018-0566-y
 39. Авдеева В.А., Сячина С.Н., Суплотова Л.А. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом: роль дефицита витамина D. *Остеопороз и остеопатии*. 2024;27(1):35-41 [Avdeeva VA, Syachina SN, Suplotova LA. Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus: the role of vitamin D deficiency. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2024;27(1):35-41 (in Russian)]. DOI:10.14341/osteo13152
 40. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Высокая распространенность низких уровней витамина D при эндокринных заболеваниях. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(4):398-405 [Pigarova EA, Dzeranova LK. High prevalence of low vitamin D levels in endocrine disorders. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(4):398-405 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12799
 41. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации РАЭ. М.-Тверь: Триада, 2020 [Defitsit vitamina D u vzroslykh: diagnostika, lechenie i profilaktika. Klinicheskie rekomendatsii RAE. Moscow-Tver: Triada, 2020 (in Russian)].
 42. Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Роль витамина D при эндокринных заболеваниях. *Лабораторная служба*. 2021;10(2):34-46 [Pigarova EA, Povaliaeva AA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa. The role of vitamin D in endocrine diseases. *Laboratory Service*. 2021;10(2):34-46 (in Russian)]. DOI:10.17116/labs20211002134
 43. Салухов В.В., Ковалевская Е.А., Курбанова В.В. Костные и внекостные эффекты витамина D, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита. *Медицинский Совет*. 2018;4(4):90-9 [Salukhov VV, Kovalevskaya EA, Kurbanova VV. Osteal and extraosteal effects of vitamin D and its opportunities of medication correction of its deficiency. *Medical Council*. 2018;4(4):90-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-4-90-99
 44. Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med*. 2008;149(4):242-50. DOI:10.7326/0003-4819-149-4-200808190-00005
 45. Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, Lips P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis – a clinical update. *J Intern Med*. 2006;259(6):539-2. DOI:10.1111/j.1365-2796.2006.01655.x
 46. Boonen S, Lips P, Bouillon R, et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1415-23. DOI:10.1210/jc.2006-1404
 47. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):E1283-304. DOI:10.1210/jc.2013-1195
 48. Маганева И.С., Пигарова Е.А., Шульпекова Н.В., и др. Оценка фосфорно-кальциевого обмена и метаболитов витамина D у пациентов с первичным гиперпаратиреозом на фоне болюсной терапии колекальциферолом. *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(6):68-79 [Maganeva IS, Pigarova EA, Shulpekova NV, et al. Vitamin D metabolite and calcium phosphorus metabolism in patients with primary hyperparathyroidism on the background of bolus therapy with colecalciferol. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(6):68-79 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12851
 49. Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Реброва О.Ю., и др. Ассоциация предоперационной терапии колекальциферолом и гипокальциемии после паратиреоидэктомии у больных с первичным гиперпаратиреозом. *Проблемы Эндокринологии*. 2024;70(1):38-45 [Elfimova AR, Eremkina AK, Rebrova OYu, et al. Association between preoperative cholecalciferol therapy and hypocalcemia after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(1):38-45 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl13324
 50. Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Tsekouras KC, et al. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? *Hell J Nucl Med*. 2015;18(3):222-7.
 51. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol*. 2011;8(3):243-7. DOI:10.1038/cmi.2010.73
 52. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, et al. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. *Endocrine*. 2012;42(3):739-41. DOI:10.1007/s12020-012-9679-y
 53. Zhang H, Liang L, Xie Z. Low Vitamin D Status is Associated with Increased Thyrotropin-Receptor Antibody Titer in Graves Disease. *Endocr Pract*. 2015;21(3):258-63. DOI:10.4158/EP14191.OR
 54. Pilz S, Kienreich K, Rutters F, et al. Role of vitamin D in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2013;13(2):261-70. DOI:10.1007/s11892-012-0358-4
 55. Zhang Y, Tan H, Tang J, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Prevention of Type 2 Diabetes in Patients With Prediabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1650-68. DOI:10.2337/dc19-1708
 56. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. Vitamin D Supplementation, Glycemic Control, and Insulin Resistance in Prediabetics: A Meta-Analysis. *J Endocr Soc*. 2018;2(7):687-709. DOI:10.1210/je.2017-00472
 57. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3097-110. DOI:10.1210/jc.2017-01024
 58. Azmi S, Ferdousi M, Kalteniece A, et al. Diagnosing and managing diabetic somatic and autonomic neuropathy. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019;10:2042018819826890. DOI:10.1177/2042018819826890
 59. Zhang B, Zhao W, Tu J, et al. The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and type 2 diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(48):e18118. DOI:10.1097/MD.00000000000018118
 60. Wang Y, Yang S, Zhou Q, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Renal Function, Inflammation and Glycemic Control in Patients

- with Diabetic Nephropathy: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44(1):72-87. DOI:10.1159/000498838
61. Giustina A, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al. Vitamin D in the older population: a consensus statement. *Endocrine.* 2023;79(1):31-44. DOI:10.1007/s12020-022-03208-3
 62. Haghighat N, Sohrabi Z, Bagheri R, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Vitamin D Status of Patients with Severe Obesity in Various Regions Worldwide. *Obes Facts.* 2023;16(6):519-39. DOI:10.1159/000533828
 63. Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(6):389-94. DOI:10.1097/MED.0000000000000371
 64. Borges JLC, Miranda ISM, Sarquis MMS, et al. Obesity, Bariatric Surgery, and Vitamin D. *J Clin Densitom.* 2018;21(2):157-62. DOI:10.1016/j.jocd.2017.03.001
 65. Peterson LA, Cheskin LJ, Schweitzer MA, et al. Treatment for Vitamin D Deficiency Prior to Bariatric Surgery: a Prospective Cohort Study. *Obes Surg.* 2016;26(5):1146-9. DOI:10.1007/s11695-016-2115-2
 66. Pellegrini M, Rahimi F, Boschetti S, et al. Pre-operative micronutrient deficiencies in patients with severe obesity candidates for bariatric surgery. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(7):1413-43. DOI:10.1007/s40618-020-01439-7
 67. Slater GH, Ren CJ, Siegel N, et al. Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. *J Gastrointest Surg.* 2004;8(1):48-55; discussion 54-5. DOI:10.1016/j.gassur.2003.09.020
 68. De Niet S, Coffiner M, Da Silva S, et al. A Randomized Study to Compare a Monthly to a Daily Administration of Vitamin D₃ Supplementation. *Nutrients.* 2018;10(6). DOI:10.3390/nu10060659
 69. Galyean S, Syn D, Subih HS, Boylan M. Improving vitamin D status in bariatric surgery subjects with monthly high-dose ergocalciferol. *Int J Vitam Nutr Res.* 2022;92(2):109-17. DOI:10.1024/0300-9831/a000728
 70. Carlin AM, Rao DS, Yager KM, et al. Treatment of vitamin D depletion after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized prospective clinical trial. *Surg Obes Relat Dis.* 2009;5(4):444-9. DOI:10.1016/j.soard.2008.08.004
 71. Iruretagoyena M, Hirigoyen D, Naves R, Burgos PI. Immune Response Modulation by Vitamin D: Role in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2015;6:513. DOI:10.3389/fimmu.2015.00513
 72. Charoenngam N. Vitamin D and Rheumatic Diseases: A Review of Clinical Evidence. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19). DOI:10.3390/ijms221910659
 73. Shipton EA, Shipton EE. Vitamin D and Pain: Vitamin D and Its Role in the Aetiology and Maintenance of Chronic Pain States and Associated Comorbidities. *Pain Res Treat.* 2015;904967. DOI:10.1155/2015/904967
 74. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess.* 2019;23(2):1-44. DOI:10.3310/hta23020
 75. Abioye AI, Bromage S, Fawzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health.* 2021;6(1). DOI:10.1136/bmjgh-2020-003176
 76. Jordan T, Siuka D, Rotovnik NK, Pfeifer M. COVID-19 and Vitamin D – a Systematic Review. *Zdr Varst.* 2022;61(2):124-32. DOI:10.2478/sjph-2022-0017
 77. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, et al. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(5):1308-36. DOI:10.1080/10408398.2020.1841090
 78. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020;12(4). DOI:10.3390/nu12040988
 79. Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2013;8(6):e65835. DOI:10.1371/journal.pone.0065835
 80. Каронова Т.Л., Руденко Е.В., Радаева О.А., и др. Обеспеченность населения витамином D в период пандемии COVID-19: опыт России и Беларуси. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук.* 2022;19(4):424-32 [Karonova TL, Rudenko EV, Radaeva OA, et al. Vitamin D status during the COVID-19 pandemic: the experience of Russia and Belarus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series.* 2022;19(4):424-32 (in Russian)]. DOI:10.29235/1814-6023-2022-19-4-424-432
 81. Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Головатюк К.А., и др. Инфицированность SARS-CoV-2 в зависимости от уровня обеспеченности витамином D. *Проблемы Эндокринологии.* 2021;67(5):20-8 [Karonova TL, Andreeva AT, Golovatyuk KA, et al. SARS-CoV-2 morbidity depending on vitamin D status. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(5):20-8 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12820
 82. Karonova TL, Kudryavtsev IV, Golovatyuk KA, et al. Vitamin D Status and Immune Response in Hospitalized Patients with Moderate and Severe COVID-19. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(3). DOI:10.3390/ph15030305
 83. Karonova TL, Golovatyuk KA, Kudryavtsev IV, et al. Effect of Cholecalciferol Supplementation on the Clinical Features and Inflammatory Markers in Hospitalized COVID-19 Patients: A Randomized, Open-Label, Single-Center Study. *Nutrients.* 2022;14(13). DOI:10.3390/nu14132602
 84. Karonova TL, Mikhaylova AA, Golovatyuk KA, et al. Vitamin D Metabolism Parameters and Cytokine Profile in COVID-19 Patients with Bolus Cholecalciferol Supplementation. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(13). DOI:10.3390/diagnostics14131408
 85. Мараева И.С., Бондаренко А.С., Милиутина А.П., и др. Динамика показателей минерального обмена у госпитализированных пациентов с COVID-19, влияние этиотропной и патогенетической терапии. *Проблемы Эндокринологии.* 2023;69(4):77-86 [Maganeva IS, Bondarenko AS, Miliutina AP, et al. Dynamics the parameters of mineral metabolism in hospitalized patients with COVID-19, the impact of etiologic and pathogenetic therapy. *Problems of Endocrinology.* 2023;69(4):77-86 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl13304
 86. Povaliaeva A, Bogdanov V, Pigarova E, et al. Impaired Vitamin D Metabolism in Hospitalized COVID-19 Patients. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(8). DOI:10.3390/ph15080906
 87. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, et al. Serum 25(OH)D Level on Hospital Admission Associated With COVID-19 Stage and Mortality. *Am J Clin Pathol.* 2021;155(3):381-8. DOI:10.1093/ajcp/aqaa252
 88. Dupuis ML, Pagano MT, Pierdominici M, Ortona E. The role of vitamin D in autoimmune diseases: could sex make the difference? *Biol Sex Differ.* 2021;12(1):12. DOI:10.1186/s13293-021-00358-3
 89. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause.* 2012;19(4):387-95. DOI:10.1097/gme.0b013e31824d8f40
 90. Guan Y, Hao Y, Guan Y, et al. The Effect of Vitamin D Supplementation on Rheumatoid Arthritis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:596007. DOI:10.3389/fmed.2020.596007
 91. Chevalley T, Brandi ML, Cashman KD, et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clin Exp Res.* 2022;34(11):2603-63. DOI:10.1007/s40520-022-02279-6
 92. Mouli VH, Schudrowitz N, Carrera CX, et al. High-Dose Vitamin D Supplementation Can Correct Hypovitaminosis D Prior to Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2022;37(2):274-7. DOI:10.1016/j.arth.2021.10.016
 93. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, et al. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev.* 2013;34(1):33-83. DOI:10.1210/er.2012-1012
 94. Molina P, Carrero JJ, Bover J, et al. Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health in chronic kidney disease. *J Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* 2017;8(5):686-701. DOI:10.1002/jcsm.12218.
 95. Мачехина Л.В., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Дефицит витамина D у пожилых лиц с синдромом старческой астении. *Профилактическая медицина.* 2019;22(5):118-24 [Machekhina LV, Dudinskaya EN, Tkacheva ON. Vitamin D deficiency in elderly people

- with senile asthenia. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(5):118-24 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed201922051118
96. Старческая астения. Клинические рекомендации Минздрава России. 2024 [Starcheskaia asteniia. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. 2024 (in Russian)].
 97. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Мильто А.С., и др. Падения у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;(2):153-85 [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Mil'to AS, et al. Falls in older and senile patients. Clinical giudelines. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;(2):153-85 (in Russian)]. DOI:10.37586/2686-8636-2-2021-148-174
 98. Ткачева О.Н., Наумов А.В., Котовская Ю.В., и др. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;(3):275-320 [Tkacheva ON, Naumov AV, Kotovskaya YuV, et al. Chronic pain in older and senile patients. Clinical guidelines. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;(3):275-320 (in Russian)]. DOI:10.37586/2686-8636-3-2021-275-312
 99. Wanigatunga AA, Sternberg AL, Blackford AL, et al. The effects of vitamin D supplementation on types of falls. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(10):2851-84. DOI:10.1111/jgs.17290
 100. Camargo CA, Sluyter J, Stewart AW, et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Acute Respiratory Infections in Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2020;71(2):311-1. DOI:10.1093/cid/ciz801
 101. McCullough PJ, Lehrer DS, Amend J. Daily oral dosing of vitamin D₃ using 5000 TO 50,000 international units a day in long-term hospitalized patients: Insights from a seven year experience. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;189:228-39. DOI:10.1016/j.jsbmb.2018.12.010
 102. Carlberg C, Velleuer E. Vitamin D and the risk for cancer: A molecular analysis. *Biochem Pharmacol*. 2022;196:114735. DOI:10.1016/j.bcp.2021.114735
 103. Moukayed M, Grant WB. Molecular link between vitamin D and cancer prevention. *Nutrients*. 2013;5(10):3993-4021. DOI:10.3390/nu5103993
 104. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, et al. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(5):342-57. DOI:10.1038/nrc3691
 105. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33-44. DOI:10.1056/NEJMoa1809944
 106. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2012;33(3):456-92. DOI:10.1210/er.2012-1000
 107. Maurya VK, Aggarwal M. Factors influencing the absorption of vitamin D in GIT: an overview. *J Food Sci Technol*. 2017;54(12):3753-75. DOI:10.1007/s13197-017-2840-0
 108. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Яценко Д.А. Витамин D – вопросы всасывания и метаболизма в норме и при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(1):123-33 [Pigarova EA, Dzeranova LK, Yatsenko DA. Absorption and metabolism of vitamin D in health and in gastrointestinal tract diseases. *Obesity and Metabolism*. 2022;19(1):123-33 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12835
 109. Reboul E, Goncalves A, Comera C, et al. Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: evidences for involvement of cholesterol transporters. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55(5):691-702. DOI:10.1002/mnfr.201000553
 110. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;55(9):1193-205. DOI:10.1080/10408398.2012.688897
 111. Поваляева А.А., Пигарова Е.А., Романова А.А., и др. Витамин D-связывающий белок как многофункциональный компонент сыворотки крови. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(1):103-10 [Povaliaeva AA, Pigarova EA, Romanova AA, et al. Vitamin D-Binding Protein: Multifunctional Component of Blood Serum. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):103-10 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn1396
 112. Коцур Ю.М., Флисюк Е.В. Современные полимеры в технологии таблеток с пролонгированным высвобождением. *Формулы Фармации*. 2020;2(1):36-43 [Kotsur JM, Flisyuk EV. Modern polymers in prolonged release tablet technology. *Pharmacy Formulas*. 2020;2(1):36-43 (in Russian)]. DOI: 10.17816/phf21267
 113. Sahota O, Munday MK, San P, et al. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone*. 2004;35(1):312-9. DOI:10.1016/j.bone.2004.02.003
 114. Priemel M, von Demarus C, Klatte TO, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res*. 2010;25(2):305-12. DOI:10.1359/jbmr.090728
 115. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30. DOI:10.1210/jc.2011-0385
 116. Giustina A, Bouillon R, Binkley N, et al. Controversies in Vitamin D: A Statement From the Third International Conference. *JBM Plus*. 2020;4(12):e10417. DOI:10.1002/jbm4.10417
 117. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(8):466-79. DOI:10.1038/nrendo.2017.31
 118. Fraile Navarro D, López García-Franco A, Niño de Guzmán E, et al. Vitamin D recommendations in clinical guidelines: A systematic review, quality evaluation and analysis of potential predictors. *Int J Clin Pract*. 2021;75(11):e14805. DOI:10.1111/ijcp.14805
 119. Malihi Z, Lawes CMM, Wu Z, et al. Monthly high-dose vitamin D₃ supplementation and self-reported adverse events in a 4-year randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2019;38(4):1581-57. DOI:10.1016/j.clnu.2018.07.034
 120. Karampela I, Sakelliou A, Vallianou N, et al. Vitamin D and Obesity: Current Evidence and Controversies. *Curr Obes Rep*. 2021;10(2):162-80. DOI:10.1007/s13679-021-00433-1

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.09.2024



OMNIDOCTOR.RU

Вехи жизни и научно-педагогического пути Михаила Ивановича Балаболкина (к 90-летию со дня рождения профессора М.И. Балаболкина)

Н.А. Петунина, И.А. Кузина[✉], Е.В. Гончарова, Н.С. Мартиросян, М.Э. Тельнова, М.В. Хачатуров

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Статья посвящена 90-летию юбилею со дня рождения профессора Михаила Ивановича Балаболкина. Известный эндокринолог, доктор медицинских наук, профессор, директор Института диабета Всесоюзного эндокринологического научного центра, заведующий кафедрой эндокринологии сначала в Московском медико-стоматологическом институте им. Н.А. Семашко, а затем – в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Михаил Иванович навсегда остался в памяти всех его учеников и последователей. Статья содержит не только биографические данные профессиональной и научной деятельности профессора, историю создания кафедр эндокринологии, которые он возглавлял, но и воспоминания людей, хорошо знакомых с ним. Особое внимание уделено его личным качествам, семье, отношению к коллективу и увлечениям.

Ключевые слова: Михаил Иванович Балаболкин, эндокринолог, профессор, 90 лет, кафедра эндокринологии

Для цитирования: Петунина Н.А., Кузина И.А., Гончарова Е.В., Мартиросян Н.С., Тельнова М.Э., Хачатуров М.В. Вехи жизни и научно-педагогического пути Михаила Ивановича Балаболкина (к 90-летию со дня рождения профессора М.И. Балаболкина). Терапевтический архив. 2024;96(10):1007–1011. DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202858

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

HISTORY OF MEDICINE

The milestones of the life and scientific-pedagogical path of Mikhail Ivanovich Balabolkin (to the 90th anniversary of the birth of Professor M.I. Balabolkin)

Nina A. Petunina, Irina A. Kuzina[✉], Ekaterina V. Goncharova, Narine S. Martirosian, Milena E. Telnova,
Mikhail V. Khachaturov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The article is dedicated to the 90th year of the birth of Professor Mikhail Ivanovich Balabolkin. He was a well-known endocrinologist, Doctor of Medical Science, Director of the Institute of Diabetes of The National Medical Research Center for Endocrinology of the Russian Academy of Medical Sciences, Head of the Departments of Endocrinology at the Moscow Medical and Dental Institute named after N.A. Semashko, and subsequently at the Moscow Medical Academy named after I. M. Sechenov. Mikhail Ivanovich will forever remain in the memory of all his students and colleagues. The article contains not only biographical data on the professor's professional and scientific activities, the history of the creation of the departments of endocrinology, which he headed, but also memories of people who were well acquainted with Mikhail Ivanovich. Particular attention in the article is paid to the personal qualities of M.I. Balabolkin, his family, attitude towards his professional team and hobbies.

Keywords: Mikhail Ivanovich Balabolkin, endocrinologist, professor, 90 years, Department of Endocrinology

For citation: Petunina NA, Kuzina IA, Goncharova EV, Martirosian NS, Telnova ME, Khachaturov MV. The milestones of the life and scientific-pedagogical path of Mikhail Ivanovich Balabolkin (to the 90th anniversary of the birth of Professor M.I. Balabolkin). Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(10):1007–1011. DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202858

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кузина Ирина Александровна – ассистент каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. E-mail: mia986@mail.ru

[✉]Irina A. Kuzina. E-mail: mia986@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7923-4894

Петунина Нина Александровна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Nina A. Petunina. ORCID: 0000-0001-9390-1200

Гончарова Екатерина Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Ekaterina V. Goncharova. ORCID: 0000-0001-7025-8427

Мартиросян Нарине Степановна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Narine S. Martirosian. ORCID: 0000-0002-0202-1257

Тельнова Милена Эдуардовна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Milena E. Telnova. ORCID: 0000-0001-8007-9721

Хачатуров Михаил Викторович – студент VI курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Mikhail V. Khachaturov. ORCID: 0000-0001-7606-6565

Введение

В 2024 г. исполнилось бы 90 лет Михаилу Ивановичу Балаболкину, профессору, доктору медицинских наук, директору Института диабета Всесоюзного эндокринологического научного центра, впоследствии переименованного в Эндокринологический научный центр (1990–2006), главному внештатному диabetологу России.

Михаил Иванович являлся заведующим кафедрой эндокринологии лечебного факультета Московского медико-стоматологического института им. Н.А. Семашко (1977–1991), заведующим кафедрой эндокринологии факультета послевузовского профессионального образования врачей Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова (1991–2008), главным специалистом ученого медицинского совета Минздрава СССР (1966–1971), советником по медицине Постоянного представительства СССР при ООН (США, 1971–1975), главным специалистом по научному сотрудничеству Минздрава СССР (1975–1979), главным редактором издательства «Медицина» (1979–1984).

Становление профессиональной деятельности

Михаил Иванович Балаболкин (1934–2009) родился в г. Кушве Свердловской области в семье рабочих. В 1953 г. окончил фельдшерскую школу и поступил на педиатрический факультет 2-го Московского государственного медицинского института им. И.В. Сталина (ныне – ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»); **рис. 1.** Обучение талантливого студента и сталинского стипендиата продолжилось в Праге в Карловом университете на медицинском факультете, который он успешно окончил в 1959 г. Лидия Михайловна Балаболкина, супруга Михаила Ивановича, вспоминала, что «непостижимым образом ему удавалось сдавать сессии досрочно, выкраивая лишние дни для того, чтобы подольше побыть с родными в Москве. И почти все экзамены (на чешском языке) были им сданы на “единички”, то есть на “отлично”». Еще в студенческие годы он увлекся эндокринологией, посещал научный кружок под руководством известного профессора, эндокринолога, доктора Йосефа Харвата, вел переписку с профессором Н.А. Шерешевским, обсуждая перспективы своей дальнейшей научной работы и практики.

Самостоятельную врачебную деятельность Михаил Иванович начал на Камчатке в Мильковской районной больнице, работая заведующим инфекционным отделением (и единственным его сотрудником) в 1959–1961 гг. Однако и в этот период он не оставлял эндокринологию и вел научную работу, в частности проводил обследование населения на предмет нарушения функции щитовидной железы. Работа «Зоб в долине реки Камчатка» завершилась блестящим докладом на конференции врачей Сибири и Дальнего Востока в 1961 г. Спустя 3 года, по возвращении в г. Москву, его трудовая деятельность до 1966 г. продолжалась в должности младшего научного сотрудника во Всесоюзном научно-исследовательском институте экспериментальной эндокринологии и химии гормонов под руководством профессора Е.А. Васюковой.

Таким образом, начиная с 1962 г., вся трудовая и научная деятельность профессора М.И. Балаболкина была связана с эндокринологией, которая стала его судьбой на всю оставшуюся жизнь. Как любил повторять сам ученый, у него было «пять любимых женщин – Родина, мать, медицина, эндокринология и жена».

Научная и организационная работа

Диссертация «Секреция гормона роста при акромегалии в зависимости от течения и лечения заболевания» на



Рис. 1. Первый или второй курс медицинского института. Справа – М.И. Балаболкин.

Fig. 1. First or second year of medical school. On the right – M.I. Balabolkin.

соискание ученой степени кандидата медицинских наук защищена М.И. Балаболкиным в 1966 г., а докторская диссертация «Секреция гормона роста и инсулина при эндокринных заболеваниях» – в 1971 г.

Михаил Иванович постоянно сочетал научно-педагогическую деятельность с организационной. Так, в 1966–1971 гг. он являлся главным специалистом ученого медицинского совета Минздрава СССР. Данный период знаменателен совместной работой с доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой радиологии Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей (ЦОЛИУВ, ныне – ФГБОУ ДПО РМАНПО) Ю.Н. Касаткиным. Здесь Михаил Иванович продолжил исследовательскую деятельность. Он стоял у истоков внедрения радиоиммунологических методов определения уровня гормонов у пациентов с эндокринной патологией, изучения механизмов инсулин-рецепторного взаимодействия, перекисного окисления липидов и окислительного стресса при сахарном диабете, аутоиммунных нарушений и их генетической основы при заболеваниях щитовидной железы. Результатами многочисленных экспериментов стали разработка и внедрение им радиоиммунологического метода определения гормона роста человека в сыворотке крови, что явилось прорывом для науки в СССР и открыло новые возможности в диагностике и лечении больных с нарушением функции гипофиза. Увлеченность наукой на уровне не только клинических исследований, но и биохимии, молекулярной биологии позволяла ему планировать и претворять в жизнь научные исследования аспирантов и докторантов в самых актуальных областях знаний.

В 1971 г., после защиты докторской диссертации, имея достаточно большой опыт научной и организационной работы, Михаил Иванович направлен на ответственную работу международного уровня – назначен советником по медицине Постоянного представительства СССР при ООН в Нью-Йорке, США (1971–1975). Безусловно, данному назначению способствовал и тот факт, что он владел английским языком, который самостоятельно изучил во время стажировки в г. Лондоне, где он провел 4 мес. «Это назначение было очень неожиданным, волнительным,

предстояло ехать в страну, находящуюся в состоянии “холодной войны” с нашей...», – так описала данный момент жизни Лидия Михайловна Балаболкина. После возвращения из США он продолжил работу в Минздраве СССР, где проработал до 1979 г. в должности главного специалиста по научному сотрудничеству, а в 1979–1984 гг. возглавлял издательство «Медицина», будучи главным редактором.

Первая кафедра эндокринологии

Параллельно с работой в Минздраве СССР Михаил Иванович Балаболкин осуществлял научную и педагогическую работу, организовал и возглавил одну из первых среди медицинских вузов Москвы и страны кафедру эндокринологии лечебного факультета в Московском медико-стоматологическом институте им. Н.А. Семашко (ныне – ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»). Первоначально это был курс эндокринологии при кафедре факультетской терапии в составе лечебного факультета, а его первый состав был представлен профессором М.И. Балаболкиным, ассистентами З.И. Левитской и А.А. Ясько. После того как профессорско-преподавательский состав курса увеличился за счет вновь влившихся в коллектив ассистентов – А.М. Мкртымяна и Т.П. Морозовой, курс был преобразован в кафедру эндокринологии лечебного факультета. Позже в составе кафедры трудились ассистент, а в последующем доцент, доктор медицинских наук В.С. Лукьянчиков, ассистенты С.А. Жижина, Г.А. Герасимов, Э.М. Шагинова. Впоследствии в состав кафедры вошли и молодые ассистенты И.Ю. Демидова, Н.А. Петунина, Л.В. Недосугова, ставшая первым кандидатом медицинских наук, выросшим из числа сотрудников кафедры. Михаилу Ивановичу удалось сплотить вокруг себя молодой, трудоспособный коллектив единомышленников. Научно-педагогическую и лечебную работу проводили на базе муниципальных органов здравоохранения – крупнейших городских клинических больниц №67, 70 и Боткинской больницы. Эффективной научной работе способствовал и тот факт, что в составе кафедры работала радиоиммунная лаборатория. Под его руководством разработаны и внедрены программы дисциплины «Эндокринология» для специалитета и дополнительного профессионального образования, написан учебник «Эндокринология», по которому обучалось не одно поколение студентов лечебных факультетов различных институтов с широкой географией. Его лекции собирали полную студенческую аудиторию, привлекаемую новым предметом, и отличались высоконаучным уровнем информации, которую невозможно было получить из имеющейся в то время доступной учебной литературы.

Работа в Эндокринологическом научном центре (ныне – ФГБУ «НМИЦ эндокринологии») и Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова [ныне – ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)]

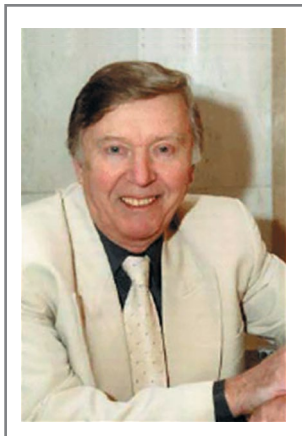
К 1990 г. М.И. Балаболкин являлся уже известным ученым-эндокринологом и педагогом. Он внес большой вклад в развитие отечественной эндокринологии, положил начало преподаванию студентам эндокринологии как самостоятельной дисциплины на лечебных факультетах медицинских вузов страны, развил подходы к последипломному образованию и подготовил целую плеяду врачей-эндокринологов.

Приведенные факты стали основанием для приглашения в 1990 г. Михаила Ивановича в Эндокринологический

научный центр уже в качестве директора Института диабета Всесоюзного эндокринологического научного центра, которым он руководил в течение последующих 16 лет. В этот же период времени он работал главным внештатным диабетологом страны и внес большой вклад в развитие эндокринологии и диабетологии как науки и отрасли практического здравоохранения. Разработка, внедрение и успешная работа Федеральной программы «Сахарный диабет» также являются одной из его важнейших заслуг в качестве научного наставника и организатора. Академик Иван Иванович Дедов, директор Эндокринологического научного центра, вспоминает о Михаиле Ивановиче: «... был удивительно талантливым, широко образованным. Глубоко знал и гордился историей, культурой России, был великодушным, с открытым сердцем. В нем всегда присутствовала светлая детскость. Мы можем быть уверенными в том, что след, который профессор Балаболкин оставил в развитии нашей науки эндокринологии, не сотрется, и память о нем будет жить долго в его научном наследии и благородном труде его учеников и последователей».

Начало 1990-х годов явилось переломным периодом не только в судьбе страны, но и в развитии отечественной эндокринологии. Предстояли большие перемены, а для развития новой концепции дисциплины стали необходимы высококвалифицированные кадры. В целях реализации данного требования при поддержке и активном участии академика И.И. Дедова открыта кафедра эндокринологии факультета послевузовского профессионального образования врачей в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, первым руководителем которой стал Михаил Иванович, сочетавший работу здесь и в Эндокринологическом научном центре (рис. 2, 3). Соответственно, с именем М.И. Балаболкина связано открытие двух кафедр эндокринологии: первой – в системе дипломного образования на базе лечебного факультета Московского медико-стоматологического института им. Н.А. Семашко, второй – в системе последипломного образования на базе факультета послевузовского профессионального образования врачей в составе Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

За период своей последующей деятельности коллектив вновь образованной кафедры во главе со своим руководителем завоевал авторитет и уважение среди врачей-эндокринологов. Многие приходилось начинать заново, параллельно решались и серьезные клинические задачи: в Городской клинической больнице №67 (рис. 4), являющейся клинической базой кафедры с 1984 г., было развернуто 2-е эндокринологическое отделение для оказания высококвалифицированной помощи. В соответствии с современными требованиями открыты школа по обучению больных сахарным диабетом и кабинет «Диабетическая стопа». Вспоминаются утренние врачебные конференции тех лет, которые проводил профессор М.И. Балаболкин для двух отделений эндокринологии, являвшиеся не столько административными «пятиминутками», сколько настоящими клиническими конференциями. Все случаи неотложных состояний тщательно анализировали, устанавливали связи с амбулаторным звеном, обучали врачей. Много сил и времени уделяли подготовке врачей-реаниматологов, обучению их вопросам диабетологии. Обучение врачей на кафедре и пациентов, подготовка врачей-реаниматологов способствовали снижению острых осложнений сахарного диабета, летальных исходов при их развитии. Соответственно, коллектив кафедры во главе со своим руководителем внес определенную лепту в развитие и укрепление диабетологической службы в стране (рис. 5).

**Рис. 2. 1990-е годы.**

Эндокринологический научный центр.

Fig. 2. 1990s.

Endocrinological Research Center.

**Рис. 3. М.И. Балаболкин (справа в нижнем ряду) среди коллег.**

В центре в верхнем ряду – академик И.И. Дедов, в центре в нижнем ряду – профессор Е.И. Марова.

Fig. 3. M.I. Balabolkin (bottom right) among his colleagues.

In the center in the top row is Academician I.I. Dedov, in the center in the bottom row – Professor E.I. Marova.

**Рис. 4. 1990-е годы.**

Городская клиническая больница №67.

Fig. 4. 1990s. City Clinical Hospital No. 67.

City Clinical Hospital No. 67.

Высокая планка научного уровня руководителя стимулировала профессиональный рост его учеников. За годы педагогической деятельности профессор М.И. Балаболкин подготовил большое число учеников, среди которых 53 кандидата и 12 докторов медицинских наук. Из профессорско-преподавательского состава кафедры выросли нынешние заведующие кафедрами различных вузов г. Москвы. Профессор Ирина Юрьевна Демидова руководит кафедрой эндокринологии и диабетологии дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Профессор Ашот Мусаелович Мкртумян заведует той самой кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», которую когда-то создавал М.И. Балаболкин. Ученик М.И. Балаболкина, доктор медицинских наук, профессор Григорий Анатольевич Герасимов является региональным координатором Международного совета по контролю за йоддефицитными состояниями в странах СНГ и Восточной Европы. Доктор медицинских наук Л.В. Недосутова продолжила работу на кафедре в должности профессора, а член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник высшей школы, главный специалист-эндокринолог в Центральном федеральном округе Н.А. Петунина возглавила созданную М.И. Балаболкиным более 30 лет назад кафедру ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) в составе Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. Курс, заложенный профессором М.И. Балаболкиным, продолжен в реализации триединства задач, стоящих перед профессорско-преподавательским составом. Развивается основное научное направление кафедры – изучение патогенеза и совершенствование методов лечения социально значимых эндокринных заболеваний.

Педагогические задачи кафедры расширились – ныне повышают свою квалификацию и обучаются не только врачи-эндокринологи, клинические ординаторы, аспиранты, но и студенты III–V курсов. Естественно, что такое расширение задач потребовало создания новых учебно-методических материалов, включая рабочие программы, мастер-классы, курсы лекций, открытые онлайн-курсы. Благодаря организации и работе на кафедре студенческого

**Рис. 5. Коллектив сотрудников кафедры эндокринологии во главе с М.И. Балаболкиным. 2004–2005 гг.****Fig. 5. The team of employees of the Department of Endocrinology, headed by M.I. Balabolkin. 2004–2005.**

научного кружка, школы мастерства, школы профессионального роста современному коллективу кафедры удастся мотивировать и привлекать студентов к дальнейшему углубленному изучению эндокринологии в рамках клинической ординатуры и аспирантуры.

В настоящее время студенты – воспитанники кафедры – являются призерами студенческих научных конференций, победителями олимпиад, а аспиранты – дипломантами общероссийской научно-практической конференции «Эстафета вузовской науки». Создание научно-педагогических школ, преемственность в науке – важные условия успеха!

Научное наследие профессора М.И. Балаболкина включает более 600 научных статей, 30 монографий, руководств и учебных пособий, патенты, которые стали результатом его многолетней научной работы и отражением поистине

энциклопедических знаний. Среди его работ следует особо отметить первые в России учебники «Эндокринология», «Диабетология», «Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний», «Лечение сахарного диабета и его осложнений», «Фундаментальная и клиническая тиреодология». Он является, безусловно, личностью, внесшей заметный вклад в развитие отечественной эндокринологии.

Личные качества М.И. Балаболкина

Михаил Иванович отличался редкостным человеколюбием: его внимание к пациентам, доброжелательность по отношению к ним во многом способствовали положительной динамике заболеваний. Сотрудники кафедры также постоянно ощущали его доброту и интеллигентность в отношениях, он никогда не забывал поздравить с грядущими праздниками, подарить сувениры к Новому году и 8 Марта, был в курсе личных и семейных проблем.

Будучи прекрасным семьянином, Михаил Иванович воспитал эндокринологов и в своей семье – обе его дочери окончили клиническую ординатуру, аспирантуру, защитили диссертации по специальности «Эндокринология». Любовь к своей супруге Лидии Михайловне он пронес через всю жизнь и часто говорил, что в его жизни существовало только две основные любви – любовь к эндокринологии, любовь и уважение к Лидии Михайловне.

Талантливый ученый, прекрасный клиницист, компетентный руководитель Михаил Иванович отличался и определенным личным обаянием, проявляющимся в его великолепной открытой улыбке, умении непринужденно провести дружеское мероприятие. Он блестяще знал современную музыкальную культуру, прекрасно исполнял русские и советские песни. Так, во время длительных переездов на научных конференциях и конгрессах попури из советских песен в его исполнении скрашивало и сокращало напряжение дороги.

До последних дней жизни Михаил Иванович Балаболкин много и плодотворно трудился. Высокий профессиональный уровень профессора был по достоинству оценен прежде всего врачебным профессиональным сообществом. Он являлся членом Европейской и Российской ассоциаций эндокринологов, Диабетической ассоциации, редколлегии журнала «Терапевтический архив», Совета экспертов Федерального руководства по использованию лекарственных средств и Научно-редакционного совета Регистра лекарственных средств России, заместителем главного редактора журнала «Сахарный диабет».

Заключение

Михаил Иванович Балаболкин – ученый, который организовал и возглавил кафедру эндокринологии, являвшуюся одной из первых в стране, стал основоположником преподавания студентам эндокринологии как самостоятельной дисциплины. Благодаря ему разработаны подходы к последипломному образованию, когда после создания кафедры эндокринологии в Московском медико-стоматологическом институте им. Н.А. Семашко он открыл кафедру эндокринологии в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова на факультете усовершенствования врачей. При нем диабетология стала одним из стратегически важных направлений в эндокринологии.

Жизненный путь, который прошел Михаил Иванович, сочетает в себе необычайное трудолюбие, огромный интеллектуальный потенциал и знания, является примером беззаветного служения любимому делу на благо всех, кто нуждался в помощи и знаниях блестящего ученого, доброжелательного, великодушного и оптимистичного человека.

Ныне память о Михаиле Ивановиче Балаболкине хранится в сердцах его учеников и коллег.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Недосугова Л.В., Петунина Н.А., Трухина Л.В. и др. К 80-летию профессора М.И. Балаболкина. *Сахарный диабет*. 2014;17(3):134-8 [Nedosugova LV, Petunina NA, Trukhina LV, et al. On the 80th anniversary of Professor M.I. Balabolkin. *Diabetes Mellitus*. 2014;17(3):134-8 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM20143134-138
2. Материалы личных архивов членов семьи, коллег, друзей.

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.01.2024

Наследие доктора Saul Hertz

М.С. Шеремета, М.О. Корчагина[✉], А.А. Трухин, Г.А. Мельниченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Saul Hertz – врач-эндокринолог, который придумал и воплотил в реальность использование радиоактивного йода (РЙ) в медицинских целях. История развития данного неинвазивного и эффективного метода лечения началась в 1936 г., когда Saul Hertz в рамках научной сессии спросил у президента Массачусетского технологического института Karl Compton о том, можно ли искусственно сделать йод радиоактивным. Положительный ответ стал началом научных исследований Saul Hertz. Вместе с физиком Arthur Roberts он изучал фармакокинетику радиоактивных изотопов йода и возможность их использования для диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы (ШЖ). В 1938 г., с выделением ¹³¹I, испускающего γ- и β-лучи, имеющего период полураспада 8 дней, РЙ смогли применять не только в экспериментах, но и в клинической практике. 31 марта 1941 г. доктор Saul Hertz провел первую в истории терапию РЙ тиреотоксикоза. В настоящее время этот день именуется Всемирным днем тераностики. Впоследствии Saul Hertz стал основоположником радионуклидного лечения карциномы ШЖ, а по результатам его трудов разработаны принципы терапии РЙ дифференцированного рака ШЖ. В настоящее время в Гринвиче, штат Коннектикут, США, существуют Архивы доктора Saul Hertz (Dr. Saul Hertz Archives), которые хранят труды этого великого врача и ученого.

Ключевые слова: Saul Hertz, радиоактивный йод, история открытия, тераностика, тиреотоксикоз, рак щитовидной железы

Для цитирования: Шеремета М.С., Корчагина М.О., Трухин А.А., Мельниченко Г.А. Наследие доктора Saul Hertz. Терапевтический архив. 2024;96(10):1012–1016. DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202885

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

HISTORY OF MEDICINE

Legacy of Dr. Saul Hertz

Marina S. Sheremeta, Maria O. Korchagina[✉], Alexey A. Trukhin, Galina A. Mel'nichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

Saul Hertz was a physician and scientist who invented and implemented the use of radioactive iodine (RAI) for medical purposes. The history of the development of this new non-invasive and effective method of treatment began in 1936, when Saul Hertz asked Karl Compton, president of the Massachusetts Institute of Technology: "Is it possible to artificially make iodine radioactive?" at the scientific session. The positive response was the beginning of Saul Hertz's research in the field of nuclear medicine. Together with physicist Arthur Roberts, he studied the pharmacokinetics of radioactive isotopes of iodine and the possibility of using them for the diagnosis and treatment of thyroid disease (TD). In 1938, with the release of ¹³¹I, which emits gamma and beta rays and has a half-life of 8 days, RAI could be used not only in experiments, but also in clinical practice. On March 31, 1941, Dr. Saul Hertz performed the first RAI therapy for thyrotoxicosis. Nowadays, March 31 is called World Theranostics Day. Subsequently, Saul Hertz became the founder of the radionuclide treatment of TD, and based on the results of his work, the principles of RAI therapy for differentiated TD were developed. Currently, there are Dr. Saul Hertz Archives in Greenwich (Connecticut, USA) that store the works of this great physician and scientist.

Keywords: Saul Hertz, radioactive iodine, history of the discovery, theranostics, hyperthyroidism, thyroid cancer

For citation: Sheremeta MS, Korchagina MO, Trukhin AA, Mel'nichenko GA. Legacy of Dr. Saul Hertz. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(10):1012–1016. DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202885

Введение

Одним из быстро развивающихся направлений ядерной медицины (ЯМ) является тераностика – технология, обеспечивающая персонализированную радионуклидную терапию, которая, в частности, позволяет определить характеристики молекулярной терапевтической мишени и снизить радиационную нагрузку.

ЯМ – область медицины, использующая медицинские изотопы в составе радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) для диагностики, лечения и мониторинга патологических процессов.

Первым РФЛП, одобренным Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для лечения заболе-

ваний щитовидной железы (ЩЖ), стал радиоактивный йод (РЙ) ¹³¹I. Первые шаги в медицинском применении ¹³¹I сделаны доктором Saul Hertz и его коллегой, физиком Arthur Roberts [1].

Saul Hertz, врач-эндокринолог и отец тераностики, родился 20 апреля 1905 г. в Кливленде, штат Огайо, в семье ортодоксальных евреев (рис. 1). Его отец, Aaron Daniel Hertz, иммигрировал из Dobrzyń, Российская Империя (в настоящее время территория называется Golub-Dobrzyń, Польша). В 1929 г. Saul Hertz получил диплом врача в Гарвардской медицинской школе, после чего прошел интернатуру и ординатуру в Mount Sinai Hospital. В 1931 г. Saul Hertz принят на работу в Клинику щитовидной железы и Лабораторию

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Корчагина Мария Олеговна – аспирант.
E-mail: mashulia96@list.ru

Шеремета Марина Сергеевна – канд. мед. наук

Трухин Алексей Андреевич – канд. техн. наук

Мельниченко Галина Афанасьевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования, зам. дир. Центра по научной работе

[✉]Maria O. Korchagina. E-mail: mashulia96@list.ru;
ORCID: 0000-0002-6954-1126

Marina S. Sheremeta. ORCID: 0000-0003-3785-0335

Alexey A. Trukhin. ORCID: 0000-0001-5592-4727

Galina A. Mel'nichenko. ORCID: 0000-0002-5634-7877

метаболизма в Массачусетской больнице общего профиля (Massachusetts General Hospital), а в последующем стал директором Клиники Щитовидной Железы [2].

В то время вопрос о возможности лечения заболеваний ЩЖ стоял чрезвычайно остро. С 1870-х по 1930-е годы произошел прорыв в хирургии ЩЖ. Швейцарский хирург Emil Theodor Kocher разработал технику резекции ЩЖ, используя антисептические методы. Во время операции он производил точное и аккуратное рассечение капсулы ЩЖ и прибегал к лигированию артерий. Новый хирургический подход значительно повысил выживаемость после тиреоидэктомии (ТЭ). За свой вклад в изучение физиологии, патологии и хирургии ЩЖ он получил Нобелевскую премию [3]. В последующем американский хирург Frank Howard Lahey усовершенствовал технику ТЭ. Он выполнял операцию в 2 этапа и производил боковую перевязку нижней щитовидной артерии, выделяя возвратный гортанный нерв (ВГН). Последнее позволяло избежать повреждения ВГН во время операции и снижало частоту паралича мышц гортани [4].

Однако оперативное лечение оставалось дорогостоящим, а успех его во многом зависел от мастерства хирурга. Поиск других методов лечения привел к созданию нового, экономически более выгодного и безопасного терапевтического подхода. Первые упоминания о применении альтернативных радикальных методов с использованием радиоактивности в лечении заболеваний ЩЖ датируются 1904 г. [5]. Основными предпосылками для нехирургического лечения заболеваний ЩЖ стали изучение роли йода в синтезе тиреоидных гормонов, крупные события в области ЯМ, включая явление радиоактивности, открытое Antoine Becquerel, Marie и Pierre Curie, феномен искусственной радиоактивности, подробно описанный французскими физиками Frederic и Irene Joliot-Curie, а также синтез множества радиоактивных изотопов (РИ) итальянским физиком Enrico Fermi [6–9].

Отправная точка в исследовании РЙ

В 1936 г. Karl Compton, американский физик и президент Массачусетского технологического института, выступил с докладом «Что физика может сделать для биологии и медицины?» в Вандербильт-холле Гарвардской медицинской школы. Saul Hertz присутствовал на презентации и спросил Karl Compton о том, можно ли искусственно сделать йод радиоактивным? К тому моменту Saul Hertz уже активно изучал роль йода в физиологии ЩЖ в поисках нового неинвазивного и эффективного метода лечения токсического зоба [1, 10].

На заданный вопрос Karl Compton ответил лишь спустя месяц. В письме, адресованном Saul Hertz, он писал: «...Йод можно сделать радиоактивным искусственно. Он имеет период полураспада 25 минут и испускает гамма-лучи и бета-лучи (электроны) с максимальной энергией 2,1 миллиона вольт» (имеется в виду мегаэлектронвольт. – Прим. авт.) [11]. В ответном письме Saul Hertz выдвинул свое предположение: «Тот факт, что йод избирательно поглощается щитовидной железой при его введении в организм, позволяет надеяться, что йод, который можно сделать радиоактивным и который теряет свою радиоактивность так быстро, как вы описываете, будет ценным методом лечения в случае гиперактивной щитовидной железы» (рис. 2).

В 1937 г. Saul Hertz совместно с молодым физиком из Массачусетского технологического института Arthur Roberts приступил к изучению применения РЙ в качестве тераностика (радионуклида, подходящего и для терапии, и для диагностики) при заболеваниях ЩЖ. Основываясь на

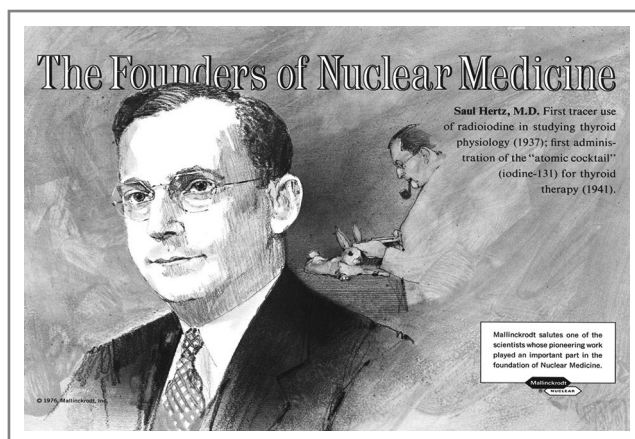


Рис. 1. Памятный плакат компании Mallinckrodt.

Надпись на плакате гласит: «Доктор Saul Hertz. Первое трейсерное использование радиоактивного йода в изучении физиологии щитовидной железы (1937 г.); первое введение «атомного коктейля» для лечения щитовидной железы (1941 г.)». Любезно предоставлено Dr. Saul Hertz Archives Greenwich, CT USA.

Fig. 1. Commemorative poster of Mallinckrodt.

The inscription on the poster reads: "Saul Hertz, M.D. First tracer use of radioiodine in studying thyroid physiology (1937); first administration of the "atomic cocktail" (iodine-131) for thyroid therapy (1941)". Courtesy of The Dr. Saul Hertz Archives Greenwich, CT USA.

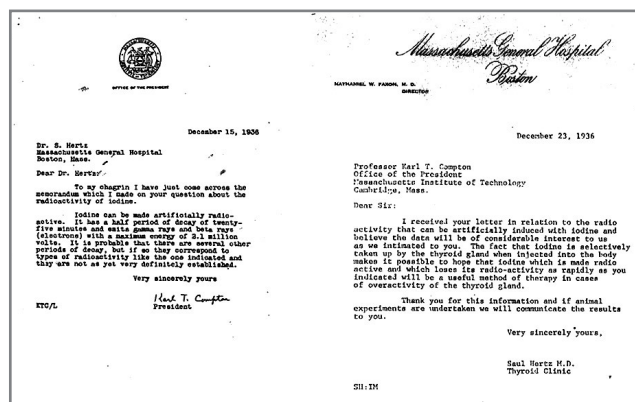


Рис. 2. Ключевые письма Karl Compton и Saul Hertz.

Любезно предоставлено Dr. Saul Hertz Archives Greenwich, CT USA.

Fig. 2. Key letters of Karl Compton and Saul Hertz. Courtesy of The Dr. Saul Hertz Archives Greenwich, CT USA.

работе E. Fermi, Arthur Roberts построил радий-бериллиевый источник нейтронов для создания ^{128}I – изотопа РЙ, период полураспада которого составлял 25 мин [10]. Именно ^{128}I упоминал Karl Compton в письме.

Первые доклинические исследования с использованием ^{128}I проведены на кроликах. Индекс накопления РЙ оценивали при различной функциональной активности ЩЖ, а излучение от тканей детектировали с помощью счетчика Гейгера–Мюллера. Результаты данных экспериментов позволили на начальном уровне исследовать фармакокинетику йода. Оказалось, что индекс накопления РЙ в ЩЖ зависит от степени ее гиперплазии, а сам РЙ может быть использован для оценки функции ЩЖ (рис. 3).

Уже в мае 1938 г. опубликована статья «Радиоактивный йод как индикатор в изучении физиологии щитовидной железы», авторами которой являлись Saul Hertz и Arthur Roberts [12, 13]. Исследования на кроликах позволили установить закономерности поглощения РИ ЩЖ, что требовалось для расчета терапевтической активности. Однако в ходе эксперимента стало ясно, что ^{128}I из-за его 25-минутного периода полураспада подходит только для краткосрочных исследований, но не для лечения.

Несколькими годами ранее в Калифорнийском университете Беркли (Беркли, штат Калифорния, США) американский физик Ernest Lawrence совместно с коллегами разработал и ввел в эксплуатацию первый циклотрон [14–16]. В 1938 г. американские ученые Glenn Seaborg и John Livingood с его помощью получили новые изотопы РИ – ^{130}I и ^{131}I [16].

Установлено, что изотоп ^{130}I имеет период полураспада 12 ч, достаточный для диагностических целей. В то же время изотоп ^{131}I отличался длительным 8-дневным периодом полураспада и испускал как γ -, так и β -лучи, что позволяло реализовать главный принцип тераностики – проводить диагностику и дозиметрические расчеты с целью таргетной радионуклидной терапии.

Первая терапия тиреотоксикоза РИ и Вторая мировая война

31 марта 1941 г. доктор Saul Hertz провел первую терапию радиоактивным йодом (РИТ). К нему направлена пациентка Е.Д. с тиреотоксикозом, протекающим без эндокринной офтальмопатии. Больная получила 2 дозировки смеси $^{130}\text{I}/^{131}\text{I}$ – 2,1 МКи (77,7 МБк), 1,3 МКи (48,1 МБк). В то время стандартом лечения тиреотоксикоза оставалась ТЭ, которую провели ей после РИТ. При исследовании послеоперационного материала обнаружена уменьшенная в размерах ЩЖ, что и подтвердило эффективность РИТ.

Приведенный клинический случай представили в мае 1941 г. на ежегодном собрании Американского общества клинических исследований [1].

За последующие 2 года (1941–1943 гг.) Saul Hertz и Arthur Roberts пролечили 29 пациентов с тиреотоксикозом, 20 из которых достигли цели лечения – стойкого снижения функции ЩЖ (рис. 4). Saul Hertz и Arthur Roberts оценивали накопление РИ в ЩЖ и проводили дозиметрию для определения безопасной и эффективной дозировки ^{131}I .

Следует отметить, что тогда одним из способов оценки эффективности РИТ являлось определение основного обмена (Basal Metabolism Rate – BMR) до и после введения терапевтической активности РИ. Высокий BMR соответствовал гиперфункции ЩЖ, а низкий – гипопункции. За норму принимали значения BMR от -15 до +5% [17].

Из-за Второй мировой войны результаты трудов Saul Hertz и Arthur Roberts не были опубликованы вплоть до 1946 г. В 1943 г. доктор Saul Hertz поступил на службу в Военно-морские силы США [12].

С 1942 г. правительство США начало приобретать более 60 тыс. акров земли в Восточном Теннесси для Манхэттенского проекта – секретной программы Второй мировой войны, в рамках которой разрабатывалась атомная бомба. Земля была необходима для строительства массивных объектов по созданию ядерного оружия. В результате был построен г. Ок-Ридж, в котором жили десятки тысяч рабочих и их семьи. Рабочим было настоятельно рекомендовано соблюдать секретность, а большинство из них не знали точного характера конечного продукта. Манхэттенский проект, научным руководителем которого являлся американский физик Julius Robert Oppenheimer, был создан с

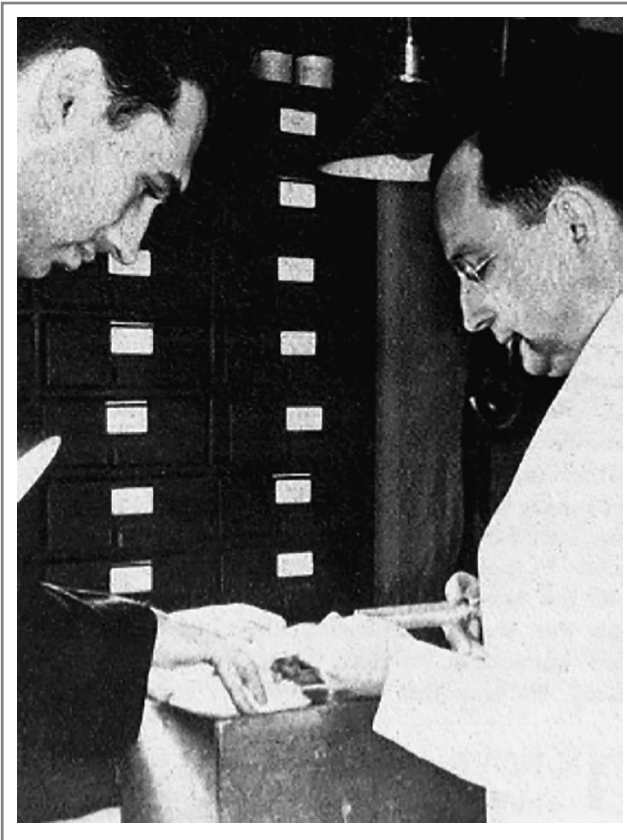


Рис. 3. Доктор Saul Hertz и физик Arthur Roberts. Первые эксперименты с ^{128}I . Любезно предоставлено Dr. Saul Hertz Archives Greenwich, CT USA.

Fig. 3. Dr. Saul Hertz and physicist Arthur Roberts. First experiments with ^{128}I . Courtesy of The Dr. Saul Hertz Archives Greenwich, CT USA.

TABLE I. AN ANALYSIS OF CASES "NOT CURED" BY R-I-T (TO MARCH '46)									
SERIAL NO.	CASE-NO.	DATE OF TREATMENT	DOSE OF R-I-T (MCI)	DOSE OF R-I-T (MBK)	DOSE OF R-I-T (MBK)	DOSE OF R-I-T (MBK)	DOSE OF R-I-T (MBK)	DOSE OF R-I-T (MBK)	DOSE OF R-I-T (MBK)
1	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
2	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
3	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
4	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
5	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
6	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
7	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
8	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
9	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
10	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
11	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
12	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
13	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
14	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
15	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
16	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
17	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
18	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
19	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
20	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
21	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
22	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
23	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
24	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
25	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
26	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
27	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
28	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3
29	11111111	1-30	2.1	77.7	1.3	48.1	1.3	48.1	1.3

Рис. 4. Рукописные журналы доктора Saul Hertz с данными пациентов, получавших РИТ по поводу тиреотоксикоза. Любезно предоставлено Dr. Saul Hertz Archives Greenwich, CT USA.

Fig. 4. Handwritten journals of Dr. Saul Hertz with data from patients treated with RAIT for thyrotoxicosis. Courtesy of The Dr. Saul Hertz Archives Greenwich, CT USA.

единственной целью – разработать атомную бомбу к лету 1945 г. В августе 1945 г. США сбросили бомбы на японские города Хиросима и Нагасаки [18].

В то время в большом количестве были синтезированы различные РИ, включая изотоп йода ^{131}I , который появился в свободном доступе с 1946 г. в результате реализации Манхэттенского проекта [19]. Благодаря этому стоимости

РЙТ была резко снижена, тогда как хирургическое лечение оставалось дорогостоящим и обходилось в сотни долларов.

В 1945 г. Saul Hertz вернулся домой, а в 1946 г. присоединился к врачам больницы Beth Israel и продолжил свои исследования. 11 мая 1946 г. рукопись о первой РЙТ, авторами которой были Saul Hertz и Arthur Roberts, опубликована в журнале Американской медицинской ассоциации (JAMA). С тех пор эффективность РЙТ стала достоянием общественности [20].

РЙТ при раке щитовидной железы

Первые шаги в применении РЙТ при дифференцированном раке ЩЖ (ДРЩЖ) сделаны несколькими группами ученых, причем доктор Saul Hertz задумался над использованием РЙТ для лечения карциномы ЩЖ уже в 1937 г., во время своих доклинических исследований. Калифорнская команда во главе с доктором J. Hamilton и доктором M. Soley, а также доктор Reid и Albert S. Keston, эндокринолог Samuel M. Seidlin, врач и пионер радиотерапии рака David Waldron Smithers и, конечно, доктор Saul Hertz исследовали возможность использования РЙ при РЩЖ [21–23].

В 1942 г. Saul Hertz провел РЙТ по поводу РЩЖ [12]. Он писал: «В начале вышеупомянутых экспериментов (исследования на животных. – *Прим. авт.*) в 1937 г. возникла мысль о перспективных терапевтических возможностях радиоактивного йода в лечении карциномы щитовидной железы». В 1946 г. Saul Hertz сообщил о том, что его дальнейшая работа будет посвящена РЩЖ, который, по его мнению, является ключом к более важной проблеме – онкологии в целом. В 1946 г. Saul Hertz основал Научно-исследовательский институт РИ с клиниками и лабораториями в Бостоне и Нью-Йорке [24]. Журнал American Weekly Magazine цитировал Saul Hertz: «...ождается спрос на РЙ и, по мере развития исследований в области рака и лейкемии, на другие радиоактивные препараты».

Заголовок статьи в The Harvard Crimson от 24 мая 1949 г. гласил: «Hertz собирается использовать ядерный распад в лечении рака». Saul Hertz отметил важность тесного взаимодействия технических наук и медицины для успешного развития обоих направлений. В этом же году Saul Hertz основал первое отделение ЯМ в Массачусетской женской больнице.

Доктор Saul Hertz умер в 1950 г. Только после его смерти, в 1957 г., американский врач William Henry Beierwaltes, основываясь на достижениях Saul Hertz, создал алгоритм лечения пациентов с ДРЩЖ. Он поддержал гипотезу Saul Hertz о сочетании хирургического вмешательства и РЙТ. Так, РЙТ стала рекомендоваться в качестве послеоперационного лечения: «Целесообразно назначить радиоактивный йод, чтобы завершить работу, которую начал хирург». Цель РЙТ при карциноме ЩЖ определена как полная абляция остаточной тиреоидной ткани для упрощения последующего мониторинга за состоянием пациента [10].

Один пациент, успешно прошедший лечение РЩЖ, описал РЙТ следующим образом: «...Лекарство, доставленное на крыльях молитвы, было открытием доктора Saul Hertz, чудом радиоактивного йода. Мало что может сравниться с таким мощным и ценным даром» [25].

Архивы доктора Saul Hertz

В настоящее время в Гринвиче, штат Коннектикут, США, располагаются Архивы доктора Saul Hertz (Dr. Saul Hertz Archives), которыми заведует его дочь, Barbara Hertz. В них хранятся первоисточники, включая корреспонденцию, данные клинических исследований, публикации, фотографии и другие исторические документы, подтверждающие, что Saul

Hertz стоял у истоков использования РЙ в медицине. Изначально часть материалов находилась в семейном доме Hertz. В 2020 г. силами историков медицины, архивариусов, специалистов ЯМ и тиреоидологов все данные о трудах Saul Hertz собраны, распределены по бескислотным папкам и коробкам и определены на хранение в Архивы доктора Saul Hertz.

Создан веб-сайт Saul Hertz, M.D., чья миссия заключается в предоставлении доступа к содержимому оригинальной коллекции Hertz и сохранении его наследия [2].

РЙТ в России

Внедрение РЙТ в России началось в 1950-х годах. С 1950 по 1954 г. проведены исследования фармакокинетики ^{131}I более чем в 200 случаях тиреотоксикоза. К 1967 г. команда исследователей во главе с В.Г. Спесивцевой пролечили около 500 человек с помощью РЙ [26]. В 1964 г. Ленинской премией была отмечена научно-исследовательская работа врача-эндокринолога и ученого Р.К. Исламбекова, посвященная РЙТ при заболеваниях ЩЖ. Терапию ДРЩЖ стали активно применять с 1982 г. на базе Института медицинской радиологии АМН СССР. В книгах В.И. Дедова и И.И. Дедова обобщены современные знания на 1993–1996 гг. о воздействии источников ионизирующего излучения на эндокринную систему человека и подходы к лечению РЙ [27, 28]. К сожалению, Чернобыльская авария и распад СССР привели к снижению интереса к РЙТ и частичной потере академической составляющей ЯМ России. К активному изучению вопроса вернулись уже ближе к 2010-м годам. В настоящее время Россия обладает специалистами и технологиями, которые не уступают зарубежным аналогам, а в некоторых ситуациях даже превосходят. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» ведет активную просветительскую деятельность в вопросах получения, сохранения, передачи фундаментальных знаний и развития академической вертикали в области ЯМ.

Заключение

Первым успешным примером тераностической технологии стало использование РЙТ для лечения заболеваний ЩЖ более 80 лет назад. Доктор Saul Hertz подарил миру первый тераностический РФЛП и новый эффективный, безопасный метод лечения доброкачественных и злокачественных заболеваний ЩЖ. Основы применения РЙ, введенные Saul Hertz, неизменны в настоящее время. Мир чтит и хранит память о Saul Hertz и работу, которую он и другие ученые проделали для развития ЯМ.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Работа выполнена в соответствии с планом государственного задания. Регистрационный номер 123021000041-6.

Funding source. The work was carried out in accordance with the plan of the state assignment. Registration number is 123021000041-6.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Barbara Hertz за подачу идеи для статьи, редактирование

рукописи, предоставление архивных материалов для публикации.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to Barbara Hertz for submitting an idea for the article, editing the manuscript, and providing archival materials for publication.

Список сокращений

ВГН – возвратный гортанный нерв
ДРЩЖ – дифференцированный рак щитовидной железы
РИ – радиоактивный изотоп
РЙ – радиоактивный йод
РЙТ – терапия радиоактивным йодом / радиойодтерапия
РФЛП – радиофармацевтический лекарственный препарат

РЩЖ – рак щитовидной железы
ТЭ – тиреоидэктомия
ЩЖ – щитовидная железа
ЯМ – ядерная медицина
BMR (Basal Metabolism Rate) – определение основного обмена

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fahey FH, Grant FD, Thrall JH. Saul Hertz, MD, and the birth of radionuclide therapy. *EJNMMI Phys.* 2017;4(1):15. DOI:10.1186/s40658-017-0182-7
2. Saul Hertz MD 1905–1950. Available at: <https://saulhertzmd.com>. Accessed: 13.05.2023.
3. Kopp P, Theodor Kocher (1841–1917) Nobel prize centenary 2009. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(9):1176–80. DOI:10.1590/s0004-27302009000900015
4. Do K, Ruan D, Frank Lahey. *Surgical Endocrinopathies.* 2015:113–6. DOI:10.1007/978-3-319-13662-2_18
5. Румянцев П.О., Трухин А.А., Дегтярев М.В. Персонализированный подход к лечению тиреотоксикоза: история развития дозиметрических концепций. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2017;98(4):214–8 [Rumyantsev PO, Trukhin AA, Degtyarev MV. Personalized approach to thyrotoxicosis treatment: the history of dosimetric concepts development. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2017;98(4):214–8 (in Russian)]. DOI:10.20862/0042-4676-2017-98-4-214-218
6. Kendall E. The isolation in crystalline form of the compound containing iodine, which occurs in the thyroid. *J Am Med Assoc.* 1915;LXIV(25):2042. DOI:10.1001/jama.1915.02570510018005
7. Radvanyi P, Villain J. The discovery of radioactivity. *Comptes Rendus Physique.* 2017;18(9–10):544–50. DOI:10.1016/j.crhy.2017.10.008
8. Joliot F, Curie I. Artificial Production of a New Kind of Radio-Element. *Nature.* 1934;133(3354):201–2. DOI:10.1038/133201a0
9. Fermi E. Radioactivity Induced by Neutron Bombardment. *Nature.* 1934;133(3368):757. DOI:10.1038/133757a0
10. Ehrhardt JD Jr, Güleç S. A Review of the History of Radioactive Iodine Theranostics: The Origin of Nuclear Ontology. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2020;29(3):88–97. DOI:10.4274/mirt.galenos.2020.83703
11. Compton K. Letter to Saul Hertz. In: Hertz Family Archive. 1936.
12. Hertz B. A tribute to Dr. Saul Hertz: The discovery of the medical uses of radioiodine. *World J Nucl Med.* 2019;18(1):8–12. DOI:10.4103/wjnm.WJNM_107_18
13. Hertz S, Roberts A, Evans R. Radioactive Iodine as an Indicator in the Study of Thyroid Physiology. *Experimental Biology and Medicine.* 1938;38(4):510–3. DOI:10.3181/00379727-38-9915p
14. Oesper RE. An American genius the life of Ernest Orlando Lawrence, father of the cyclotron (childs, Herbert). *Journal of Chemical Education.* 1968;45(10). DOI:10.1021/ed045pa844
15. Kauffman GB. Lawrence, Ernest Orlando (1901–1958), physicist. American National Biography Online. Available at: <https://www.anb.org/display/10.1093/anb/9780198606697.001.0001/anb-9780198606697-e-1300960>. Accessed: 13.05.2023.
16. Livingood J, Seaborg G. Radioactive Iodine Isotopes. *Physical Review.* 1938;53(12):1015. DOI:10.1103/physrev.53.1015.2
17. Шеремета М.С., Трухин А.А., Корчагина М.О. Применение радиоактивных веществ в медицине – история и перспективы развития. *Проблемы Эндокринологии.* 2021;67(6):59–67 [Sheremeta MS, Trukhin AA, Korchagina MO. The use of radioactive substances in medicine – history and development prospects. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(6):59–67 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12824
18. Taylor A. The secret city. The Atlantic. Available at: <https://www.theatlantic.com/photo/2012/06/the-secret-city/100326>. Accessed: 13.05.2023.
19. Borges de Souza P, McCabe CJ. Radioiodine treatment: an historical and future perspective. *Endocr Relat Cancer.* 2021;28(10):T121–4. DOI:10.1530/ERC-21-0037
20. Hertz S, Roberts A. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology; the use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism. *J Am Med Assoc.* 1946;131:81–6. DOI:10.1001/jama.1946.02870190005002
21. Hamilton J. The Use of Radioactive Tracers in Biology and Medicine. *Radiology.* 1942;39(5):541–72. DOI:10.1148/39.5.541
22. Frantz VK, Ball RP, Keston AS, Palmer WW. Thyroid Carcinoma with Metastases: Studied with Radioactive Iodine. *Ann Surg.* 1944;119(5):668–89. DOI:10.1097/0000658-194405000-00003
23. Seidlin SM, Oshry E, Yalow AA. Spontaneous and experimentally induced uptake of radioactive iodine in metastases from thyroid carcinoma; a preliminary report. *J Clin Endocrinol Metab.* 1948;8(6):423–32. DOI:10.1210/jcem-8-6-423
24. Obaldo JM, Hertz BE. The early years of nuclear medicine: A Retelling. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2021;9(2):207–19. DOI:10.22038/aojnmb.2021.55514.1385
25. Hertz B. Dr. Saul Hertz (1905–1950) Discovers the Medical Uses of Radioactive Iodine: The First Targeted Cancer Therapy. In: *Thyroid Cancer – Advances in Diagnosis and Therapy.* 2016. DOI:10.5772/64609.
26. Румянцев П.О., Коренев С.В. История появления терапии радиоактивным йодом. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2015;11(4):51–5 [Rumyantsev PO, Korenev SV. The history of radioiodine therapy beginnings. *Clinical and Experimental Thyroidology.* 2015;11(4):51–5 (in Russian)]. DOI:10.14341/ket2015451-55
27. Дедов В.И., Дедов И.И., Степаненко В.Ф. Радиационная эндокринология. М.: Медицина, 1993 [Dedov VI, Dedov II, Stepanenko VF. *Radiatsionnaya endokrinologiya.* Moscow: Meditsina, 1993 (in Russian)].
28. Дедов И.И., Дедов В.И. Чернобыль: радиоактивный йод – щитовидная железа. М.: Типография МПГУ, 1996 [Dedov II, Dedov VI. *Chernobyl: radioaktivnyi iod – schitovidnaya zheleza.* Moscow: Tipografiya MPGU, 1996 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.05.2023