

# АЛЪМАНАХ

## КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

44 (4) • Апрель-май 2016

ISSN 2072-0505

Гестационный сахарный диабет  
(по материалам скринингового  
исследования в Московской области)

Изучение ассоциации полиморфизма  
*rs5219* гена *KCNJ11* с риском развития  
сахарного диабета 2-го типа

Трабекулярный костный индекс –  
неинвазивный метод оценки качества  
костной ткани на основании рутинной  
двухэнергетической денситометрии

Биохимические маркеры сыворотки  
крови и мочи при обследовании  
больных нейроэндокринными  
опухольями

Синдром множественной  
эндокринной неоплазии 2В:  
клинический случай

Клинические проявления болезни  
Иценко – Кушинга: результаты анализа  
базы данных Московской области

Особенности роста макроаденом гипофиза  
с различной гормональной активностью

Апноэ сна при эндокринной  
патологии

ТЕМА НОМЕРА:

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

# ТРЕСИБА®

## ЕДИНСТВЕННЫЙ<sup>6,7</sup>

ИНСУЛИН

## СВЕРХДЛИТЕЛЬНОГО<sup>4</sup>

## ДЕЙСТВИЯ БОЛЕЕ 42 ЧАСОВ<sup>3</sup>

85%

74%

7.0%

**ОДОБРЕНО**  
ДЛЯ ПОДРОСТКОВ  
И ДЕТЕЙ С 1 ГОДА<sup>3,5</sup>

Представляем инсулин Тресиба®

# СНИЖЕНИЕ HbA<sub>1c</sub> ПОД КОНТРОЛЕМ

- Успешное снижение HbA<sub>1c</sub><sup>1,2</sup>
- Меньший риск ночных гипогликемий в сравнении с инсулином гларгин<sup>\*1,2</sup>
- Возможность введения в гибком режиме – 1 раз в сутки<sup>3</sup>



\*Лантус® SoloStar® раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл  
‡Сравнительное исследование с инсулином гларгин (Лантус® SoloStar®) и исследование возможности введения в гибком режиме у пациентов до 18 лет не проводились

Ссылки: 1. Rodbard HW, et al. on behalf of the BEGIN Once Long Trial Investigators. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. DIABETIC Medicine 2013;30(11):1298–304. 2. Bode BW, et al. on behalf of the BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. DIABETIC Medicine 2013;30(11):1293–297. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата Тресиба® ФлексТач® [http://gls.rosminzdrav.ru/Gls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=145e051d-cl-bf-4d14-9096-b0a3fa4a2998&...](http://gls.rosminzdrav.ru/Gls_View_v2.aspx?routingGuid=145e051d-cl-bf-4d14-9096-b0a3fa4a2998&...) 4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Инсулин деглудек – новый аналог инсулина сверхдлительного действия. Сахарный диабет. 2014;(2):91–104. 5. Thalange N, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatric Diabetes 2015. doi: 10.1111/pedi.12263. 6. <http://gls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. 7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, 7-й выпуск, 2015 год.

### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

**Тресиба® ФлексТач®.** Регистрационный номер: ЛП-002234. **Торговое название:** Тресиба® ФлексТач® **МНН или группировочное название:** инсулин деглудек. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство, аналог инсулина длительного действия. **Код АТХ:** A10AE06. **Фармакологические свойства:** препарат Тресиба® ФлексТач® – аналог человеческого инсулина сверхдлительного действия, производимый методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*. Продолжительность действия препарата Тресиба® ФлексТач® составляет более 42 часов в пределах терапевтического диапазона доз. Равновесная концентрация препарата в плазме крови достигается через 2–3 дня после введения препарата. **Показания к применению:** сахарный диабет у взрослых, подростков и детей старше 1 года. **Противопоказания:** повышенная индивидуальная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов препарата. Период беременности и грудного вскармливания (клинический опыт применения препарата у женщин во время беременности и грудного вскармливания отсутствует). Детский возраст до 1 года, т.к. клинические исследования у детей младше 1 года не проводились. **Применение в период беременности и грудного вскармливания.** Беременность: применение препарата Тресиба® ФлексТач® в период беременности противопоказано, так как клинический опыт его применения во время беременности отсутствует. **Период грудного вскармливания:** применение препарата Тресиба® ФлексТач® в период грудного вскармливания противопоказано, так как клинический опыт его применения у кормящих женщин отсутствует. **Способ применения и дозы:** препарат Тресиба® ФлексТач® представляет собой аналог инсулина сверхдлительного действия. Препарат вводится подкожно 1 раз в день в любое время суток, но предпочтительнее вводить препарат в одно и то же время каждый день. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа препарат Тресиба® ФлексТач® может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с ППП, агонистами рецепторов ГПП-1 или с болусным инсулином. Пациентам с сахарным диабетом 1 типа назначают препарат Тресиба® ФлексТач® в сочетании с инсулином короткого/ультракороткого действия, для покрытия потребности в прандиальном инсулине. Доза препарата Тресиба® ФлексТач® должна определяться индивидуально в соответствии с потребностями пациента. Для оптимизации контроля гликемии рекомендуется проводить коррекцию дозы препарата на основании показателей глюкозы плазмы крови натощак. Как и при применении любых препаратов инсулина, коррекция дозы препарата Тресиба® ФлексТач® может быть также необходима при усилении физической активности пациента, изменении его обычной диеты или при сопутствующем заболевании. **Способ применения:** препарат Тресиба® ФлексТач® предназначен только для подкожного введения. Препарат Тресиба® ФлексТач® нельзя вводить внутривенно, так как это может привести

к развитию тяжелой гипогликемии. Препарат Тресиба® ФлексТач® нельзя вводить внутримышечно, так как в этом случае всасывание препарата изменяется. Препарат Тресиба® ФлексТач® нельзя использовать в инсулиновых насосах. Препарат Тресиба® ФлексТач® вводится подкожно в область бедра, передней брюшной стенки или в область плеча. Следует постоянно менять места инъекций в пределах одной и той же анатомической области, чтобы уменьшить риск развития липодистрофии. Препарат Тресиба® ФлексТач® представляет собой предварительно заполненную шприц-ручку, разработанную для использования с однократными инъекционными иглами НовоФайн® или НовоВист®. **Побочное действие:** наиболее частым побочным эффектом, о котором сообщалось во время лечения инсулином деглудек, является гипогликемия. **Передозировка:** гипогликемия может развиваться постепенно, если была введена слишком высокая, по сравнению с потребностью пациента, доза препарата. Легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь глюкозу или сахаросодержащие продукты. В случае тяжелой гипогликемии, когда пациент находится без сознания, ему следует ввести глюкагон внутримышечно или подкожно, либо внутривенно раствор декстрозы. Также необходимо внутривенно вводить декстрозу в случае, если через 10–15 минут после введения глюкагона пациент не приходит в сознание. **Несовместимость:** некоторые лекарственные вещества при добавлении к препарату Тресиба® ФлексТач® могут вызвать его разрушение. Препарат Тресиба® ФлексТач® нельзя добавлять в инфузионные растворы. Нельзя смешивать препарат Тресиба® ФлексТач® с другими лекарственными препаратами. **Одновременное применение препаратов группы тиазолидиндиона и препаратов инсулина.** Сообщалось о случаях развития хронической сердечной недостаточности при лечении пациентов тиазолидиндионом в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития хронической сердечной недостаточности. Следует учитывать данный факт при назначении пациентам комбинированной терапии тиазолидиндионом и препаратом Тресиба® ФлексТач®. При назначении такой комбинированной терапии необходимо проводить медицинские обследования пациентов на предмет выявления у них признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности, увеличения массы тела и наличия периферических отеков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности, лечение тиазолидиндионом необходимо прекратить. **Форма выпуска:** раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл в предварительно заполненных шприц-ручках ФлексТач® 5x3 мл в картонной пачке. **Срок годности:** 30 месяцев. Не использовать по истечении срока годности. **Условия отпуска из аптеки:** по рецепту. **Производитель и владелец регистрационного удостоверения:** Ново Нордиск А/С, Ново Алле, DK-2880 Бэгсваерд, Дания, [www.novonordisk.com](http://www.novonordisk.com). **Для более полной информации см. инструкцию по медицинскому применению.**

ООО «Ново Нордиск», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 15, офис 41

Тел.: +7 (495) 956-11-32, факс: +7 (495) 956-50-13; [www.novonordisk.ru](http://www.novonordisk.ru) • [www.novonordisk.com](http://www.novonordisk.com)

Реклама

жить,  
побеждая  
диабет™

Победа над диабетом – главная цель компании Ново Нордиск, определяющая всю ее деятельность: создание инновационных методов лечения, неуклонную приверженность принципам социальной ответственности и этики ведения бизнеса.



**ТРЕСИБА®**  
инсулин деглудек (генно-инженерный) для подкожного введения

RU.TRE.17.10.2016

Только для специалистов здравоохранения

# АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал  
Издается с 1998 г.  
Периодичность – 8 выпусков в год  
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский  
областной научно-исследовательский  
клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 44 • № 4 • Апрель-май 2016

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Палеев Филипп Николаевич**, д-р мед. наук, проф., проф. РАН  
Москва, Российская Федерация

## Заместитель главного редактора

**Молочков Антон Владимирович**, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

## Ответственный редактор

**Парпара Олеся Анатольевна**  
Москва, Российская Федерация

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Агафонов Борис Валентинович**, канд. мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Де Херт Стефан**, д-р, проф.  
Гент, Бельгия

**Калинин Ариан Павлович**, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Краснопольский Владислав Иванович**, академик РАН,  
д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Круглов Евгений Ефимович**, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Кушлинский Николай Евгеньевич**, чл.-кор. РАН,  
д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Майр Йоханнес**, д-р, проф.  
Базель, Швейцария

**Онопrienko Геннадий Алексеевич**, чл.-кор. РАН,  
д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Палеев Николай Романович**, академик РАН, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Райниш Уолтер**, д-р, проф.  
Гамильтон, Канада

**Шабалин Владимир Николаевич**,  
академик РАН, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Шахова Наталия Михайловна**, д-р мед. наук, проф.  
Нижний Новгород, Российская Федерация

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Белоусова Елена Александровна**, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Ватазин Андрей Владимирович**, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Вишнякова Мария Валентиновна**, д-р мед. наук  
Москва, Российская Федерация

**Волошин Виктор Парфентьевич**, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Герасименко Марина Юрьевна**, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Древаль Александр Васильевич**, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Егоров Виктор Иванович**, д-р мед. наук  
Москва, Российская Федерация

**Котов Сергей Викторович**, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Куликов Дмитрий Александрович**, канд. мед. наук  
Москва, Российская Федерация

**Мазурин Валентин Сергеевич**, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Овезов Алексей Мурадович**, д-р мед. наук  
Москва, Российская Федерация

**Рогаткин Дмитрий Алексеевич**, д-р техн. наук  
Москва, Российская Федерация

**Руденко Михаил Владимирович**, канд. мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Рябцева Алла Алексеевна**, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Урсова Наталия Игоревна**, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Федорова Светлана Ивановна**, канд. мед. наук  
Москва, Российская Федерация

**Шатохина Светлана Николаевна**, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

Подписной индекс 81988  
Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе  
Российского индекса научного цитирования  
(РИНЦ): [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

© 2016 ГБУЗ МО МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского  
[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

ISSN 2072-0505

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе  
по надзору в сфере связи, информационных тех-  
нологий и массовых коммуникаций. Свидетель-  
ство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» с 2001 г.  
входит в перечень журналов Высшей аттеста-  
ционной комиссии (Перечень ведущих российских  
рецензируемых научных журналов, в которых  
должны быть опубликованы основные научные  
результаты диссертаций на соискание ученых  
степеней доктора и кандидата наук)

Редакция не несет ответственности за содержа-  
ние рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размно-  
жение каким-либо способом статей и иллюстра-  
ций допускается только с письменного разреше-  
ния редакции.

### Адрес редакции:

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8

Тел.: +7 (495) 688 32 41

E-mail: [o\\_pargara@monikiweb.ru](mailto:o_pargara@monikiweb.ru)

[www.almcinmed.ru](http://www.almcinmed.ru), [www.monikiweb.ru/node/15](http://www.monikiweb.ru/node/15)

ТЕМА НОМЕРА:

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Содержание

Оригинальные статьи

Гуревич Л.Е., Корсакова Н.А., Воронкова И.А.,  
Ашевская В.Е., Титов А.Г., Когония Л.М.,  
Егоров А.В., Бритвин Т.А., Васильев И.А.

**Иммуногистохимическое определение  
экспрессии рецепторов к соматостатину 1, 2А,  
3 и 5-го типов в нейроэндокринных опухолях  
различной локализации  
и степени злокачественности** ..... 378

Калашикова М.Ф., Языкова Д.Р., Лиходей Н.В.,  
Зилов А.В., Сыч Ю.П., Малолеткина Е.С.,  
Фадеев В.В.

**Применение аналога инсулина  
сверхдлительного действия деглудек  
у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа  
в клинической практике: влияние на качество  
жизни и удовлетворенность лечением** ..... 392

Древаль А.В., Шестакова Т.П., Бунак И.В.

**Гестационный сахарный диабет  
(по материалам скринингового  
исследования в Московской области)** ..... 406

Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Пескова Е.В.,  
Макурина О.Н., Батурин А.К.

**Изучение ассоциации полиморфизма rs5219  
гена KCNJ11 с риском развития сахарного  
диабета 2-го типа** ..... 414

Старостина Е.Г., Шаврикова Е.П.

**Разработка опросника «Соблюдение  
принципов рационального питания» для  
больных сахарным диабетом 2-го типа  
и оценка возможности его применения** ..... 422

Комердус И.В., Древаль А.В., Чеканова А.В.,  
Акулкина Л.А.

**Клинические проявления болезни Иценко –  
Кушинга (результаты анализа базы данных  
Московской области)** ..... 430

Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е.

**Биохимические маркеры сыворотки  
крови и мочи при обследовании больных  
нейроэндокринными опухолями** ..... 439

Иловайская И.А., Древаль А.В., Кривошеева Ю.Г.,  
Астафьева Л.И., Сташук Г.А.

**Особенности роста макроаденом гипофиза  
с различной гормональной активностью** ... 451

Федотова А.В., Чернышева Е.Н., Панова Т.Н.,  
Ахтямова К.В.

**Взаимосвязь сывороточного лептина  
и плазменного апелина у мужчин  
с метаболическим синдромом** ..... 457

Лекция, обзор

Цориев Т.Т., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А.

**Трабекулярный костный индекс –  
неинвазивный метод оценки качества  
костной ткани на основании рутинной  
двухэнергетической денситометрии.  
Перспективы использования в клинической  
практике** ..... 462

Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Ковалева Е.В.

**Гипопаратиреоз: этиология, клиническая  
картина, современные методы диагностики  
и лечения** ..... 477

Мисникова И.В.

**Апноэ сна при эндокринной патологии** ... 493

Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г.,  
Платонова Н.М.

**Вторичная (эндокринная) артериальная  
гипертензия: лекция для врачей** ..... 501

Долженко А., Рихтер Т., Сагаловски С.

**Кальцификация сосудов, атеросклероз  
и потеря костной массы (остеопороз):  
новые патофизиологические механизмы  
и перспективы развития медикаментозной  
терапии** ..... 513

Клинические наблюдения

Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Логвинова О.В.

**Синдром множественной эндокринной  
неоплазии 2В: клинический случай** ..... 535

Котова И.В., Воронкова И.А., Казанцева И.А.

**Рак околощитовидной железы,  
развившийся на фоне рецидива вторичного  
гиперпаратиреоза** ..... 540

# ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional  
Research and Clinical Institute (MONIKI),  
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 44 • Number 4 • April-May 2016

## EDITOR-IN-CHIEF

**Paleev Filipp Nikolaevich**, MD, PhD, Prof. of Russ. Acad. Sci.  
*Moscow, Russian Federation*

## Deputy Chief Editor

**Molochkov Anton Vladimirovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

## Managing Editor

**Parpara Olesya Anatol'evna**  
*Moscow, Russian Federation*

## EDITORIAL COUNCIL

**Agafonov Boris Valentinovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**De Hert Stefan**, MD, PhD, Prof.  
*Ghent, Belgium*

**Kalinin Arian Pavlovich**, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Krasnopolskiy Vladislav Ivanovich**, Member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Kruglov Evgeniy Efimovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Kushlinskii Nikolay Evgen'evich**, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Mayr Johannes**, MD, PhD, Prof.  
*Basel, Switzerland*

**Onoprienko Gennadiy Alekseevich**, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Paleev Nikolay Romanovich**, Member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Reinisch Walter**, MD, PhD, Prof.  
*Hamilton, Canada*

**Shabalin Vladimir Nikolaevich**, Member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Shakhova Nataliya Mikhaylovna**, MD, PhD, Prof.  
*Nizhniy Novgorod, Russian Federation*

## EDITORIAL BOARD

**Belousova Elena Aleksandrovna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Vatazin Andrey Vladimirovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Vishnyakova Mariya Valentinovna**, MD, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Voloshin Viktor Parfent'evich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Gerasimenko Marina Yur'evna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Dreval' Aleksandr Vasil'evich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Egorov Viktor Ivanovich**, MD, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Kotov Sergey Viktorovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Kulikov Dmitriy Aleksandrovich**, MD, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Mazurin Valentin Sergeevich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Ovezov Aleksey Muradovich**, MD, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Rogatkin Dmitriy Alekseevich**, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Rudenko Mikhail Vladimirovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Ryabtseva Alla Alekseevna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Ursova Nataliya Igorevna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Fedorova Svetlana Ivanovna**, MD, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Shatokhina Svetlana Nikolaevna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

Subscription index 81988

in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific  
Citation (RISC): [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

© 2016 MONIKI

[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

ISSN 2072-0505

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications. Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is included in the List of leading referred journals, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal.

All articles published in this journal are protected by copyright, which covers the exclusive rights to reproduce and distribute the article. No material published in this journal may be reproduced photographically or stored on microfilm, in electronic data base, on video discs, etc., without first obtaining written permission from the publisher (respective of the copyright owner if other than MONIKI).

## Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,  
61/2-8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,  
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41  
E-mail: [o\\_parpara@monikiweb.ru](mailto:o_parpara@monikiweb.ru)

[www.almclinmed.ru](http://www.almclinmed.ru), [www.monikiweb.ru/node/15](http://www.monikiweb.ru/node/15)

## TOPIC OF THE ISSUE:

### ENDOCRINOLOGY

## Almanac of Clinical Medicine.

2016 April-May; 44 (4)

COMPILING EDITOR

Dreval' Aleksandr Vasil'evich, MD, PhD, Prof.

SCIENCE EDITOR

Starostina Elena Georgievna, MD, PhD, Prof.

## Content

### Articles

*Gurevich L.E., Korsakova N.A., Voronkova I.A., Ashevskaya V.E., Titov A.G., Kogoniya L.M., Egorov A.V., Britvin T.A., Vasil'ev I.A.*

**Immunohistochemical determination of expression of somatostatin receptors types 1, 2A, 3 and 5 in neuroendocrine tumors of various localization and grade** ..... 378

*Kalashnikova M.F., Yazykova D.R., Likhodey N.V., Zilov A.V., Sych Yu.P., Maloletkina E.S., Fadeev V.V.*

**The use of ultra-long-acting insulin analogue degludec in type 1 diabetes mellitus in clinical practice: the influence on quality of life and satisfaction with treatment** ..... 392

*Dreval' A.V., Shestakova T.P., Bunak I.V.*

**Gestational diabetes mellitus (based on the results of a screening study in the Moscow Region)** ..... 406

*Sorokina E.Yu., Pogozeva A.V., Peskova E.V., Makurina O.N., Baturin A.K.*

**Evaluation of an association between rs5219 polymorphism of *KCNJ11* gene and the risk of type 2 diabetes mellitus** ..... 414

*Starostina E.G., Shavrikova E.P.*

**Development of the questionnaire on compliance to medical nutrition therapy for type 2 diabetic patients and assessment of its potential use** .... 422

*Komerduš I.V., Dreval' A.V., Chekanova A.V., Akulkina L.A.*

**Clinical manifestations of Cushing's disease (results of analysis of the clinical database of the Moscow Region)** ..... 430

*Lyubimova N.V., Kushlinskii N.E.*

**Biochemical markers in serum and urine in the workup of patients with neuroendocrine tumors** ..... 439

*Ilovayskaya I.A., Dreval' A.V., Krivosheeva Yu.G., Astaf'eva L.I., Stashuk G.A.*

**Growth particulars of pituitary macroadenomas with various hormonal activities** ..... 451

*Fedotova A.V., Chernysheva E.N., Panova T.N., Akhtyamova K.V.*

**The relationship of serum leptin and plasma apelin levels in men with metabolic syndrome** ..... 457

### Lecture, review

*Tsoriev T.T., Belaya Zh.E., Mel'nichenko G.A.*

**Trabecular bone score – a non-invasive analytical method to evaluate bone quality based on routine dual-energy absorptiometry. Perspectives of its use in clinical practice** ..... 462

*Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Kovaleva E.V.*

**Hypoparathyroidism: etiology, clinical manifestation, current diagnostics and treatment** ..... 477

*Misnikova I.V.*

**Sleep apnea in endocrine disorders** ..... 493

*Yukina M.Yu., Troshina E.A., Bel'tsevich D.G., Platonova N.M.*

**Secondary (endocrine) hypertension: lecture** .. 501

*Dolzhenko A., Richter T., Sagalovsky S.*

**Vascular calcification, atherosclerosis and bone loss (osteoporosis): new pathophysiological mechanisms and future perspectives for pharmacological therapy** ..... 513

### Clinical cases

*Troshina E.A., Mazurina N.V., Logvinova O.V.*

**Multiple endocrine neoplasia type 2B: a case report** ..... 535

*Kotova I.V., Voronkova I.A., Kazantseva I.A.*

**Parathyroid cancer occurring in relapsing secondary hyperparathyroidism** ..... 540

## *Дорогие читатели!*



Перед вами номер журнала «Альманах клинической медицины», посвященный вопросам эндокринологии. Следует заметить, что эндокринология – стремительно развивающаяся область медицинских знаний, которая во все большей степени охватывает смежные специальности, как клинические, так и фундаментальные, что и нашло отражение в спектре выбранных для публикации статей. Их можно подразделить на следующие основные направления, представленные в современной эндокринологии: сахарный диабет, нарушения метаболизма кальция, нейроэндокринные и другие эндокринные опухоли.

Что касается диабетологии, пул статей посвящен проблеме предиабета. Надо заметить, что до последнего времени представление о предиабете оставалось достаточно размытым и было не совсем ясно, как это состояние «предболезни» может быть представлено в клинической практике. От ранее использовавшегося подхода называть предиабетом ранние нарушения углеводного обмена отказались в пользу выделения таких патологических состояний, как нарушенная толерантность к глюкозе и нарушения гликемии натощак. Авторами журнала аспект предиабета разворачивается в направлении определения генетических групп риска развития заболевания, а также в выделении терапевтических синдромов, риск возникновения диабета при которых резко возрастает (метаболический синдром, синдром апноэ). В этом выпуске журнала обсуждаются также особенности лечения сахарного диабета новейшими препаратами инсулина сверхдлительного действия, вопросы гестационного сахарного диабета и принципы подбора рационального питания на основе специального опросника.

Направление «опухоли эндокринных желез» представлено описаниями редких клинических случаев, а также статьями по генетическим и метаболическим маркерам опухолей.

По тематике «нарушения кальциевого обмена» предлагаются обзоры, посвященные инструментальной диагностике остеопороза и его лекарственному лечению, а также гиперпаратиреозу.

Полезной, особенно для врачей общей практики, может оказаться лекция по эндокринной артериальной гипертензии.

Главный редактор журнала  
«Альманах клинической медицины»  
Директор ГБУЗ МО МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского,  
доктор медицинских наук, профессор,  
профессор РАН

Ф.Н. Палеев



# Иммуногистохимическое определение экспрессии рецепторов к соматостатину 1, 2А, 3 и 5-го типов в нейроэндокринных опухолях различной локализации и степени злокачественности

Гуревич Л.Е.<sup>1</sup> • Корсакова Н.А.<sup>1</sup> • Воронкова И.А.<sup>2</sup> • Ашевская В.Е.<sup>1</sup> • Титов А.Г.<sup>1</sup> • Когония Л.М.<sup>1</sup> • Егоров А.В.<sup>3</sup> • Бритвин Т.А.<sup>1</sup> • Васильев И.А.<sup>3</sup>

**Актуальность.** У пациентов с нейроэндокринными опухолями (НЭО) очень важно еще до начала лечения аналогами соматостатина прогнозировать его клинический эффект. Данных по иммуногистохимическому исследованию экспрессии рецепторов к соматостатину (ССР) разных типов, полученных на больших выборках НЭО различной локализации, функциональной активности и степени злокачественности, накоплено недостаточно, что и определило **цель** настоящего исследования. **Материал и методы.** Проводили иммуногистохимическое исследование с антителами к ССР 1, 2А, 3 и 5-го типов. Материалом исследования послужили тканевые образцы диагностических и операционных биопсий 399 НЭО: 168 поджелудочной железы, 120 желудочно-кишечного тракта (желудка – 48, тонкой кишки – 39, из которых опухолей двенадцатиперстной кишки – 14, аппендикса – 6, толстой и прямой кишки – 15 и 12), 84 легких, 6 тимуса/средостения и 21 метастазов НЭО с неизвестной первичной локализацией. **Результаты.** Очень высокий уровень экспрессии ССР 2А, которые преимущественно связывают аналоги соматостатина, используемые сегодня в клинической практике, выявлен в НЭО

тонкой кишки (22/25, 88%), аппендикса (5/6, 83,3%), толстой кишки (10/15, 66,7%), тимуса (4/6, 66,7%), атипичных карциноидах легкого (10/15, 66,7%), желудка (27/41, 65,8%) и поджелудочной железы (105/165, 63,6%), а самый низкий – в НЭО прямой кишки (5/12, 41,7%) и мелкоклеточных и крупноклеточных нейроэндокринных карциномах легких (20 и 11,1%). Из всех функционирующих НЭО самый высокий уровень ССР 2А обнаружен в гастриномах (18/19, 94,7%), глюкагономах (15/16, 93,8%), синдромальных карциноидах желудочно-кишечного тракта (31/35, 88,6%), соматостатиномах (2/3, 66,7%), а самый низкий – в опухолях, секретирующих адренокортикотропный гормон, с синдромом Кушинга (11/12, 50%) и инсулиномах (34/69, 49,3%). В нефункционирующих НЭО поджелудочной железы уровень экспрессии ССР 2А был значительно выше, чем в инсулиномах (57/82, 69,5% и 34/69, 49,3% соответственно). Показано, что уровень экспрессии ССР 2А зависит от степени злокачественности и увеличивается в НЭО поджелудочной железы Grade 2А (Ki67 до 10%), Grade 2В (Ki67 от 10 до 19%) и нейроэндокринных карциномах Grade 3 по сравнению с Grade 1 – 16/50 (32%), 37/61 (60,6%), 8/12 (66,7%) и 20/24 (83,3%)

соответственно. Высокий уровень экспрессии второго по клиническому значению рецептора ССР 5 наблюдался в НЭО двенадцатиперстной кишки (7/10, 70%) и аппендикса (2/5, 60%), из функционирующих НЭО – в глюкагономах (12/15, 80%) и гастриномах (12/15, 80%). Рецепторы ССР 3 встречались реже, чем ССР 2А и 5, чаще всего в НЭО желудка (6/11, 54,5%) и инсулиномах (16/37, 43,2%), НЭО поджелудочной железы Grade 3 (4/9, 44,7%), типичных карциноидах легкого (7/16, 41,2%). ССР 1 во всех опухолях выявлялись редко, максимальный уровень их экспрессии наблюдался в карциноидах тонкой кишки (9/21, 42,9%). **Заключение.** В зависимости от типа и степени злокачественности нейроэндокринные опухоли различаются по интенсивности экспрессии ССР того или иного типа. В этой связи необходимо определять профиль данных рецепторов в каждой опухоли до начала применения аналогов соматостатина.

**Ключевые слова:** рецепторы к соматостатину, нейроэндокринные опухоли, иммуногистохимия

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-378-390



**Ф**ункция соматостатина как ингибитора гормона роста была впервые описана в 1973 г. [1]. Сейчас известно, что соматостатин представляет собой мультифункциональный эндокринный регулятор, обладающий эндокринным, паракринным и аутокринным свойствами. В норме и при патологии соматостатин участвует в регуляции апоптоза, ангиогенеза и пролиферации клеток, от его активности зависит уровень секреции различных гормонов, нейропептидов, нейротрансмиттеров, цитокинов, митогенных факторов и факторов роста. Этот гормон могут секретировать клетки человека различных типов: эндокринные, иммунные, нервные, эпителиальные, клетки плаценты, почек, сетчатки и целый ряд других. Все многообразие функций соматостатина обеспечивается его способностью связываться с соответствующими мишенями на поверхности клеток, то есть с рецепторами к соматостатину (ССР). Пять типов этого рецептора – ССР 1, ССР 2, ССР 3, ССР 4 и ССР 5 – впервые описали J.C. Reubi и соавт. в 1998 г. [2]. Рецепторы всех 5 типов участвуют в регуляции клеточного цикла и пролиферативной активности, однако отдельные типы ССР имеют свои функциональные особенности: секреторную активность эндокринных клеток регулируют ССР 2 и 5, ангиогенез – ССР 1, а индукцию апоптоза связывают с экспрессией ССР 3 [3–5]. В норме ССР 2 локализуется на клеточной мембране А, В и D-клеток нормальных островков поджелудочной железы, эпителия двенадцатиперстной кишки, проксимального отдела тощей кишки, в меньшем количестве – дистального отдела тощей и подвздошной кишки, а также аппендикса и толстой кишки. В слизистой желудка эти рецепторы преимущественно локализируются на гастринпродуцирующих клетках антрального отдела. ССР также выявляются в подслизистом нервном сплетении органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), где они участвуют в регуляции моторики и транспорта ионов [6, 7].

Соматостатиновые рецепторы разных типов экспрессируют клетки нейроэндокринных опухолей (НЭО) ЖКТ, поджелудочной железы, легких и других локализаций, аденом гипофиза, параганглиом, а также менингиом, нейробластом и некоторых других типов опухолей.

Клиническое применение нативного соматостатина ограничено коротким сроком его жизни

**Гуревич Лариса Евсеевна** – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр. патологоанатомического отделения<sup>1</sup>  
 ✉ 125284, г. Москва, ул. Беговая, 6/2–12, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (495) 631 74 22.  
 E-mail: larisgur@mail.ru

**Корсакова Нина Анатольевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. патологоанатомического отделения<sup>1</sup>

**Воронкова Ия Александровна** – канд. мед. наук, врач лаборатории фундаментальной патоморфологии<sup>2</sup>

**Ашевская Валентина Евгеньевна** – науч. сотр. патологоанатомического отделения<sup>1</sup>

**Титов Андрей Геннадиевич** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. хирургического торакального отделения<sup>1</sup>

**Когония Лали Михайловна** – д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Егоров Алексей Викторович** – д-р мед. наук, профессор, заведующий онкологическим хирургическим отделением<sup>3</sup>

**Бритвин Тимур Альбертович** – д-р мед. наук, руководитель отделения хирургической эндокринологии<sup>1</sup>

**Васильев Иван Алексеевич** – канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения<sup>3</sup>

(около 2 минут), поэтому были разработаны синтетические аналоги этого гормона с укороченными полипептидными цепями, образующими прочные связи с ССР. Сейчас аналоги соматостатина широко применяются в первой линии терапии злокачественных, неоперабельных распространенных и метастатических форм НЭО [8]. Блокировка ССР путем связывания их с аналогами соматостатина в большинстве случаев позволяет существенно уменьшить симптомы гиперфункциональных синдромов и стабилизировать рост и прогрессирование опухолей. Подавление роста НЭО может происходить в результате как прямого, так и опосредованного эффекта аналогов соматостатина – путем ингибции ангиогенеза и синтеза факторов опухолевого роста, таких как инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) [3]. Клетки большинства НЭО одновременно экспрессируют ССР нескольких типов, чаще всего 2 и 5-го. Именно с ними преимущественно связываются аналоги соматостатина, которые в настоящее время широко применяют в клинической практике, – октреотид, ланреотид и некоторые другие. В то же время практика показывает: не все НЭО чувствительны к подобной терапии, что обусловлено отсутствием на их клетках ССР, в первую очередь 2 и 5-го типов.

В этой связи очень важно еще до начала лечения больных НЭО с помощью аналогов соматостатина прогнозировать эффективность такой терапии. Для этого необходимо определить наличие на клетках опухолей ССР 2А и 5, а в случае их отсутствия без потери времени переходить на другие схемы терапии. В России уже накоплен достаточный опыт применения аналогов соматостатина для лечения НЭО, преимущественно ЖКТ и поджелудочной железы, но работы по иммуногистохимическому исследованию экспрессии ССР на НЭО разных типов, выполненные на больших и репрезентативных выборках, пока немногочисленны [9–12].

Цель исследования – с помощью иммуногистохимического метода изучить экспрессию ССР 1, 2А, 3 и 5 в тканевых образцах НЭО разной локализации, степени злокачественности и функциональной активности и оценить возможности прогноза эффективности применения аналогов соматостатина для лечения конкретных опухолей.

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФБГУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация



## Материал и методы

Материалом исследования послужили тканевые образцы диагностических или операционных биопсий 399 НЭО: 168 – поджелудочной железы, 120 – ЖКТ (48 – желудка, 14 – двенадцатиперстной кишки и 25 – других отделов тонкой кишки, 6 – аппендикса, 15 – толстой и 12 прямой кишки), 84 легких, 6 тимуса / средостения и 21 биопсийный образец метастазов НЭО с неизвестной первичной локализацией.

Диагноз НЭО основывался на анализе клинических данных, результатах гистологического и иммуногистохимического исследований, которые проводили по стандартному протоколу на срезах толщиной 3–5 мкм, приготовленных с парафиновых блоков. Иммуногистохимическое исследование выполняли с использованием Автостейнера (Autostainer, ThermoScientific, тип 480s), а при небольшом объеме ткани – на биопсийных образцах в ручном режиме. Депарафинирование срезов и восстановление антигенности проводили в буфере с pH 9 в PT Module (Thermo Scientific, Великобритания). Использовали спектр следующих антител: к хромогранину А, синаптофизину, CD 56, гормонам – инсулину, глюкагону, соматостатину, гастрину, серотонину, адренкортикотропному гормону (АКТГ) (Cell Marque, США), антигену ядер пролиферирующих клеток Ki67 (клон MIB1, DAKO), ССР 1 (поликлональные антитела, Abbot, США), ССР 2А (кроличьи моноклональные ID-EPR 3340, Epitomics Inc., США), ССР 3 (поликлональные, Thermo Scientific, США) и ССР 5 (кроличьи моноклональные ID-UMB4, Epitomics Inc., США). Анализ и учет экспрессии ССР осуществляли по методу M. Volante и соавт., 2007 [13]: для рецепторов 1 и 5-го типов положительной реакцией считали мембранную или мембранно-цитоплазматическую экспрессию, для рецепторов 1 и 3-го типов учитывали и цитоплазматическую экспрессию. Клинически значимой считали реакцию от 50 до 75% опухолевых клеток и от 75 до 100% (2+ и 3+ соответственно). Слабовыраженную или очаговую реакцию (1+) трактовали как клинически мало значимую и оценивали как негативную. Экспрессию остальных маркеров учитывали по стандартным методикам: полуколичественно для цитоплазматических маркеров или количественно для ядерного маркера Ki67 (индекс пролиферации вычислялся как процент меченых ядер на 100 учтенных опухолевых клеток при подсчете 1000–2000 клеток).

## Результаты

С помощью антител к спектру гормонов сначала определяли функциональную активность всех НЭО. Из 168 НЭО поджелудочной железы 84 были функционирующими (71 инсулинома, 10 гастрином, 2 соматостатиномы, 2 АКТГ-секретирующие с синдромом Кушинга) и 84 клинически нефункционирующими (то есть без преимущественного гормона и явно выраженного клинического синдрома). Из 48 НЭО желудка все были нефункционирующими; среди 14 НЭО двенадцатиперстной кишки (их анализировали отдельно от других НЭО тонкой кишки) диагностировано 9 гастрином, 1 соматостатинома и 4 нефункционирующих НЭО; из 25 НЭО тонкой кишки (тощей и подвздошной) все оказались карциноидами с карциноидным синдромом разной степени выраженности. Все НЭО аппендикса, толстой и прямой кишки (6, 15 и 12) были нефункционирующими. Из 84 НЭО легких 13 были функционирующими, АКТГ-секретирующими с эктопическим синдромом Кушинга, остальные нефункционирующими; из 6 НЭО тимуса – 5 АКТГ-секретирующими с соответствующим синдромом.

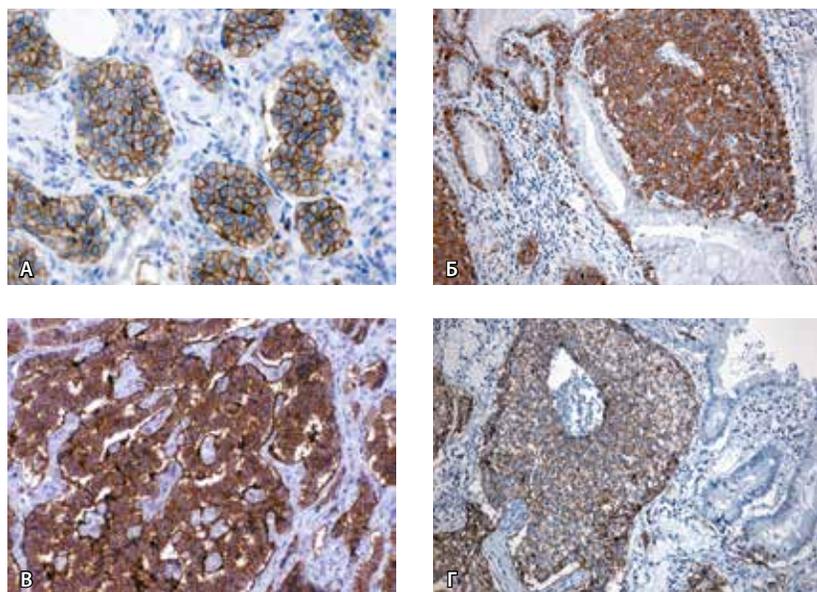
Все НЭО ЖКТ и поджелудочной железы были разделены по степени злокачественности на 3 группы (Grade 1, 2 и 3 в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения, 2010): 1) высокодифференцированные НЭО Grade 1 с индексом пролиферации Ki67 до 2% и с митотическим индексом до 2 митозов в 10 репрезентативных полях зрения; 2) высокодифференцированные НЭО Grade 2 с Ki67 от 3 до 20% и с митотическим индексом от 2 до 20 митозов в 10 репрезентативных полях зрения; 3) низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (НЭК) Grade 3 (при отнесении к этой группе при пограничных значениях Ki67 дополнительно учитывались такие параметры, как наличие инвазии сосудов, нервов, некрозов). НЭО легких и тимуса в соответствии с последней классификацией Всемирной организации здравоохранения (2015) делили на высокодифференцированные типичные и атипичные карциноиды с Ki67 до 5% и от 5 до 40% соответственно, а также низкодифференцированные – мелко- и крупноклеточные НЭК с Ki67 более 40%.

Экспрессия ССР 1 и 3 в подавляющем числе случаев была цитоплазматической, редко – мембранной и мембранно-цитоплазматической; экспрессия ССР 2А в большинстве случаев была мембранной, а ССР 5 – мембранной или мембранно-цитоплазматической.

**Таблица 1.** Экспрессия рецепторов к соматостатину 1, 2А, 3 и 5-го типов в нейроэндокринных опухолях различной локализации, р/п (%)

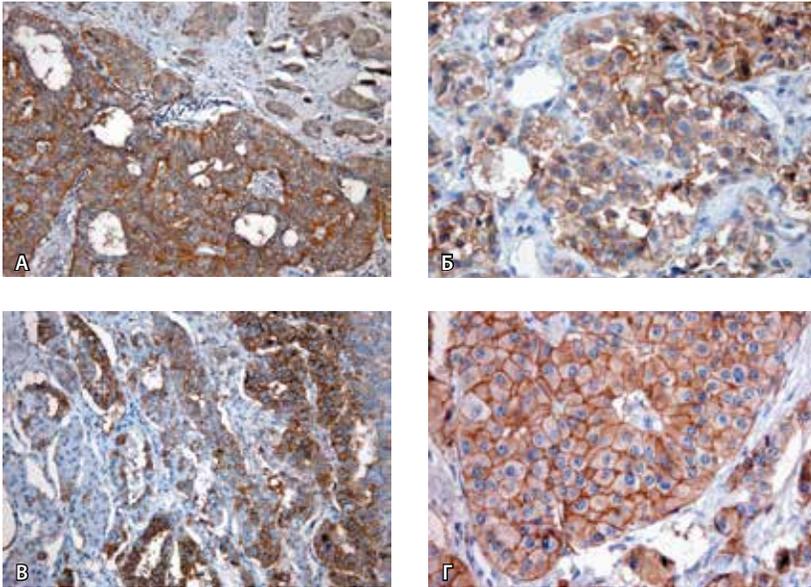
Локализация / тип	ССР 1	ССР 2А	ССР 3	ССР 5
<b>Желудочно-кишечный тракт</b>				
поджелудочная железа (n = 168)	17/80 (21,2)	105/165 (63,6)	24/67 (35,3)	51/161 (31,7)
желудок (n = 48)	3/16 (18,8)	27/41 (65,8)	6/11 (54,5)	9/34 (26,5)
двенадцатиперстная кишка (n = 14)	1/7 (14,3)	7/12 (58,3)	2/8 (25)	7/10 (70)
тонкая кишка (n = 25)	5/14 (35,7)	22/25 (88)	6/15 (40)	14/25 (56)
аппендикс (n = 6)	abs	5/6 (83,3)	abs	3/5 (60)
толстая кишка (n = 15)	3/11 (27,3)	10/15 (66,7)	4/11 (36,4)	6/13 (45,3)
прямая кишка (n = 12)	0/9 (0)	5/12 (41,7)	1/6 (16,7)	4/10 (40)
<b>Легкие и тимус</b>				
типичные карциноиды (n = 40)	4/11 (36,1)	18/33 (54,5)	7/16 (41,2)	7/30 (23,3)
атипичные карциноиды (n = 16)	abs	10/15 (66,7)	2/7 (26,8)	0/11 (0)
мелкоклеточные нейроэндокринные карциномы легких (n = 17)	abs	3/15 (20)	abs	1/12 (8,3)
крупноклеточные нейроэндокринные карциномы легких (n = 9)	abs	1/9 (11,1)	abs	2/8 (25,5)
нейроэндокринные опухоли тимуса (n = 6)	0/4 (0)	4/6 (66,7)	1/3 (33,3)	3/6 (50)

р/п – количество позитивных случаев / общее количество исследованных случаев, (%) – процентное соотношение позитивных случаев к общему количеству исследованных случаев, ССР – рецептор к соматостатину, n – число опухолей, abs – данные отсутствуют



**Рис. 1.** Экспрессия рецепторов к соматостатину 2А типа в нефункционирующих нейроэндокринных опухолях аппендикса (А, ×250), желудка (Б, ×250), в инсулиноме поджелудочной железы (В, ×400); рецепторов к соматостатину 5-го типа в гастроинтестинальной опухоли двенадцатиперстной кишки (Г, ×125) (микрофото из личного архива Л.Е. Гуревич и соавт., 2016)

Особенности экспрессии рецепторов к соматостатину в нейроэндокринных опухолях различной локализации  
 Анализ экспрессии ССР в НЭО различной локализации проводили вне зависимости от степени их дифференцировки и функциональной активности, исключив метастазы НЭО с неустановленной первичной локализацией (табл. 1). ССР 2А встречались чаще других типов рецепторов: в большинстве НЭО тонкой кишки (88%) и аппендикса (83,3%) (рис. 1 А), более чем в половине опухолей толстой кишки, желудка (рис. 1 Б), тимуса, типичных и атипичных карциноидов легкого, НЭО поджелудочной железы (рис. 1 В) и двенадцатиперстной кишки. Из НЭО ЖКТ ССР 2А реже всего выявлялись в опухолях прямой кишки, а из опухолей легкого – в мелко- и крупноклеточных вариантах НЭК. На втором месте по частоте встречаемости были ССР 5: эти рецепторы чаще обнаруживались в НЭО двенадцатиперстной кишки (рис. 1 Г) и аппендикса (в 70 и 60% опухолей), в 56% опухолей тонкой кишки (рис. 2 А) и 50% опухолей тимуса. Для остальных локализаций доля ССР 5-позитивных



**Рис. 2.** Экспрессия рецепторов к соматостатину 5-го типа в карциноиде тощей кишки (А,  $\times 250$ ), рецепторов к соматостатину 3-го типа в клетках метастаза в печень соматостатинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы (Б,  $\times 400$ ), преимущественная экспрессия рецепторов к соматостатину 2А типа в гастринпродуцирующих клетках полигормональной опухоли (В,  $\times 250$ ), в нефункционирующей нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы (Г,  $\times 400$ ) (микрофото из личного архива Л.Е. Гуревич и соавт., 2016)

опухолей была менее 50%, а в атипичных карциноидах легких они вообще не встречались. ССР 3 чаще всего наблюдались в НЭО желудка (54,5%), реже – в типичном карциноиде легких и НЭО тонкой кишки (рис. 2 Б). В НЭО всех локализаций экспрессия ССР 1 регистрировалась реже, чем других типов рецепторов. Больше всего их выявлено в типичном карциноиде легкого и НЭО тонкой кишки, в НЭО других локализаций они отсутствовали или их количество было незначительным (от 0

до 21,2%). Следует отметить, что ССР 1 и ССР 3 – рецепторы, которые слабо связываются с наиболее часто используемыми в клинической практике аналогами соматостатина.

Особенности экспрессии рецепторов к соматостатину в нейроэндокринных опухолях различной функциональной активности  
В этом разделе мы сравнивали статус экспрессии ССР всех высокодифференцированных функционирующих и нефункционирующих НЭО ЖКТ, поджелудочной железы и легких с соответствующими гиперфункциональными синдромами (синдромы гипогликемии, Золлингера – Эллисона, карциноидный, Маллисона, соматостатиномы, Кушинга), включая случаи метастазов НЭО с неизвестной первичной локализацией (табл. 2). К глюкагономам мы отнесли опухоли, подавляющее большинство клеток которых секретировали глюкагон, даже если синдром Маллисона был выражен слабо. Это было сделано потому, что, как известно, чаще всего клиническая симптоматика этого синдрома нарастает очень медленно и долго не диагностируется, а его выраженная манифестация обычно происходит при достижении опухоли достаточно больших размеров и/или при обширном метастазировании. Отдельно проводили сравнительный анализ экспрессии ССР в функционирующих и нефункционирующих НЭО поджелудочной железы (табл. 3), поскольку опухоли этой локализации представляли собой самую репрезентативную по числу наблюдений группу.

Из данных табл. 2 видно, что для всех функционирующих НЭО за исключением инсулином и АКТГ-секретирующих опухолей был характерен высокий уровень экспрессии клинически значимых ССР 2А и 5 (рис. 1 Г, 2 А). Большинство

**Таблица 2.** Экспрессия рецепторов к соматостатину 1, 2А, 3 и 5-го типов в высокодифференцированных нейроэндокринных опухолях различной функциональной активности, р/п (%)

Функционирующие нейроэндокринные опухоли	ССР 1	ССР 2А	ССР 3	ССР 5
Инсулиномы (n = 71)	10/44 (22,7)	34/69 (49,3)	16/37 (43,2)	17/69 (24,6)
Гастриномы (n = 20)	3/12 (25)	18/19 (94,7)	5/10 (50)	12/15 (80)
Карциноиды (n = 35)	9/21 (42,9)	31/35 (88,6)	7/20 (35)	16/31 (51,6)
Соматостатиномы (n = 3)	abs	2/3 (66,7)	abs	2/3 (66,7)
Глюкагономы (без явно выраженного синдрома) (n = 16)	1/3 (33,3)	15/16 (93,8)	0/3 (0)	12/15 (80)
АКТГ-секретирующие (n = 22)	1/12 (8,3)	11/22 (50)	4/8 (50)	10/20 (50)

р/п – количество позитивных случаев / общее количество исследованных случаев, (%) – процентное соотношение позитивных случаев к общему количеству исследованных случаев, ССР – рецептор к соматостатину, n – число опухолей, АКТГ – адренокортикотропный гормон, abs – данные отсутствуют

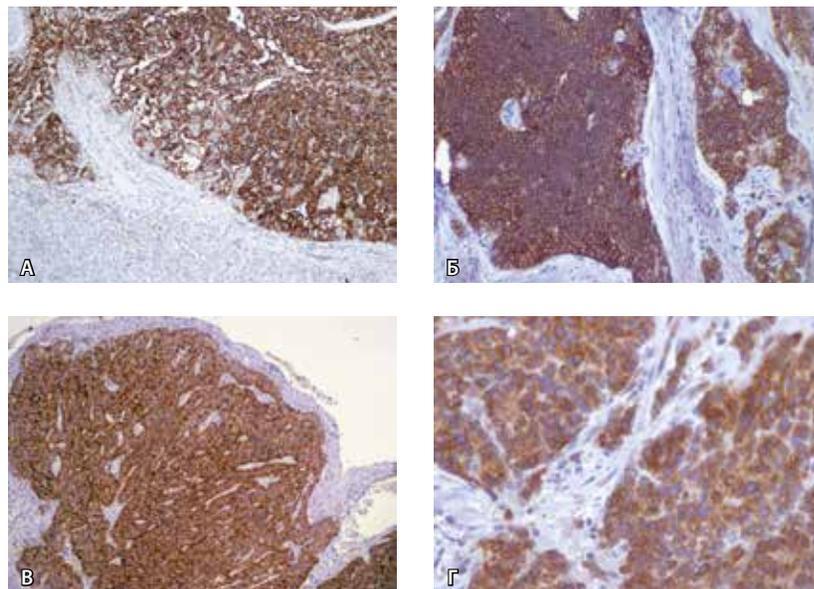


гастрином (независимо от их локализации), глюкагоном и карциноидов кишечника экспрессировали эти рецепторы, но в них же был выявлен самый высокий суммарный уровень экспрессии всех типов рецепторов. Среди АКГГ-секретирующих опухолей ССР 2А, 3 и 5 встречались только в половине случаев. ССР 2А реже всего выявлялись в инсулиномах – менее чем в половине наблюдений, примерно с такой же частотой в них обнаруживались и ССР 3 (43,2%) и только в 24,5% случаев – ССР 5. Реже всего во всех типах функционирующих опухолей встречались ССР 1, исключение составили карциноиды кишечника, где рецепторы этого типа определялись в 42,9% случаев.

В мультигормональных НЭО, независимо от их локализации, экспрессия ССР обычно была гетерогенной как по ее интенсивности, так и по локализации рецепторов в клетке (на мембране или в цитоплазме), что зависело от гормонального статуса клеточных популяций. Так, интенсивная мембранная реакция с ССР 2А наблюдалась в популяции гастрин- или серотонинпродуцирующих, реже в популяции инсулинпродуцирующих клеток (рис. 2 В). Этим можно объяснить то, что в метастазах НЭО не всегда выявляются ССР, которые ранее были обнаружены в первичной опухоли. В этой связи при прогнозировании лечебного эффекта от применения аналогов соматостатина следует по возможности параллельно определять статус рецепторов и в первичной опухоли, и в метастазах. Наряду с этим следует учитывать также лечебный патоморфоз и прогрессирование опухолей за счет появления резистентных к терапии опухолевых клонов.

Что касается экспрессии ССР в НЭО поджелудочной железы, количество ССР 2А-положительных опухолей было значительно больше среди нефункционирующих НЭО поджелудочной железы (рис. 2 Г и 3 А), чем среди инсулином, ССР 5-положительных было больше примерно на треть, а для ССР 1 и 3 разница была несущественной (см. табл. 3).

Резюмируя данные, полученные в этом разделе, следует отметить высокий уровень



**Рис. 3.** Экспрессия рецепторов к соматостатину 2А типа в клетках метастаза в печень нефункционирующей нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы Grade 2 (А,  $\times 125$ ); в нейроэндокринной карциноме поджелудочной железы Grade 3 (Б,  $\times 125$ ); в типичном карциноиде легкого (В,  $\times 125$ ); в мелкоклеточном раке легкого Grade 3 (Г,  $\times 400$ ) (микрофото из личного архива Л.Е. Гуревич и соавт., 2016)

экспрессии ССР в большинстве типов функционирующих опухолей ЖКТ и поджелудочной железы, кроме инсулином и АКГГ-секретирующих НЭО. Важно подчеркнуть, что относительно высокий уровень экспрессии ССР 3, который выявлялся в инсулиномах и АКГГ-секретирующих НЭО легких, при достаточно низком уровне в них ССР 2А позволяет предположить возможность использования для лечения пациентов с подобными опухолями новых препаратов аналогов соматостатина, связывающих более широкий спектр рецепторов.

Экспрессия разных типов рецепторов к соматостатину в нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы и легкого с различным злокачественным потенциалом (Grade) В нашем исследовании самыми репрезентативными по числу наблюдений группами были НЭО

**Таблица 3.** Экспрессия рецепторов к соматостатину 1, 2А, 3 и 5-го типов в нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы, р/п (%)

Функциональная активность	ССР 1	ССР 2А	ССР 3	ССР 5
Инсулиномы (n=71)	10/44 (22,7)	34/69 (49,3)	16/37 (43,2)	17/69 (24,6)
Нефункционирующие нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (n=82)	6/33 (18,2)	57/82 (69,5)	14/29 (48,3)	26/78 (33,3)

р/п – количество положительных случаев/общее количество исследованных случаев, (%) – процентное соотношение положительных случаев к общему количеству исследованных случаев, ССР – рецептор к соматостатину, n – число опухолей

**Таблица 4.** Экспрессия рецепторов к соматостатину 1, 2A, 3 и 5-го типов в нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы и легких с разным злокачественным потенциалом (Grade), p/n (%)

Локализация	ССР 1	ССР 2A	ССР 3	ССР 5
<b>Поджелудочная железа</b>				
нейроэндокринные опухоли Grade 1 (Ki67 от 0 до 3%), n=51	4/25 (10,5)	16/50 (32)	26/20 (30)	17/48 (35,4)
нейроэндокринные опухоли Grade 2A (Ki67 от 3 до 10%), n=61	6/26 (23,1)	37/61 (60,6)	6/22 (27,3)	23/60 (38,3)
нейроэндокринные опухоли Grade 2B (Ki67 от 11 до 19%), n=12	2/5 (40)	8/12 (66,7)	abs	3/11 (27,3)
нейроэндокринные карциномы Grade 3 (Ki67 более 19%), n=24	3/13 (23,1)	20/24 (83,3)	4/9 (44,4)	9/24 (28,8)
<b>Легкие</b>				
типичные карциномы, n=40	4/11 (36,1)	18/33 (54,5)	7/16 (41,2)	7/30 (23,3)
атипичные карциномы, n=21	1/3 (33,3)	11/20 (55)	3/9 (33,3)	2/15 (13,3)
мелкоклеточные нейроэндокринные карциномы легких, n=17	abs	3/15 (20)	abs	0/12 (0)
крупноклеточные нейроэндокринные карциномы легких, n=6	abs	0/6 (0)	abs	1/5 (20)

p/n – количество позитивных случаев / общее количество исследованных случаев, (%) – процентное соотношение позитивных случаев к общему количеству исследованных случаев, ССР – рецептор к соматостатину, n – число опухолей, abs – данные отсутствуют

поджелудочной железы и легких, поэтому именно в этих группах мы провели сравнительный анализ экспрессии ССР в опухолях разной степени злокачественности (табл. 4).

Уже со времени принятия последней классификации НЭО ЖКТ и поджелудочной железы (Всемирная организация здравоохранения, 2010) всем специалистам, которые обладают опытом длительного наблюдения за пациентами с подобными опухолями, стало ясно, что группа высокодифференцированных НЭО Grade 2 объединяет слишком широкий спектр опухолей с индексом пролиферации Ki67 от 2 до 20% и отличающихся друг от друга как по клиническому течению, так и по прогнозу. В последние годы это несоответствие стало особенно очевидным. Исходя из этого мы искусственно разделили группу высокодифференцированных НЭО Grade 2 на две подгруппы: Grade 2A (с индексом Ki67 от 3 до 10%) и Grade 2B (с индексом Ki67 от 11 до 20%). Группа низкодифференцированных НЭО Grade 3 включала мелкоклеточные и крупноклеточные нейроэндокринные варианты. Метастазы были обнаружены во всех группах НЭО поджелудочной железы, в том числе среди высокодифференцированных НЭО Grade 1 с очень низким индексом

Ki67 (менее 2%), что с учетом медленного роста этих опухолей можно объяснить только их поздней диагностикой. Из данных табл. 4 видно: количество опухолей, экспрессировавших ССР 2A, в группе НЭО Grade 3 было в 2,6 раза (рис. 3 Б), а в группе НЭО поджелудочной железы Grade 2B в 2,1 раза больше, чем в группе НЭО поджелудочной железы Grade 1. Кроме того, в группе НЭО поджелудочной железы Grade 3 по сравнению с группами Grade 1 и 2 увеличивалась пропорция опухолей, экспрессировавших ССР 3. Таким образом, при увеличении степени злокачественности НЭО поджелудочной железы количество опухолей, которые экспрессировали ССР 2A – самые важные для клинического использования рецепторы – увеличивалось, а не снижалось.

В НЭО легких, в отличие от таковых поджелудочной железы, пропорция опухолей, экспрессировавших ССР 2A, с увеличением степени их злокачественности снижалась, а не увеличивалась: с 54,5% в типичных (рис. 3 В) и 55% в атипичных карциноидах до 20–0% в мелкоклеточных и крупноклеточных НЭО (рис. 3 Г). Подчеркнем: по экспрессии этих рецепторов группа типичных карциноидов мало отличается от группы атипичных карциноидов. Пропорция опухолей,



экспрессировавших ССР 3, была выше для типичных карциноидов по сравнению с атипичными, а экспрессия ССР 5 в атипичных карциноидах снижалась по сравнению с типичными. Экспрессию ССР 1 и 3 нельзя оценить, поскольку наблюдений было слишком мало.

Обобщая полученные в данном разделе результаты, можно сделать следующие выводы. При увеличении злокачественного потенциала высококодифференцированных НЭО поджелудочной железы (от Grade 2А к 2В и к Grade 3) в них увеличивается пропорция ССР 2А-позитивных опухолей, а в НЭО легких, напротив, уменьшается. Среди низкокодифференцированных НЭК поджелудочной железы и легких имеется популяция опухолей, которые в клинически значимых количествах экспрессируют ССР, следовательно, можно рекомендовать определять их статус до начала лечения (предположительно, это позволит расширить возможности их терапии).

## Обсуждение

Разные типы НЭО и отдельные опухоли в пределах каждого типа отличаются по спектру ССР, которые они экспрессируют [3, 14]. Доказано, что лечение пациентов с НЭО ЖКТ и поджелудочной железы с помощью аналогов соматостатина увеличивает сроки безрецидивного выживания больных, в 10–45% случаев ведет к стабилизации роста опухолей в течение многих лет, реже – к уменьшению их размеров [15]. В большинстве исследований отмечается высокий уровень экспрессии ССР 2А и 5 в функционирующих НЭО – гастриномах, глюкагономах, соматостатиномах и карциноидах (в 80–100%), поэтому они очень хорошо отвечают на лечение аналогами соматостатина. Известно, что результаты лечения злокачественных инсулином с помощью ССР 2А-чувствительных аналогов соматостатина и попытки с их помощью снизить секрецию инсулина при стойкой гипогликемии почти в 50% случаев бывают неудачными [15, 16]. Это полностью согласуется и с нашими данными: только половина (49,3%) инсулином экспрессировали ССР 2А, при этом рецепторы 1, 3 и 5-го типов выявлялись в 22,7, 43,2 и 24,6% опухолей. Наши данные о том, что ССР 2А в нефункционирующих НЭО поджелудочной железы встречаются чаще, чем в инсулиномах (69,5 и 49,3%), соответствуют данным других авторов, хотя по данным большинства источников эти цифры значительно выше (80 и 50–60% соответственно) [14, 17, 18]. Такие различия объясняются тем, что в отличие от большинства работ, где в качестве позитивной реакции

принимали просто наличие в опухоли ССР, мы считали позитивной реакцией только интенсивную экспрессию рецепторов (2+ и 3+). Это подразумевает и более объективный и эффективный ответ на применение аналогов соматостатина. По данным D. O'Toole и соавт. [18], экспрессия ССР 3 в НЭО поджелудочной железы наблюдается чаще, чем в НЭО ЖКТ. Это согласуется и с нашими данными, при этом самый высокий уровень экспрессии ССР 3 мы наблюдали в высококодифференцированных НЭО желудка. Н.А. Schmid и соавт. [19] показали, что при увеличении злокачественного потенциала НЭО экспрессия ССР 1, 2А и 4 уменьшалась, а ССР 5 увеличивалась. Нам не удалось выявить подобной тенденции для НЭО поджелудочной железы, что подтверждается и некоторыми другими источниками. Так, было показано, что в НЭО поджелудочной железы с более высоким индексом Ki67 и более высоким злокачественным потенциалом уровень экспрессии mRNA ССР 5 не увеличивался, а снижался [18].

Мы не обнаружили существенных различий в экспрессии ССР 2А между типичными и атипичными карциноидами легких, что не противоречит данным, полученным G. Kanakis и соавт. [20]. L. Righi и соавт. [21] при анализе 218 клинически агрессивных НЭО легких (24 типичных карциноида, 73 атипичных карциноида, 60 крупноклеточных НЭК и 61 мелкоклеточная НЭК) хотя и не выявили четкой корреляции между клинической картиной, степенью дифференцировки опухолей и экспрессией в их клетках ССР всех типов, отметили тенденцию к увеличению экспрессии ССР 2 в типичных и атипичных карциноидах с метастазами по сравнению с соответствующими опухолями без метастазов, а также к уменьшению экспрессии ССР 3 в атипичных карциноидах, крупноклеточных НЭК и мелкоклеточных НЭК по сравнению с типичными карциноидами. D. Kaemmerer и соавт. [22], проанализировав 240 НЭО легких, выявили корреляцию между экспрессией ССР 1 и более благоприятным прогнозом течения заболевания. К. Tsuta и соавт. [23] выявили экспрессию ССР 5 и только в 15% крупноклеточных и 3,4% мелкоклеточных НЭК легкого, а по нашим данным ССР 2А встречались в 20% мелкоклеточных НЭК, а ССР 5 – в 20% крупноклеточных НЭК. Это позволяет предположить, что хотя бы часть (до 20%) этих очень агрессивных опухолей может отвечать на лечение аналогами соматостатина.

В последние годы проблема определения экспрессии ССР в НЭО иммуногистохимическим методом привлекает к себе все больше внимания.



Результаты, полученные в разное время и в разных исследованиях, существенно различаются. Это обусловлено целым рядом факторов: 1) использованием различных по специфичности и чувствительности клонов антител к ССР; 2) отсутствием до недавнего времени коммерческих антител удовлетворительного качества и общепринятых стандартов оценки полученных результатов; 3) изучением малочисленных и очень разнородных по локализации, функциональной активности и злокачественному потенциалу групп НЭО, что не позволяет сравнивать полученные результаты. Долгое время для определения экспрессии ССР 2, самого важного рецептора для эффективного связывания большинства известных аналогов соматостатина, использовали разные клоны антител, например, поликлональные кроличьи антитела R2-88 (A. Schonbrunn, Houston, TX, США), SS-800 (Gramsch Laboratories, Германия) и ряд других, которые не обладали достаточной чувствительностью и специфичностью и давали перекрестную реакцию с рядом других клеточных антигенов. Именно этим можно объяснить то, что в большинстве исследований экспрессии ССР в НЭО, выполненных в более ранние периоды, пропорция ССР-позитивных НЭО была значительно выше, чем в более поздних работах. В частности, по данным L.J. Hofland и соавт. [24], полученным в 1999 г., экспрессия ССР 2 была выявлена в 98–100% НЭО поджелудочной железы, а в работах M. Papotti и соавт. [16], H. Kulaksiz и соавт. [25], полученных в 2000–2002 гг., таких опухолей было уже только 77–79%. Последние данные уже мало отличаются от наших результатов, где ССР 2А экспрессировали 63,6% НЭО поджелудочной железы. Следует еще раз подчеркнуть, что в соответствии с нашей методикой в качестве положительных мы оценивали только случаи с наличием интенсивной реакции с антителами к ССР – в 50% и более опухолевых клеток, в то время как в части работ позитивными считали опухоли, где пропорция рецептор-позитивных клеток была значительно меньше. В последние годы очень хорошие результаты были получены с помощью новых коммерческих моноклональных кроличьих антител к ССР 2А и 5 (клон UMB-1, Biotrend Chemikalien GmbH, Köln, Германия или Epitomics Inc., Burlingame, США), которые мы использовали в нашей работе. По данным T. Fischer и соавт. [7], использование этих антител позволило получить более четкую и выраженную мембранную экспрессию ССР 2А, чем при применении других клонов. Полученная реакция аналогична той, которую уже многие

годы успешно применяют при скрининге рака молочной железы для оценки иммуногистохимическим методом экспрессии HER-2/neu-специфических молекулярных мишеней, имеющих важное значение для выбора терапии этих опухолей. M. Volante и соавт. [13] показали высокую корреляцию между мембранной экспрессией ССР 2А в клетках НЭО, результатами сцинтиграфии и клиническим ответом на лечение аналогами соматостатина и, напротив, слабую корреляцию при выявлении цитоплазматической экспрессии ССР 3 и 5. Аналогичные данные были ранее получены E.T. Janson и соавт. [26]. При сравнении нескольких клонов коммерческих антител четкую, интенсивную мембранную реакцию мы получили только при использовании моноклональных кроличьих антител клона UMB-1. M. Korner и соавт. [27] полагают, что использование этих клонов антител позволяет с большой точностью определять плотность и интенсивность экспрессии ССР 2А на опухолевых клетках, поэтому иммуногистохимический метод при необходимости может заменить такой дорогостоящий метод, как ауторадиография. Определение ССР 1–5 иммуногистохимическим методом в тканях НЭО легко воспроизводимо, метод несложно использовать в рутинной клинической диагностике [19]. Лечение аналогами соматостатина при наличии в опухоли ССР позволяет значительно снизить синтез и реализацию гормонов опухоли, что сопровождается снижением уровня хромогранина А в сыворотке, а увеличение его уровня следует трактовать как прогрессирование болезни, часто обусловленное развитием резистентности к использованным препаратам [8]. Один из возможных молекулярных механизмов возникновения такой резистентности недавно описали J.C. Reubi и соавт. [28]: при применении для лечения больших доз аналогов соматостатина рецепторы с мембраны клеток могут погружаться в цитоплазму клеток, в результате чего они становятся недоступными для действия препаратов, но этот процесс обратим, и через некоторое время ССР могут снова мигрировать на мембрану. Для улучшения результатов лечения НЭО, в первую очередь тех, которые экспрессируют преимущественно ССР 1, 3 или 5, в последние годы созданы или разрабатываются новые препараты аналогов соматостатина, которые способны связываться с более широким спектром рецепторов [25, 29–32]. Такие мультивалентные аналоги соматостатина могут в 30–40 раз эффективнее связываться с ССР 2 и 5, а также дополнительно связывать ССР 1 и 3. Потенциальными мишенями



для применения новых аналогов соматостатина являются феохромоцитомы, которые чаще всего экспрессируют ССР 3 [33]. Особенно перспективны новые аналоги соматостатина для лечения пациентов с НЭО, которые были первично резистентны к терапии прежними аналогами или резистентность у них развилась в процессе лечения.

## Выводы и практические рекомендации

1. В большинстве функционирующих НЭО ЖКТ и поджелудочной железы, кроме инсулином и АКТГ-секретирующих НЭО легких и тимуса, содержится большое количество рецепторов к соматостатину всех типов.
2. Самый высокий уровень экспрессии клинически значимых рецепторов ССР 2А выявлен в НЭО тонкого и толстого кишечника, желудка, поджелудочной железы и тимуса, самый низкий – в НЭО прямой кишки и легких. Часть низкодифференцированных мелко- и крупноклеточных НЭО легкого экспрессируют ССР 2А и ССР 5.
3. Больше всего ССР 3, которые слабо связываются с самыми распространенными в клинической практике аналогами соматостатина, выявлено в НЭО желудка и инсулиномах поджелудочной железы, АКТГ-секретирующих НЭО легких, что дает основание прогнозировать более эффективное использование для лечения этих

опухолей новых мультивалентных аналогов соматостатина, позволяющих связывать и эти рецепторы.

4. С возрастанием злокачественного потенциала НЭО поджелудочной железы (Grade) в них увеличивается пропорция ССР 2А-позитивных опухолей.
5. Хорошие результаты определения экспрессии ССР иммуногистохимическим методом позволяют рекомендовать этот метод к использованию в рутинном морфологическом исследовании, в том числе на биопсийных диагностических образцах для прогнозирования эффективности лечения в случаях неоперабельных опухолей.
6. Стандартизация методов оценки экспрессии рецепторов к соматостатину и определение до начала лечения статуса экспрессии ССР в каждой НЭО, включая и низкодифференцированные карциномы, позволит достаточно точно прогнозировать и обосновывать эффективность применения аналогов соматостатина.
7. Внедрение новых молекулярных медицинских технологий при диагностике и лечении любых злокачественных новообразований человека – наиболее перспективное направление современной онкологии, а тестирование опухолей до начала лечения имеет исключительно важное клиническое значение. ©

## Литература

1. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*. 1973;179(4077):1011–4. doi: 10.1126/science.179.4077.1011.
2. Reubi JC, Kappeler A, Waser B, Laissue JR, Hipkin W, Schonbrunn A. Immunohistochemical localization of somatostatin receptors sst2A in human tumors. *Am J Pathol*. 1998;153(1):233–45. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65564-2.
3. Susini C, Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. *Ann Oncol*. 2006;17(12):1733–42. doi: 10.1093/annonc/mdl105.
4. Guillermet-Guibert J, Lahlou H, Pyronnet S, Bousquet C, Susini C. Somatostatin receptors as tools for diagnosis and therapy: Molecular aspects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(4):535–51. doi: 10.1016/j.bpg.2005.03.007.
5. Strosberg J, Kvols L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol*. 2010;16(24):2963–70. doi: 10.3748/WJG.v16.i24.2963.
6. Gugger M, Waser B, Kappeler A, Schonbrunn A, Reubi JC. Cellular detection of sst2A receptors in human gastrointestinal tissue. *Gut*. 2004;53(10):1431–6. doi: 10.1136/gut.2004.042002.
7. Fischer T, Doll C, Jacobs S, Kolodziej A, Stumm R, Schulz S. Reassessment of sst2 somatostatin receptor expression in human normal and neoplastic tissues using the novel rabbit monoclonal antibody UMB-1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4519–24. doi: 10.1210/jc.2008-1063.
8. Öberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, Ruzsniwsk P, Woltering EA, Wiedenmann B. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol*. 2004;15(6):966–73. doi: 10.1093/annonc/mdh216.
9. Горбунова ВА, Орел НФ, Кузьминов АЕ. Современные направления лечения нейроэндокринных опухолей. *Современная онкология*. 2010;(1):30–5.
10. Гуревич ЛЕ, Пантелеева ЕИ, Корсакова НА, Казанцева ИА, Егоров АВ, Бритвин ТА, Васильев ИА, Устинова ЕИ. Экспрессия рецепторов к соматостатину 1, 2, 3 и 5 типов в нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы. *Практическая медицина*. 2012;(9):117–9.
11. Дедов ИИ, Марова ЕИ, Абросимов АЮ, Лапшина АМ, Григорьев АЮ, Аблицов ЮА, Кузнецов НС, Гончаров НП, Арапова СД, Рожинская ЛЯ. Экспрессия рецепторов соматостатина и дофамина в АКТГ-продуцирующих опухолях. *Проблемы эндокринологии*. 2010;56(1):14–8.
12. Егоров АВ, Кондрашин СА, Фоминых ЕВ, Мусаев ГХ, Гитель ЕП, Гуревич ЛЕ, Парнова ВА, Васильев ИА, Рабинович ЭЗ, Волков РЮ. Аналоги соматостатина в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей. *Анналы хирургической гепатологии*. 2009;14(4):71–8.
13. Volante M, Brizzi MP, Faggiano A, La Rosa S, Rapa I, Ferrero A, Mansueto G, Righi L, Garancini S, Capella C, De Rosa G, Dogliotti L, Colaio A, Papotti M. Somatostatin receptor type 2A immunohistochemistry in neuroendocrine tumors: a proposal of scoring system correlated with somatostatin receptor scintigraphy. *Mod Pathol*. 2007;20(11):1172–82. doi: 10.1038/modpathol.3800954.



14. Zamora V, Cabanne A, Salanova R, Bestani C, Domenichini E, Marmisolle F, Giacomi N, O'Connor J, Mendez G, Roca E. Immunohistochemical expression of somatostatin receptors in digestive endocrine tumours. *Dig Liver Dis.* 2010;24(3):220–5. doi: 10.1016/j.dld.2009.07.018.
15. Bertherat J, Tenenbaum F, Perlemoine K, Videau C, Albertini JL, Richard B, Dousset B, Bertagna AX, Epelbaum J. Somatostatin Receptors 2 and 5 A are the major somatostatin receptors in insulinomas: an in vivo and in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5353–60. doi: 10.1210/jc.2002-021895.
16. Papotti M, Bongiovanni M, Volante M, Allia E, Landolfi S, Helboe L, Schindler M, Cole SL, Busolati G. 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.
17. De Sa SV, Correa-Giannella ML, Machado MC, de Souza JJ, Pereira MA, Patzina RA, Siqueira SA, Machado MC, Giannella-Neto D. Somatostatin receptor subtype 5 (SSTR5) mRNA expression is related to histopathological features of cell proliferation in insulinomas. *Endocr Relat Cancer.* 2006;13(1):69–78. doi: 10.1677/erc.1.00962.
18. O'Toole D, Saveanu A, Couvelard A, Gunz G, Enjalbert A, Jaquet P, Ruszniewski P, Barlier A. The analysis of quantitative expression of somatostatin and dopamine receptors in gastro-entero-pancreatic tumours opens new therapeutic strategies. *Eur J Endocrinol.* 2006;6(6):849–57. doi: 10.1530/eje.1.02307.
19. Schmid HA, Lambertini C, van Vugt HH, Barzaghi-Rinaudo P, Schäfer J, Hillenbrand R, Sailer AW, Kaufmann M, Nuciforo P. Monoclonal antibodies against the human somatostatin receptor subtypes 1–5: development and immunohistochemical application in neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2012;95(3):232–47. doi: 10.1159/000330616.
20. Kanakis G, Grimelius L, Spathis A, Tringidou R, Rassidakis GZ, Oberg K, Kaltass G, Tsolakis AV. Expression of somatostatin receptors 1–5 and dopamine receptor 2 in lung carcinoids: implication for a therapeutic role. *Neuroendocrinology.* 2015;101(3):211–22. doi: 10.1159/000381061.
21. Righi L, Volante M, Tavaglione V, Billè A, Daniele L, Angusti T, Inzani F, Pelosi G, Rindi G, Papotti M. Somatostatin receptor tissue distribution in lung neuroendocrine tumors: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 218 'clinically aggressive' cases. *Ann Oncol.* 2010;21(3):548–55. doi: 10.1093/annonc/mdp334.
22. Kaemmerer D, Specht E, Sanger J, Witz RM, Sayeg M, Schulz S, Lupp A. Somatostatin receptors in bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms: new diagnostic, prognostic, and therapeutic markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):831–40. doi: 10.1210/jc.2014-2699.
23. Tsuta K, Wistuba II, Moran CA. Differential expression of somatostatin receptors 1–5 in neuroendocrine carcinoma of the lung. *Pathol Res Pract.* 2012;208(8):470–4. doi: 10.1016/j.prp.2012.05.014.
24. Hofland LJ, Liu Q, Van Koetsveld PM, Zijderwijk J, Van der Ham F, De Krijger RR, Schonbrunn A, Lamberts SW. Immunohistochemical detection of somatostatin receptor subtypes sst1 and sst2A in human somatostatin receptor positive tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):775–80. doi: 10.1210/jcem.84.2.5497.
25. Kulaksiz H, Eissele R, Rössler D, Schulz S, Höllt V, Cetin Y, Arnold R. Identification of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3, and 5 in neuroendocrine tumours with subtype specific antibodies. *Gut.* 2002;50(1):52–60. doi: 10.1136/gut.50.1.52.
26. Janson ET, Stridsberg M, Gobl A, Westlin JE, Oberg K. Determination of somatostatin receptor subtype 2 in carcinoid tumors by immunohistochemical investigation with somatostatin receptor subtype 2 antibodies. *Cancer Res.* 1998;58(11):2375–8.
27. Korner M, Waser B, Schonbrunn A, Perren A, Reubi JC. Somatostatin receptor subtype 2A immunohistochemistry using a new monoclonal antibody selects tumors suitable for in vivo somatostatin receptor targeting. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(2):242–52. doi: 10.1097/PAS.0b013e31823d07f3.
28. Reubi JC, Waser B, Cescato R, Gloor B, Stetler C, Chest E. Internalized somatostatin receptor subtype 2 in neuroendocrine tumors of octreotide-treated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2343–50. doi: 10.1210/jc.2009-2487.
29. Ferone D, Saveanu A, Culler MD, Arvigo M, Rebora A, Gatto F, Minuto F, Jaquet P. Novel chimeric somatostatin analogs: facts and perspectives. *Eur J Endocrinol.* 2007;156 Suppl 1:S23–8. doi: 10.1530/eje.1.02356.
30. Hofland LJ, van der Hoek J, Feelders R, van Aken MO, van Koetsveld PM, Waaijers M, Sprij-Mooij D, Bruns C, Weckbecker G, de Herder WW, Beckers A, Lamberts SW. The multi-ligand somatostatin analogue SOM230 inhibits ACTH secretion by cultured human corticotroph adenomas via somatostatin receptor type 5. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(4):645–54. doi: 10.1530/eje.1.01876.
31. Ono K, Suzuki T, Miki Y, Taniyama Y, Nakamura Y, Noda Y, Watanabe M, Sasano H. Somatostatin receptor subtypes in human non-functioning neuroendocrine tumors and effects of somatostatin analogue SOM230 on cell proliferation in cell line NCI-H727. *Anticancer Res.* 2007;27(4B):2231–9.
32. 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.
33. Mundschenk J, Unger N, Schulz S, Holtt V, Schulz S, Steinke R, Lehnert H. Somatostatin receptor subtypes in human pheochromocytoma: subcellular expression pattern and functional relevance for octreotide scintigraphy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5150–7. doi: 10.1210/jc.2003-030262.

## References

1. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science.* 1973;179(4077):1011–4. doi: 10.1126/science.179.4077.1011.
2. Reubi JC, Kappeler A, Waser B, Laissue JR, Hipkin W, Schonbrunn A. Immunohistochemical localization of somatostatin receptors sst2A in human tumors. *Am J Pathol.* 1998;153(1):233–45. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65564-2.
3. Susini C, Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. *Ann Oncol.* 2006;17(12):1733–42. doi: 10.1093/annonc/mdl105.
4. Guillermet-Guibert J, Lahlou H, Pyronnet S, Bousquet C, Susini C. Somatostatin receptors as tools for diagnosis and therapy: Molecular aspects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(4):535–51. doi: 10.1016/j.bpg.2005.03.007.
5. Strosberg J, Kvols L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol.* 2010;16(24):2963–70. doi: 10.3748/WJG.v16.i24.2963.
6. Gugger M, Waser B, Kappeler A, Schonbrunn A, Reubi JC. Cellular detection of sst2A receptors in human gastrointestinal tissue. *Gut.* 2004;53(10):1431–6. doi: 10.1136/gut.2004.042002.
7. Fischer T, Doll C, Jacobs S, Kolodziej A, Stumm R, Schulz S. Reassessment of sst2 somatostatin receptor expression in human normal and neoplastic tissues using the nov-



- el rabbit monoclonal antibody UMB-1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4519–24. doi: 10.1210/jc.2008-1063.
8. Öberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, Ruszniewski P, Woltering EA, Wiedenmann B. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol.* 2004;15(6):966–73. doi: 10.1093/annonc/mdh216.
  9. Gorbunova VA, Orel NF, Kuz'minov AE. Sovremennye napravleniya lecheniya neuroendokrinnyykh opukholykh [Modern trends in the treatment of neuroendocrine tumors]. *Sovremennaya onkologiya.* 2010;(1):30–5 (in Russian).
  10. Gurevich LE, Panteleva EI, Korsakova NA, Kazantseva IA, Egorov AV, Britvin TA, Vasil'ev IA, Ustinova EI. Ekspressiya retseptorov k somatostatinu 1, 2, 3 i 5 tipov v neuroendokrinnyykh opukholyakh podzheludochnoy zhelezy [Expression of somatostatin receptors 1, 2, 3 and 5 types of neuroendocrine tumors of the pancreas]. *Prakticheskaya meditsina.* 2012;(9):117–9 (in Russian).
  11. Dedov II, Marova EI, Abrosimov AYU, Lapshina AM, Grigor'ev AYU, Ablitsov YuA, Kuznetsov NS, Goncharov NP, Arapova SD, Rozhinskaya LYa. Ekspressiya retseptorov somatostatina i dofamina v AKTG-produt-siruyushchikh opukholyakh [The expression of somatostatin and dopamine receptors in ACTH-producing tumors]. *Problemy endokrinologii.* 2010;56(1):14–8 (in Russian).
  12. Egorov AV, Kondrashin SA, Fominykh EV, Mусаev GK, Gitel' EP, Gurevich LE, Parnova VA, Vasil'ev IA, Rabinovich EZ, Volkov RYu. Analogi somatostatina v diagnostike i lechenii neuroendokrinnyykh opukholykh [Somatostatin analogs in diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii.* 2009;14(4):71–8 (in Russian).
  13. Volante M, Brizzi MP, Faggiano A, La Rosa S, Rapa I, Ferrero A, Mansueto G, Righi L, Garancini S, Capella C, De Rosa G, Dogliotti L, Colao A, Papotti M. Somatostatin receptor type 2A immunohistochemistry in neuroendocrine tumors: a proposal of scoring system correlated with somatostatin receptor scintigraphy. *Mod Pathol.* 2007;20(11):1172–82. doi: 10.1038/modpathol.3800954.
  14. Zamora V, Cabanne A, Salanova R, Bestani C, Domenichini E, Marmissole F, Giacomi N, O'Connor J, Mendez G, Roca E. Immunohistochemical expression of somatostatin receptors in digestive endocrine tumours. *Dig Liver Dis.* 2010;24(3):220–5. doi: 10.1016/j.dld.2009.07.018.
  15. Bertherat J, Tenenbaum F, Perlemonne K, Videau C, Albertini JL, Richard B, Douset B, Bertagna AX, Epelbaum J. Somatostatin Receptors 2 and 5 A are the major somatostatin receptors in insulinomas: an in vivo and in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5353–60. doi: 10.1210/jc.2002-021895.
  16. Papotti M, Bongiovanni M, Volante M, Allia E, Landolfi S, Helboe L, Schindler M, Cole SL, Bus-solati G. 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.
  17. De Sa SV, Correa-Giannella ML, Machado MC, de Souza JJ, Pereira MA, Patzina RA, Siqueira SA, Machado MC, Giannella-Neto D. Somatostatin receptor subtype 5 (SSTR5) mRNA expression is related to histopathological features of cell proliferation in insulinomas. *Endocr Relat Cancer.* 2006;13(1):69–78. doi: 10.1677/erc.1.00962.
  18. O'Toole D, Saveanu A, Couvelard A, Gunz G, Enjalbert A, Jaquet P, Ruszniewski P, Barlier A. The analysis of quantitative expression of somatostatin and dopamine receptors in gastro-entero-pancreatic tumours opens new therapeutic strategies. *Eur J Endocrinol.* 2006;(6):849–57. doi: 10.1530/eje.1.02307.
  19. Schmid HA, Lambertini C, van Vugt HH, Barzaghi-Rinaudo P, Schäfer J, Hillenbrand R, Sailer AW, Kaufmann M, Nuciforo P. Monoclonal antibodies against the human somatostatin receptor subtypes 1–5: development and immunohistochemical application in neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2012;95(3):232–47. doi: 10.1159/000330616.
  20. Kanakis G, Grimelius L, Spathis A, Tringidou R, Rassidakis GZ, Öberg K, Kaltass G, Tsolakis AV. Expression of somatostatin receptors 1–5 and dopamine receptor 2 in lung carcinoids: implication for a therapeutic role. *Neuroendocrinology.* 2015;101(3):211–22. doi: 10.1159/000381061.
  21. Righi L, Volante M, Tavaglione V, Billè A, Daniele L, Angusti T, Inzani F, Pelosi G, Rindi G, Papotti M. Somatostatin receptor tissue distribution in lung neuroendocrine tumors: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 218 'clinically aggressive' cases. *Ann Oncol.* 2010;21(3):548–55. doi: 10.1093/annonc/mdp334.
  22. Kaemmerer D, Specht E, Sanger J, Witz RM, Sayeg M, Schulz S, Lupp A. Somatostatin receptors in bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms: new diagnostic, prognostic, and therapeutic markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):831–40. doi: 10.1210/jc.2014-2699.
  23. Tsuta K, Wistuba II, Moran CA. Differential expression of somatostatin receptors 1–5 in neuroendocrine carcinoma of the lung. *Pathol Res Pract.* 2012;208(8):470–4. doi: 10.1016/j.prp.2012.05.014.
  24. Hofland LJ, Liu Q, Van Koetsveld PM, Zijderwijk J, Van der Ham F, De Krijger RR, Schonbrunn A, Lamberts SW. Immunohistochemical detection of somatostatin receptor subtypes sst1 and sst2A in human somatostatin receptor positive tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):775–80. doi: 10.1210/jcem.84.2.5497.
  25. Kulaksiz H, Eissele R, Rössler D, Schulz S, Höllt V, Cetin Y, Arnold R. Identification of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3, and 5 in neuroendocrine tumours with subtype specific antibodies. *Gut.* 2002;50(1):52–60. doi: 10.1136/gut.50.1.52.
  26. Janson ET, Stridsberg M, Gobl A, Westlin JE, Öberg K. Determination of somatostatin receptor subtype 2 in carcinoid tumors by immunohistochemical investigation with somatostatin receptor subtype 2 antibodies. *Cancer Res.* 1998;58(11):2375–8.
  27. Korner M, Waser B, Schonbrunn A, Perren A, Reubi JC. Somatostatin receptor subtype 2A immunohistochemistry using a new monoclonal antibody selects tumors suitable for in vivo somatostatin receptor targeting. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(2):242–52. doi: 10.1097/PAS.0b013e31823d07f3.
  28. Reubi JC, Waser B, Cescato R, Gloor B, Stettler C, Chest E. Internalized somatostatin receptor subtype 2 in neuroendocrine tumors of octreotide-treated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2343–50. doi: 10.1210/jc.2009-2487.
  29. Ferone D, Saveanu A, Culler MD, Arvigo M, Rebora A, Gatto F, Minuto F, Jaquet P. Novel chimeric somatostatin analogs: facts and perspectives. *Eur J Endocrinol.* 2007;156 Suppl 1:S23–8. doi: 10.1530/eje.1.02356.
  30. Hofland LJ, van der Hoek J, Feelders R, van Aken MO, van Koetsveld PM, Waaijers M, Sprij-Mooij D, Bruns C, Weckbecker G, de Herder WW, Beckers A, Lamberts SW. The multi-ligand somatostatin analogue SOM230 inhibits ACTH secretion by cultured human corticotroph adenomas via somatostatin receptor type 5. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(4):645–54. doi: 10.1530/eje.1.01876.
  31. Ono K, Suzuki T, Miki Y, Taniyama Y, Nakamura Y, Noda Y, Watanabe M, Sasano H. Somatostatin receptor subtypes in human non-functioning neuroendocrine tumors and effects of somatostatin analogue SOM230 on cell proliferation in cell line NCI-H727. *Anticancer Res.* 2007;27(4B):2231–9.
  32. 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.
  33. Mundschenk J, Unger N, Schulz S, Höllt V, Schulz S, Steinke R, Lehnert H. Somatostatin receptor subtypes in human pheochromocytoma: subcellular expression pattern and functional relevance for octreotide scintigraphy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5150–7. doi: 10.1210/jc.2003-030262.



# Immunohistochemical determination of expression of somatostatin receptors types 1, 2A, 3 and 5 in neuroendocrine tumors of various localization and grade

Gurevich L.E.<sup>1</sup> • Korsakova N.A.<sup>1</sup> • Voronkova I.A.<sup>2</sup> •  
Ashevskaya V.E.<sup>1</sup> • Titov A.G.<sup>1</sup> • Kogoniya L.M.<sup>1</sup> • Egorov A.V.<sup>3</sup> •  
Britvin T.A.<sup>1</sup> • Vasil'ev I.A.<sup>3</sup>

**Background:** Prediction of clinical benefits of somatostatin analogues in patients with neuroendocrine tumors (NET) is very important prior to their administration. Data on immunohistochemical assessment of the expression of somatostatin receptors (SSR) of various types, obtained from large samples of NET with various localization, functional activity and degree of malignancy, are scarce; therefore, the study was **aimed** at assessment of the latter. **Materials and methods:** We performed an immunohistochemical study with antibodies to SSR1, 2A, 3 and 5 types on tissue samples obtained during diagnostic and intra-operative biopsies from 399 NETs: 168 from pancreas, 120 from gastrointestinal tract (stomach, 48, from small intestine, 39, 14 of which being from duodenum; appendix, 6, colon and the rectum, 15 and 12, respectively), 84 from lung, 6 from thymus/mediastinum, and 21 from NET metastases of unknown primary localization. **Results:** Very high levels expression of receptors SSR2A preferentially binding to somatostatin analogues, which are currently used in clinical practice, were detected in the small intestine NETs (22/25, 88%), appendix (5/6, 83.3%), colon (10/15, 66.7%), thymus (4/6, 66.7%), atypical carcinoids of the lung (10/15, 66.7%), stomach (27/41, 65.8%) and pancreas (105/165, 63.6%). The lowest expression was found in rectal NETs (5/12, 41.7%) and small and large cell neuroendocrine lung carcinomas (20, 11.1%). Among functioning NETs, the highest level of SSR2A was found in gastrinomas (18/19, 94.7%), glucagonomas (15/16, 93.8%), small intestine carcinoids (31/35, 88.6%), and somatostatinomas (2/3, 66.7%). The lowest

expression was detected in ACTH secreting tumors with Cushing's syndrome (11/12, 50%), and in insulinomas (34/69, 49.3%). SSR2A expression in functionally inactive pancreatic NETs was significantly higher than in insulinomas (57/82, 34/69 vs 69.5 and 49.3%, respectively). SSR2A expression was associated with the degree of malignancy and is higher in pancreatic NET Grade 2A (Ki67 to 10%), Grade 2B (Ki67 10–19%) and in neuroendocrine carcinomas Grade 3, compared to Grade 1 (16/50 (32%), 37/61 (60.6%), 8/12 (66.7%) and 20/24 (83.3%), respectively). Overexpression of SSR5, which is the second clinically significant receptor, was observed in NETs of the duodenum (7/10, 70%) and appendix (2/5, 60%), and among functionally active NETs in glucagonomas and gastrinomas (12/15, 80%). SSR3 are less common, than SSR2A and 5, and are found most often in the gastric NETs (6/11, 54.5%), insulinomas (16/37, 43.2%), neuroendocrine carcinomas of pancreas Grade 3 (4/9, 44.7%), and typical lung carcinoids (7/16, 41.2%). SSR1 in all tumors are rare, the maximum level of expression was observed in small intestine carcinoids (9/21, 42.9%). **Conclusion:** Depending on their localization and grade of malignancy, neuroendocrine tumors differ in expression of various SSR types. Therefore, determination of the receptor profile of each tumor is necessary before administration of somatostatin analogues.

**Key words:** somatostatin receptor, neuroendocrine tumor, immunohistochemistry

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-378-390

**Gurevich Larisa E.** – ScD in Biology, Professor, Leading Research Fellow, Department of Pathological Anatomy<sup>1</sup>

✉ 6/2–12 Begovaya ul., Moscow, 125284, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 74 22.  
E-mail: larisgur@mail.ru

**Korsakova Nina A.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Pathological Anatomy<sup>1</sup>

**Voronkova Iya A.** – MD, PhD, Physician, Laboratory of Pathomorphology<sup>2</sup>

**Ashevskaya Valentina E.** – MD, Research Fellow, Department of Pathological Anatomy<sup>1</sup>

**Titov Andrey G.** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Thoracic Surgery<sup>1</sup>

**Kogoniya Lali M.** – MD, PhD, Professor of Chair of Oncology and Thoracic Surgery, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

**Egorov Aleksey V.** – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Surgical Oncology<sup>3</sup>

**Britvin Timur A.** – MD, PhD, Head of the Department of Endocrine Surgery<sup>1</sup>

**Vasil'ev Ivan A.** – MD, PhD, Surgeon, Department of Surgery<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup> Endocrinology Research Center; 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

# Сдерживая прогрессию



**Соматулин® Аутогель®**  
Ланреотид

Препарат первой линии  
противоопухолевой терапии  
ГЭП-НЭО<sup>1</sup>: ощутите различие



**ПЕРВЫЙ  
И ЕДИНСТВЕННЫЙ  
АНАЛОГ СОМАТОСТАТИНА,  
одобренный для лечения  
нефункционирующих  
опухолей поджелудочной железы<sup>2</sup>**

Реклама

Информация для медицинских специалистов предоставляется в соответствии с пп.4 ст 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов. Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на препарат, направляйте, пожалуйста, свои претензии лечащему врачу, в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма»: 109147, г. Москва, ул. Таганская 19, тел: +7 (8) 495 258-54-00, факс: +7 (8) 495 258-54-01, [pharmacovigilance.russia@ipсен.com](mailto:pharmacovigilance.russia@ipсен.com). В нерабочие часы круглосуточные телефоны: 8 (916) 999-30-28 (для приёма сообщений о нежелательных явлениях и претензиях на качество препарата компании Ипсен); 8 (800) 700-40-25 (служба медицинской информации по препаратам компании для специалистов здравоохранения).

<sup>1</sup>Caplin M., et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. New Engl J Med 2014;371(3):224-33/  
Каплин М. и соавторы. Ланреотид в лечении метастатических энтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей.  
Нью Ингленд джорнал оф медисинс, 2014;371(3):224-33

<sup>2</sup>Инструкция по медицинскому применению препарата Соматулин® Аутогель®



# Применение аналога инсулина сверхдлительного действия деглудек у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в клинической практике: влияние на качество жизни и удовлетворенность лечением

Калашникова М.Ф.<sup>1</sup> • Языкова Д.Р.<sup>1</sup> • Лиходей Н.В.<sup>1</sup> • Зилов А.В.<sup>1</sup> • Сыч Ю.П.<sup>1</sup> • Малолеткина Е.С.<sup>1</sup> • Фадеев В.В.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Удержание стабильного гликемического контроля – важное условие эффективного лечения больных с сахарным диабетом (СД) 1-го типа. Базальный инсулин сверхдлительного действия деглудек позволяет снизить показатель вариабельности гликемии и способствует существенному снижению гипогликемических состояний при достижении эквивалентного гликемического контроля. Изучение влияния инновационного инсулина на диабет-специфическое качество жизни и удовлетворенность пациентов лечением необходимо при проведении комплексной оценки эффективности терапии.

**Цель** – изучить динамику уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), частоты гипогликемических состояний, диабет-специфическое качество жизни и удовлетворенность проводимым лечением у пациентов с СД 1-го типа, переведенных на лечение инсулином деглудек. **Материал и методы.** В наблюдательное открытое 12-недельное сравнительное исследование включены 25 пациентов с СД 1-го типа (средний возраст 36 лет [20; 63]), которые были переведены на лечение инсулином деглудек в комбинации с ультракоротким аналогом инсулина. Группу сравнения составил 21 пациент с СД 1-го типа (средний возраст 40 лет [23; 63]), продолживший лечение аналогом инсулина длительного действия гларгин. Исходно и через 12 недель после перевода на инсулин деглудек оценивали уровень HbA1c, среднюю дозу инсулина, выраженность депрессии, качество жизни, связанное со здоровьем, и удовлетворенность пациентов лечением,

применяя русскоязычные версии диабет-специфических опросников «Аудит диабет-зависимого качества жизни» (Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life – Ru-ADDQoL) и «Опросник удовлетворенности лечением при диабете» (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, DTSQ).

**Результаты.** На фоне проводимой терапии в обеих группах (основной и группе сравнения) через 3 месяца было достигнуто статистически значимое снижение среднего уровня HbA1c до 7,57% (Ме 7,5 [7,1; 8,4];  $p=0,03$ ) и 8,18% (Ме 7,8% [7,4; 8,7];  $p=0,04$ ) соответственно. Среднее снижение данного показателя на фоне лечения инсулином деглудек было несколько более выраженным и составило 0,73% по сравнению с 0,57% в группе лечения инсулином гларгин, при этом через 3 месяца терапии между группами была получена статистически значимая разница по уровню HbA1c ( $p=0,034$ ). Для достижения эквивалентного гликемического контроля средняя суточная доза инсулина деглудек была ниже на 26%. Перевод на инсулин деглудек также способствовал статистически значимому уменьшению количества легких гипогликемий в среднем на 45% ( $p < 0,001$ ). Согласно результатам анализа опросника Ru-ADDQoL, в основной группе спустя 12 недель после перевода на инсулин деглудек отмечалось повышение средневзвешенного балла качества жизни с -2,2 (Ме -1,28 [-2; -0,86]) до -1,5 (Ме -1,28 [-2; -0,86]), а также положительная динамика большинства отдельных показателей качества жизни, что свидетельствует об улучшении качества жизни у пациентов, получающих

данный инсулин. В группе сравнения через 3 месяца средний суммарный балл увеличился в среднем на 0,4 балла (Ме 0,1 [-0,56; -1]) и в конце исследования составил -1,51 (Ме -1,23 [-2; -1]). Статистически значимого изменения доменов опросника Ru-ADDQoL в группе сравнения не выявлено. Согласно опроснику DTSQ, отмечена статистически значимая положительная динамика удовлетворенности лечением в группе терапии инсулином деглудек: спустя 3 месяца терапии прирост составил в среднем 5 баллов. **Заключение.** Полученные результаты краткосрочного наблюдательного исследования позволяют сделать вывод: терапия инсулином деглудек по сравнению с инсулином гларгин при СД 1-го типа является равноэффективной, однако позволяет снизить число легких гипогликемий на 45%. В связи с этим данный инсулин стоит рекомендовать в первую очередь пациентам с СД 1-го типа, имеющим выраженные колебания уровня сахара в крови, частые гипогликемические состояния, нечувствительность к гипогликемии, либо не достигшим целевых показателей гликемического контроля, что в конечном итоге будет способствовать улучшению показателей оценки качества жизни, связанного со здоровьем, и удовлетворенности лечением.

**Ключевые слова:** инсулин деглудек, гликемический контроль, сахарный диабет 1-го типа, качество жизни, удовлетворенность лечением

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-392-405



**С**ахарный диабет (СД) 1-го типа – тяжелое соматическое заболевание, не только приводящее к развитию хронических осложнений и инвалидизации больного, но и в значительной степени определяющее его психическое состояние и жизнь в целом [1]. Улучшение качества жизни пациентов является одной из главных задач реализации Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» в Российской Федерации [2]. Эффективность оказания медицинской помощи больным, страдающим СД, должна оцениваться с позиции как представителей системы здравоохранения (анализ клинических маркеров и общепринятых исходов заболевания, так называемых «конечных точек», – смертности, выживаемости и др.), так и самого пациента. Оценка пациентом качества жизни, связанного со здоровьем, – важный показатель его общего состояния, а изучение удовлетворенности лечением заболевания может иметь значение для определения качества оказания медицинской помощи, служить независимым прогностическим фактором и инструментом для выбора дальнейшей тактики лечения [3].

Инсулин деглудек (препарат Тресибя, Ново Нордиск, Дания; одобрен в России в октябре 2014 г.) – в настоящее время единственный зарегистрированный представитель нового поколения базальных инсулинов сверхдлительного действия, позволяет достигать стабильного профиля сахароснижающего действия в течение 42 часов от момента введения [4]. Эффективность и безопасность инсулина деглудек в сравнении с инсулином гларгин были подробно изучены в программе клинических исследований III фазы международных рандомизированных клинических исследований BEGIN™ [5]. Применение инсулина деглудек в базис-болюсной терапии у больных СД 1-го типа способствовало существенному снижению ежедневной и почасовой вариабельности уровня гликемии, а также достоверному уменьшению частоты всех гипогликемий на 7% и количества ночных гипогликемий на 25% при достижении эквивалентного гликемического контроля [6, 7]. Наряду с этим применение инсулина деглудек в базис-болюсном режиме у пациентов с СД 1-го типа способствовало улучшению общего качества жизни, связанного со здоровьем, согласно оценке с использованием опросников «Краткая форма оценки здоровья» (Short Form Health Survey, SF-36) [8, 9] и «Европейский опросник для оценки качества жизни» (Euro Quality of Life; EQ-5D) [10].

**Калашникова Марина Федоровна** – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета<sup>1</sup>  
 ✉ 119121, г. Москва, ул. Погодинская, 1/1, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (499) 248 64 77.  
 E-mail: marina\_kalash@mail.ru

**Языкова Диана Ринатовна** – ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета<sup>1</sup>

**Лиходей Наталья Вячеславовна** – врач-эндокринолог эндокринологического отделения б/2 клиники эндокринологии<sup>1</sup>

**Зилов Алексей Вадимович** – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета<sup>1</sup>

**Сыч Юлия Петровна** – ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета<sup>1</sup>

**Малолеткина Екатерина Станиславовна** – аспирант кафедры эндокринологии лечебного факультета<sup>1</sup>

**Фадеев Валентин Викторович** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии лечебного факультета, директор клиники эндокринологии<sup>1</sup>

В ранее опубликованной первой части отчета [11] о проведенном в клинике эндокринологии Университетской клинической больницы № 2 ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России открытом проспективном сравнительном клиническом исследовании инсулина деглудек и инсулина гларгин у больных с СД 1-го типа в российской популяции в условиях амбулаторно-поликлинической практики было показано, что лечение инсулином деглудек и инсулином гларгин ассоциировалось со статистически значимым улучшением гликемического контроля в обеих группах через 12 недель лечения, на фоне применения инсулина деглудек было достигнуто значительное снижение количества гипогликемий – на 44,6% ( $p=0,03$ ) (тяжелые гипогликемии за время наблюдения не зарегистрированы ни в одной из групп) и увеличение количества пациентов, у которых на фоне терапии повысилась чувствительность к гипогликемии ( $p=0,02$ ). При этом для улучшения контроля гликемии при лечении инсулином деглудек потребовалась меньшая доза базального инсулина: медиана суточной дозы инсулина деглудек через 12 недель составила 14 Ед [7; 24] (на 22% меньше исходной дозы инсулина гларгин – 18 Ед [14; 24]), а в группе сравнения медиана суточной дозы инсулина гларгин осталась неизменной (исходно и через 12 недель – 18 Ед [10; 34]).

Количество пациентов, испытывающих депрессию согласно данным опросника «Шкала депрессии Бека», достоверно снизилось (на 24%): вдвое за счет уменьшения депрессии средней тяжести и втрое – тяжелой депрессии. По результатам анализа общего опросника EQ-5D средняя оценка качества жизни с применением визуальной аналоговой шкалы в основной группе до терапии инсулином деглудек составляла 52 балла, после – 64 балла (+12 баллов;  $p=0,04$ ), тогда как в группе сравнения данный показатель оставался без существенных изменений (увеличение составило +1 балл – с 56 до 57 баллов;  $p=0,06$ ). Улучшение качества жизни пациентов из основной группы было статистически значимо по 2 из 5 шкал – «подвижность» ( $p=0,01$ ) и «тревога/депрессия» ( $p=0,04$ ). По шкале «подвижность» выявлено статистически значимое увеличение количества пациентов, выбравших «нет нарушений» (с 59,1 до 75%), и уменьшение количества пациентов, ответивших «есть умеренные нарушения» (с 40,9 до 25%). По шкале «тревога/депрессия» достоверно увеличилось количество пациентов без нарушений (с 28 до 50%), уменьшилось с умеренными нарушениями (с 44 до 41,7%) и оценивших свое состояние как тяжелое (с 28 до 8,3%).

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация



Учитывая доказанные преимущества инсулина деглудек в виде более стабильного профиля действия и меньшей вариабельности гликемии в течение суток, способствующие снижению частоты гипогликемий, мы предположили, что данные свойства нового инсулина могут оказывать влияние и на различные параметры диабет-специфического качества жизни, оцениваемого самим пациентом, а также на показатели удовлетворенности пациента лечением.

Сегодня для проведения всестороннего анализа эффективности новых методов лечения широко используются общие и специализированные опросники, в том числе Шкалы для оценки исходов пациентами (Patient-Reported Outcomes Measures, PROMs). В клинических исследованиях для выявления психоэмоциональных и поведенческих особенностей больных с хроническими заболеваниями, включая СД 1-го типа, одновременно могут применяться несколько различных диагностических шкал – так называемая батарея тестов, серия опросников, каждый из которых определяет область специфических проблем.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, качество жизни – характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии. Сегодня этот показатель часто используется при комплексной оценке клинической эффективности, а также экономической целесообразности различных методов лечения [12]. В 2009 г. эксперты Оксфордского университета (США) E. Gibbons и R. Fitzpatrick опубликовали систематический обзор, в котором провели сравнительный анализ наиболее распространенных опросников, оценивающих качество жизни пациентов и степень удовлетворенности лечением СД с целью выбора оптимальных, наиболее простых и понятных пациентам диагностических шкал для использования в клинической практике [13]. Авторы пришли к единому мнению, что для оценки качества жизни пациентов, страдающих СД, наиболее целесообразно и методически оправдано применение одного из четырех неспециализированных опросников, изученных и протестированных в последние 10 лет среди больных СД: SF-36, «Краткая форма опросника здоровья – 12» (SF-12), «Индекс состояния здоровья» (Health Utilities Index, HUI) и EQ-5D. Из шести диабет-специфических опросников, согласно мнению экспертов, наиболее валидным и надежным инструментом оценки качества жизни больных СД является инструмент, разработанный

профессором Клэр Бредли (Clare Bradley) «Аудит диабет-зависимого качества жизни» (Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life, ADDQoL) [14]. Из 11 проанализированных диабет-специфических диагностических шкал, оценивающих степень удовлетворенности пациентов лечением, авторы систематического обзора отдали предпочтение инструменту «Опросник удовлетворенности лечением при диабете» (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, DTSQ) [15].

В данной статье представлена вторая часть отчета по исследованию, проведенному в клинике эндокринологии Университетской клинической больницы № 2 ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, посвященная углубленной оценке влияния инсулина сверхдлительного действия деглудек (препарат Тресибя) по сравнению с аналогом инсулина человека длительного действия гларгин (препарат Лантус) на ассоциированное со здоровьем качество жизни, изученное с помощью русскоязычной версии диабет-специфического опросника оценки качества жизни ADDQoL – Ru-ADDQoL, и на удовлетворенность проводимым лечением согласно данным русскоязычной версии диабет-специфического опросника DTSQ.

Цель исследования – изучить качество жизни, связанное со здоровьем, и удовлетворенность проводимым лечением пациентов с СД 1-го типа на фоне терапии инсулином деглудек по сравнению с инсулином гларгин.

## Материал и методы

В открытое проспективное сравнительное нерандомизированное исследование по оценке эффективности двух схем инсулинотерапии включены 46 пациентов с СД 1-го типа, получавших лечение аналогом инсулина человека длительного действия гларгин в комбинации с ультракоротким аналогом инсулина, обратившихся на консультацию в клинику эндокринологии Университетской клинической больницы № 2 ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Всем пациентам, соответствующим критериям включения, было предложено перейти на лечение новым инсулином деглудек и принять участие в «Наблюдательном 12-недельном открытом исследовании влияния нового аналога человеческого инсулина сверхдлительного действия деглудек (Тресибя® Пенфилл®) на частоту гипогликемических состояний, качество жизни, удовлетворенность лечением и приверженность лечению по сравнению с аналогом инсулина человека длительного действия гларгин (Лантус® СолоСтар®)



у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа». В итоге 25 пациентов приняли решение о смене терапии (основная группа), 21 пациент продолжил лечение аналогом инсулина длительного действия гларгин (группа сравнения).

Исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации относительно этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2000). Проведение исследования одобрено локальным комитетом по этике ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (протокол № 03-16). Всем пациентам перед началом исследования в индивидуальной беседе с врачом были даны разъяснения о целях и задачах проекта, после чего все участники исследования подписали «Информационный листок пациента» в 2 экземплярах.

Критериями включения в исследование были возраст более 18 лет, длительность СД 1-го типа более 1 года, предшествующая терапия инсулином гларгин длительностью не менее 6 месяцев на момент включения в исследование, обращение в клинику эндокринологии в период с 01.10.2015 по 01.02.2016, информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения в исследование служили: наличие СД 2-го типа; возраст менее 18 и более 70 лет; беременность и планируемая беременность; наличие тяжелых осложнений СД 1-го типа (синдром диабетической стопы, пролиферативная ретинопатия с потерей зрения, хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин) ШБ-V стадии); острая декомпенсация СД; наличие тяжелых сопутствующих соматических, психических или онкологических заболеваний; наличие сопутствующих заболеваний, требующих приема глюкокортикоидов; злоупотребление алкоголем.

Исходное и повторное обследование пациентов основной группы и группы сравнения включало сбор анамнеза, оценку социально-демографических характеристик, физикальное обследование (вес, рост, индекс массы тела), динамическую оценку гликемического профиля (регулярное ведение пациентом дневника с измерением гликемии натощак и в течение дня не менее 4 раз в сутки, исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA1c)). Данные заносили в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты, включавшие следующие разделы: социально-демографические характеристики (6 пунктов), данные анамнеза

#### Конфликт интересов

М.Ф. Калашникова выступает с лекциями от компаний «Ново Нордиск», «Такеда», а также принимает участие в клинических исследованиях, поддерживаемых компаниями «Ново Нордиск», «Санофи».

А.В. Зилов выступает с лекциями и является членом экспертных советов, поддерживаемых компаниями «Ново Нордиск» и «Санофи».

Д.Р. Языкова, Н.В. Лиходей, Е.С. Малолеткина, В.В. Фадеев декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с написанием данной статьи.

Работа выполнена по инициативе авторов на кафедре эндокринологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва) при поддержке компании «Ново Нордиск».

#### Участие авторов

Концепция и дизайн исследования: М.Ф. Калашникова, Н.В. Лиходей, А.В. Зилов, В.В. Фадеев.

Сбор и обработка материала: М.Ф. Калашникова, Д.Р. Языкова, Н.В. Лиходей, Е.С. Малолеткина.

Статистическая обработка данных: Д.Р. Языкова.

Написание и редактирование текста: М.Ф. Калашникова, Д.Р. Языкова.

заболевания и особенности проводимой инсулинотерапии (5 пунктов), данные лабораторного обследования (4 пункта), особенности проведения самоконтроля (4 пункта), анамнез гипогликемий (11 пунктов). Лабораторно определяли уровень HbA1c методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, сертифицированным в соответствии с Национальной программой США по стандартизации HbA1c (National Glycohemoglobin Standardization Program) и стандартизированным в соответствии с референсными значениями, принятыми в Исследовании по контролю диабета и его осложнений (Diabetes Control and Complications Trial). Кроме того, пациенты заполняли опросники для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, удовлетворенности лечением, диагностики гипогликемий, диагностики неосязаемых гипогликемий, приверженности лечению.

В ранее опубликованных рандомизированных клинических исследованиях, посвященных оценке эффективности и безопасности инсулина деглудек (программа BEGIN™), изучение качества жизни, связанного со здоровьем, проводилось с помощью диагностической шкалы SF-36, являющейся общим (генерическим) опросником, применимым к любой болезни, который не затрагивает многие диабет-специфические вопросы [9]. Однако по мнению профессора С. Bradley – одного из ведущих исследователей в области качества жизни – данная шкала субъективно описывает состояние здоровья пациента, а не качество его жизни, что не позволяет достоверно определять различия между проводимой терапией СД [16]. В связи с этим для оценки качества жизни у больных, переведенных на лечение инсулином деглудек, мы использовали русскоязычную версию диабет-специфического опросника ADDQoL, разработанного С. Bradley и прошедшего процедуру лингвистической и психометрической валидации для российской популяции больных СД 2-го типа (опросник Ru-ADDQoL, [17]). Данный опросник содержит 2 обзорных вопроса и 18 доменов (шкал), описывающих влияние СД на определенный аспект качества жизни. Значения по каждому домену варьируются от -9 (максимально негативное влияние) до +9 (максимально позитивное влияние); «0» – отсутствие влияния. Аспекты качества жизни, оцениваемые ADDQoL: трудовая жизнь, семейная жизнь, общественная жизнь и отношения с друзьями, половая жизнь, внешность, физическая возможность делать что-то, досуг, передвижение (на близкие или дальние расстояния), уверенность в способности что-то

**Таблица 1.** Клиническая и социально-демографическая характеристика пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

Параметр	Основная группа (инсулин деглудек), n=25	Группа сравнения (инсулин гларгин), n=21	Значение p
Пол мужской / женский, n (%)	7 (28) / 18 (72)	6 (29) / 15 (71)	0,61**
Возраст, годы*	36 [20; 63]	40 [23; 63]	0,24
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	23,6 [21,2; 27,2]	24,3 [21,4; 28,1]	0,71
Трудовая занятость, % работающих с полной занятостью	54,5	36,8	0,35
Инвалидность, %	56,5	61,9	0,48
Курение, %	34,8	14,3	0,37
Гликированный гемоглобин, %*	7,7 [7,3; 9,1]	8,2 [7,3; 9,9]	0,35
Суточная доза инсулина продленного действия, ЕД*	18 [14; 24]	18 [16; 28]	0,5
Длительность заболевания, годы*	11 [4,75; 19]	15 [9; 22,5]	0,36
Частота проведения самоконтроля в день*	4 [3; 6]	4 [2; 5]	0,12
Ru-ADDQoL, суммарный балл исходно*	-2 [-3; -1]	-1,06 [-2; -0,36]	0,017
DTSQ, суммарный балл исходно*	26 [22,5; 28]	28 [24; 34]	0,36

n – количество пациентов

\* Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]

\*\* Статистическая значимость разницы между процентом мужчин в двух группах

делать, стремление добиться чего-либо, реакция окружающих и других людей, беспокойство о будущем, материально-финансовое положение, зависимость от других, жилищные условия, свобода в питании, удовольствие от еды, свобода в употреблении напитков [17].

Для изучения удовлетворенности лечением применялась русскоязычная версия диабет-специфического опросника DTSQ. Он включает 8 вопросов и позволяет оценить 6 параметров по шкале от 0 до 36 баллов (где более высокая оценка указывает на большую удовлетворенность лечением) и 2 отдельных параметра по шкале от 0 до 6 баллов, характеризующих частоту восприятия гипергликемии и гипогликемии (более высокие баллы указывают на большую частоту).

Для выявления возможных симптомов депрессии использовали шкалу депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI). Результаты оценивались следующим образом: «0–9 баллов» – отсутствие депрессивных симптомов; «10–15 баллов» – легкая депрессия; «16–19 баллов» – умеренная депрессия; «20–29 баллов» – выраженная депрессия; «30–63 балла» – тяжелая депрессия.

*Статистическая обработка полученных данных.* Учитывая небольшую численность изучаемых групп пациентов, все полученные параметры оценивались методами непараметрической

статистики с помощью пакета прикладных программ Portable PASW Statistics 18 и Microsoft Excel 2010. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) [интерквартильная широта – 25 и 75-й перцентиль]. Сравнение количественных показателей в изучаемых группах осуществляли при помощи U-критерия Манна – Уитни и Z-критерия Уилкоксона с доверительным интервалом 95%. Для сравнения качественных признаков использовался критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проводился с использованием метода ранговой корреляции Спирмена.

## Результаты

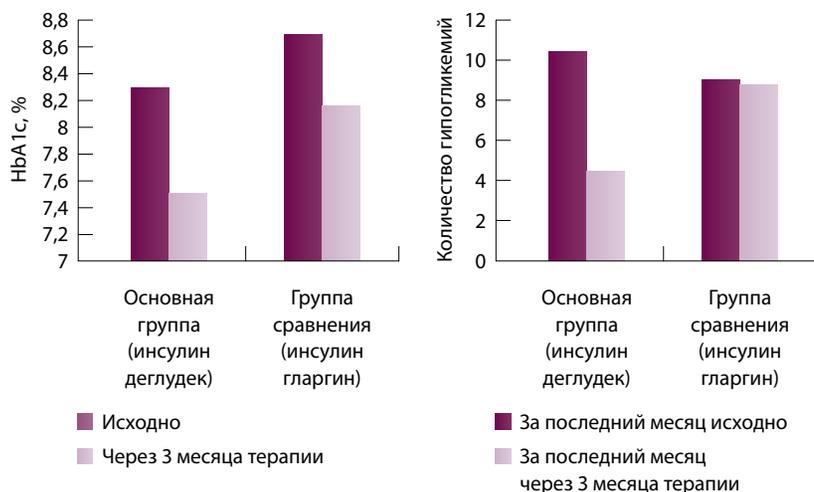
В основную группу вошли 25 больных с СД 1-го типа (7 мужчин и 18 женщин, медиана возраста – 36 лет [20; 63]), переведенных на лечение инсулином деглудек. Группу сравнения составил 21 больной с СД 1-го типа (6 мужчин и 15 женщин, медиана возраста – 40 лет [23; 63]), продолживший терапию инсулином гларгин. Препараты базального инсулина применялись подкожно 1 раз в день в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препаратов. Перевод пациентов на инсулин деглудек проводился из расчета на 25% меньше исходной суточной дозы инсулина гларгин. В дальнейшем проводилась титрация



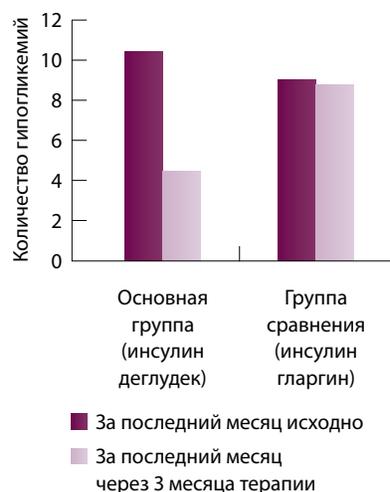
**Таблица 2.** Выраженность депрессии среди пациентов с сахарным диабетом 1-го типа по шкале депрессии Бека (данные на момент включения пациентов в исследование)

Выраженность депрессии, n (%)	Основная группа (инсулин деглудек), n=25	Группа сравнения (инсулин гларгин), n=21	Значение p
Отсутствует	13 (52)	15 (71,4)	$\chi^2=0,499$ $p=0,114$
Легкая	4 (16)	1 (4,8)	
Умеренная	0	3 (14,2)	
Выраженная	2 (8)	1 (4,8)	
Тяжелая	6 (24)	1 (4,8)	

n – количество пациентов



**Рис. 1.** Снижение гликированного гемоглобина (HbA1c) в группах исследования через 3 месяца (средние показатели)



**Рис. 2.** Динамика частоты нетяжелых гипогликемий в группах исследования за последний месяц исходно и через 3 месяца терапии (средние показатели)

дозы базального инсулина до достижения целевого показателя гликемии натощак ( $< 6$  ммоль/л). Инъекция инсулина ультракороткого действия выполнялась перед основными приемами пищи, коррекция дозы прандиального инсулина проводилась пациентом самостоятельно исходя из показателей гликемии перед приемом пищи. Все пациенты прошли первичное или повторное обучение в «Школе для лиц с сахарным диабетом 1-го типа». Отдельное внимание было уделено проблеме распознавания симптомов гипогликемии и обучению навыкам купирования подобных состояний. Исходно пациенты обеих групп статистически значимо не различались по основным клинико-лабораторным и социально-демографическим показателям (табл. 1).

Исходно группы статистически значимо не различались по количеству пациентов

с депрессивной симптоматикой ( $p=0,114$ ). При этом количество пациентов с тяжелой степенью депрессии исходно было больше в основной группе, отсутствие депрессии отмечено у 13 пациентов основной группы и у 15 группы сравнения (табл. 2).

На момент включения в исследование средний уровень HbA1c в основной группе и группе сравнения статистически значимо не различался и составил 8,3% (от 6,1 до 13,7%; Ме 7,7 [7,3; 9,1]) и 8,7% (от 6 до 12,7%; Ме 8,2 [7,3; 9,9]) соответственно ( $p=0,35$ ).

На фоне проводимой терапии в обеих группах через 3 месяца было достигнуто статистически значимое снижение среднего уровня HbA1c: в основной группе до 7,57% (Ме 7,5 [7,1; 8,4]);  $p=0,03$ ) и в группе сравнения до 8,18% (Ме 7,8 [7,4; 8,7]);  $p=0,04$ ). Медиана дельты снижения HbA1c в группе пациентов, получавших инсулин деглудек, составила 0,45 [0,2; 1,2], а в группе пациентов, продолживших лечение инсулином гларгин, – 0,3 [0,1; 0,9]. Динамика снижения данного показателя на фоне терапии инсулином деглудек была несколько более выраженной и в среднем составила 0,73% по сравнению с 0,57% в группе лечения инсулином гларгин (рис. 1). Через 3 месяца терапии была получена статистически значимая разница по уровню HbA1c между основной группой и группой сравнения ( $p=0,034$ ).

Одним из оцениваемых параметров была частота гипогликемических состояний, развившихся в течение последнего месяца. Перевод на инсулин деглудек способствовал статистически значимому уменьшению количества легких гипогликемий, то есть не сопровождавшихся потерей сознания и не требующих помощи постороннего человека (в среднем на 45%,  $p<0,001$ ) (рис. 2). Количество тяжелых гипогликемических состояний статистически значимо не изменилось (табл. 3). В группе сравнения через 3 месяца наблюдения статистически значимого уменьшения частоты гипогликемических состояний не наблюдалось.

Оценка влияния диабета на качество жизни по опроснику Ru-ADDQoL показала: исходно в группе пациентов, получающих инсулин гларгин, средний суммарный балл был несколько выше, чем в группе больных, которые были переведены на лечение инсулином деглудек: -1,47 (Ме -1,06 [-2; -0,36]) и -2,2 (Ме -1,28 [-2; -0,86]) соответственно ( $p=0,017$ ). По некоторым доменам опросника пациенты, продолжившие лечение инсулином гларгин, исходно имели более высокие баллы по сравнению с основной группой:

**Таблица 3.** Динамика частоты гипогликемических состояний в группах сравнения

Группа	Количество нетяжелых гипогликемий за последний месяц		Значение <i>p</i>	Количество тяжелых гипогликемий за последний месяц		Значение <i>p</i>
	исходно	через 3 месяца терапии		исходно	через 3 месяца терапии	
Основная группа (инсулин деглудек)	9 [4,5; 14,5]	4 [2; 6,5]	< 0,001	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0,125
Группа сравнения (инсулин гларгин)	10 [6; 11]	9 [5,5; 12]	0,423	1 [1; 1]	1 [1; 1]	0,14

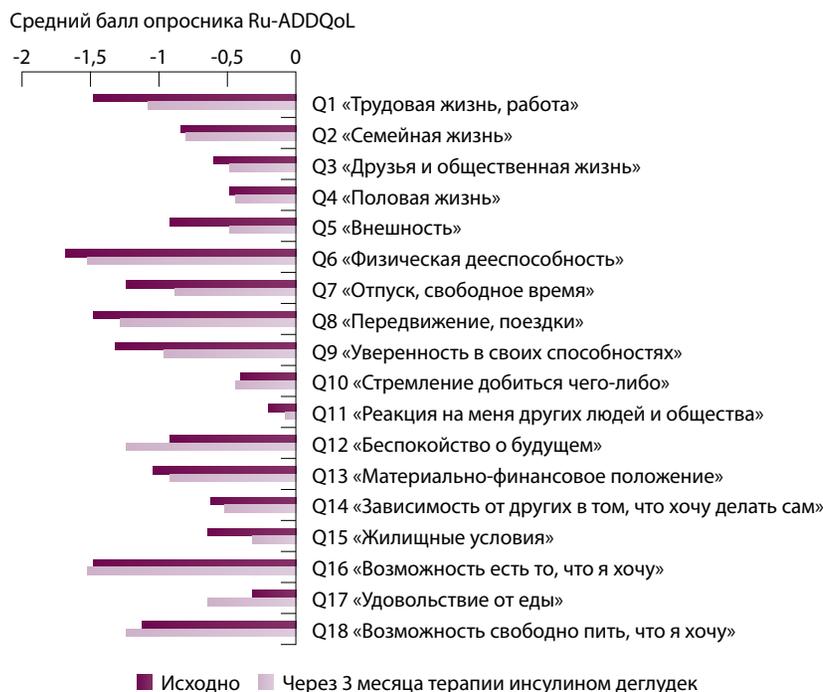
Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]

**Таблица 4.** Средние показатели различных аспектов жизни опросника Ru-ADDQoL в группах исследования на момент включения в исследование

Домен (аспект жизни), средний балл	Основная группа (инсулин деглудек)	Группа сравнения (инсулин гларгин)
Q1 «Трудовая жизнь, работа»	-1,48	-0,8
Q2 «Семейная жизнь»	-0,84	-0,58
Q3 «Друзья и общественная жизнь»	-0,60	-0,3
Q4 «Половая жизнь»	-0,48	-0,5
Q5 «Внешность»	-0,92	-0,65
Q6 «Физическая дееспособность»	-1,68	-1,45
Q7 «Отпуск, свободное время»	-1,24	-0,65
Q8 «Передвижение, поездки»	-1,48	-1
Q9 «Уверенность в своих способностях»	-1,32	-0,95
Q10 «Стремление добиться чего-либо»	-0,40	-0,7
Q11 «Реакция на меня других людей и общества»	-0,2	0
Q12 «Беспокойство о будущем»	-0,92	-0,7
Q13 «Материально-финансовое положение»	-1,04	-0,8
Q14 «Зависимость от других в том, что хочу делать сам»	-0,68	-0,5
Q15 «Жилищные условия»	-0,64	-0,2
Q16 «Возможность есть то, что я хочу»	-1,48	-1,55
Q17 «Удовольствие от еды»	-0,32	-0,8
Q18 «Возможность свободно пить, что я хочу»	-1,12	-1,35
Суммарный балл по опроснику исходно	-2,2	-1,47

«беспокойство о будущем» – -0,7/-0,92, «передвижение, поездки» – -1/-1,48, «отпуск, свободное время» – -0,65/-1,24, «семейная жизнь» – -0,58/-0,84, «друзья и общественная жизнь» – -0,3/-0,6 (табл. 4). В целом, согласно полученным данным, СД оказывает негативное влияние на все аспекты качества жизни. В наибольшей степени при СД 1-го типа страдают такие аспекты жизни, как «физическая дееспособность» (-1,68/-1,45), «передвижение, поездки» (-1,48/-1), «возможность есть то, что я хочу» (-1,48/-1,55), «финансовое положение» (-1,3/-2,89), «трудовая жизнь, работа» (-1,48/-0,8).

Анализ опросника Ru-ADDQoL в основной группе исследования исходно и спустя 12 недель после перевода на инсулин деглудек выявил статистически значимое ( $p=0,044$ ) повышение среднего суммарного балла с -2,2 (Me -1,28 [-2; -0,86]) до -1,5 (Me -1,28 [-2; -0,86]), что может говорить об улучшении качества жизни на фоне терапии инсулином деглудек. Среднее увеличение средневзвешенного балла качества жизни через 3 месяца лечения инсулином деглудек составило 2 балла (Me 1,3 [0,84; 2,72]). Кроме того, выявлено статистически значимое снижение отрицательного



**Рис. 3.** Влияние диабета на качество жизни больных сахарным диабетом 1-го типа в основной группе до и через 3 месяца терапии инсулином деглудек согласно опроснику Ru-ADDQoL

влияния СД 1-го типа на такие аспекты жизни, как «внешность», «жилищные условия», «возможность есть то, что я хочу» ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Описательная статистика влияния СД на каждый домен (взвешенные баллы), а также средневзвешенный балл качества жизни у 25 пациентов основной группы исходно и через 3 месяца терапии представлены в табл. 5.

Анализ первого обзорного вопроса Ru-ADDQoL показал, что пациенты основной группы исходно оценивали общее качество жизни (вне связи с СД) преимущественно как «не хорошее/не плохое» и «хорошее»; средний балл составил 0,72 (Ме 1 [0; 1]). Спустя 3 месяца терапии деглудеком отмечается смещение оценки в положительную сторону – средний балл 0,84 (Ме 1 [0,5; 1]) (рис. 4).

Распределение оценок диабет-специфического качества жизни исходно и через 3 месяца терапии инсулином деглудек представлено на рис. 5. По мнению пациентов, наличие СД 1-го типа существенно ухудшает их качество жизни, ответы смещены в сторону отрицательных оценок: средний балл исходно составил -1,6 (Ме -2 [-2; -1]), через 3 месяца – -1,2 (Ме -1 [-2; -0,5]).

В группе сравнения при ответе на первый обзорный вопрос средний балл исходно составил 1

(Ме 1 [0; 2]), спустя 3 месяца – 0,94 (Ме 1 [0,6; 1]). Ответы на диабет-специфический обзорный вопрос 2 также смещены в сторону отрицательных оценок: -1,6 (Ме -2 [-2; -1]) и -1,4 (Ме -1,8 [-2; -0,9]), через 3 месяца средний суммарный балл составил 1,51 (Ме -1,23 [-2; -1]). В среднем через 3 месяца дельта суммарного балла в группе пациентов, продолживших лечение инсулином гларгин, составила 0,4 балла (Ме 0,1 [-0,56; -1]), статистически значимое изменение доменов опросника Ru-ADDQoL не выявлено.

Несмотря на отрицательную оценку пациентами влияния СД на качество жизни в обеих группах, исходно обе группы статистически значимо различались по средневзвешенному баллу Ru-ADDQoL: в группе сравнения этот показатель был выше, чем в основной. Через 3 месяца терапии качество жизни основной группы улучшилось по большинству доменов опросника, особенно по шкалам «трудовая жизнь, работа», «отпуск, свободное время», «уверенность в своих способностях», что, возможно, связано с уменьшением количества легких гипогликемий.

Обзорная оценка качества жизни, не связанного с СД (обзорный вопрос 1), в основной группе не зависела от пола, возраста, длительности диабета, однако пациенты с более высоким уровнем депрессии оценивали качество своей жизни как более низкое ( $r = -0,75$ ;  $p < 0,001$ ). В группе сравнения выявлено влияние уровня депрессии на качество жизни в целом: больные с более высоким баллом по шкале депрессии Бека оценивали качество своей жизни как низкое ( $r = -0,53$ ;  $p = 0,017$ ).

В исследовании были выявлены и проанализированы взаимосвязи исходного уровня HbA1c с несколькими из аспектов качества жизни согласно Ru-ADDQoL. Так, в основной группе повышение уровня HbA1c было ассоциировано с возрастанием трудностей, связанных с проведением «отпуска, свободного времени» ( $r = -0,428$ ;  $p = 0,037$ ), возможностью «передвижения, поездок» ( $r = -0,547$ ;  $p = 0,006$ ), снижением «уверенности в своих способностях» ( $r = -0,412$ ;  $p = 0,046$ ). Выявлено также влияние минимального показателя гликемии, ниже которого пациент считает, что у него гипогликемия, на семейную жизнь ( $r = 0,513$ ;  $p = 0,012$ ).

Сахарный диабет оказывает более выраженное влияние на качество жизни женщин по сравнению с мужчинами, что отражено во многих исследованиях. В нашем исследовании оказалось, что если бы не было диабета, у женщин намного лучше была бы трудовая жизнь ( $r = -0,463$ ;

**Таблица 5.** Взвешенные баллы каждого домена опросника Ru-ADDQoL у 25 пациентов основной группы исходно

Домен (аспект жизни)*	Влияние, взвешенное по важности	
	исходно	через 3 месяца терапии инсулином деглудек
Q1 «Трудовая жизнь, работа»	-3,84; -4 (-9-0)	-0,64; 0 (-3-0)
Q2 «Семейная жизнь»	-2,04; -2 (-6-0)	-0,28; 0 (-2-0)
Q3 «Друзья и общественная жизнь»	-1,32; 0 (-9-0)	-0,84; 0 (-6-0)
Q4 «Половая жизнь»	-1,16; 0 (-9-0)	-1,2; 0 (-9-2)
Q5 «Внешность»	-2,24; -2 (-6-0)	-1,04; 0 (-6-2)
Q6 «Физическая дееспособность»	-4,08; -4 (-9-3)	-3,24; -3 (-9-0)
Q7 «Отпуск, свободное время»	-2,96; -3 (-9-0)	-1,8; -2 (-9-0)
Q8 «Передвижение, поездки»	-3,44; -4 (-6-0)	-2,68; -2 (-9-0)
Q9 «Уверенность в своих способностях»	-3,32; -2 (-9-0)	-2,04; -2 (-6-0)
Q10 «Стремление добиться чего-либо»	-0,88; 0 (-6-3)	-1,12; 0 (-6-3)
Q11 «Реакция на меня других людей и общества»	-0,68; 0 (-9-2)	-0,24; 0 (-3-0)
Q12 «Беспокойство о будущем»	-2,44; -2 (-9-6)	-2,72; -2 (-9-0)
Q13 «Материально-финансовое положение»	-2,68; -2 (-9-0)	-2,28; -2 (-9-0)
Q14 «Зависимость от других в том, что хочу делать сам»	-1,72; -1 (-9-2)	-0,92; 0 (-6-4)
Q15 «Жилищные условия»	-1,56; 0 (-9-0)	-0,8; 0 (-6-0)
Q16 «Возможность есть то, что я хочу»	-2,76; -2 (-9-0)	-2,44; -2 (-6-0)
Q17 «Удовольствие от еды»	-0,52; 0 (-9-2)	-0,84; 0 (-4-2)
Q18 «Возможность свободно пить, что я хочу»	-2,12; -1 (-9-0)	-1,96; -1 (-9-0)
Средневзвешенный балл качества жизни**	-2,2; -2 [-3; -1]	-1,5; -1,28 [-2; -0,86]

\* Данные представлены в виде среднего значения; медианы (Me) и минимума и максимума (min – max)

\*\* Данные представлены в виде среднего значения; медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]

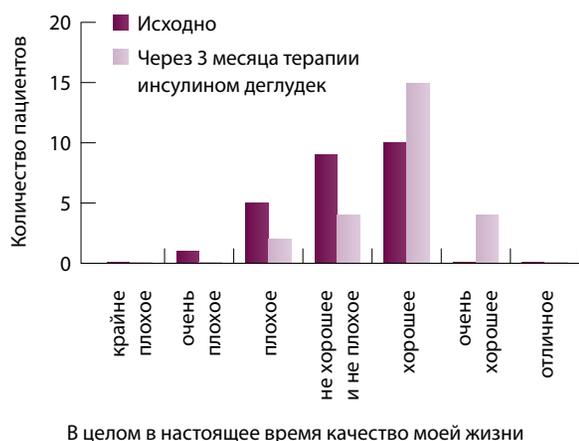
$p=0,002$ ), у мужчин – сексуальная ( $r=0,447$ ;  $p=0,048$ ).

Одним из способов оценки качества оказания медицинской помощи больным считается опрос самих пациентов об их удовлетворенности лечением заболевания. В основной группе на момент включения в исследование средний суммарный балл по шкале DTSQ (при максимально возможном количестве баллов – 36) составил 24,8 (Me 26 [22,5; 28]), в группе сравнения – 27,2 (Me 28 [24; 34]). Спустя 3 месяца средний суммарный балл у пациентов, переведенных на лечение инсулином деглудек, был 29,8 (Me 30,5 [27; 32]) ( $p=0,001$ ), у пациентов, получавших инсулин гларгин, – 27,8 (Me 28 [25; 34]) ( $p=0,08$ ). Динамика по шкалам опросника DTSQ исследуемых групп отражена на рис. 6 и 7.

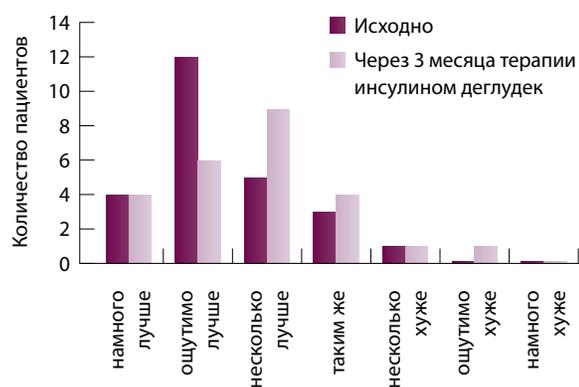
Пациенты основной группы достаточно высоко оценивали различные показатели удовлетворенности, отвечая на вопросы об удобстве лечения на настоящий момент, гибкости проводимой терапии, удовлетворенности своими знаниями о СД и качеством проводимого лечения, а также выражали желание продолжать получаемую терапию и готовность рекомендовать проводимое им лечение кому-либо еще с таким же заболеванием.

## Обсуждение

Согласно данным исследования, представленным в настоящей статье (анализ данных – через 12 недель от момента включения пациентов в исследование) и опубликованным ранее,



**Рис. 4.** Распределение ответов на общий обзорный вопрос 1 опросника Ru-ADDQoL среди пациентов основной группы исходно и через 3 месяца терапии



**Рис. 5.** Распределение ответов на диабет-специфический обзорный вопрос 2 опросника Ru-ADDQoL среди пациентов основной группы исходно и через 3 месяца терапии

перевод пациентов, страдающих СД 1-го типа, на лечение инсулином деглудек – базальным инсулином сверхдлительного действия – не только способствовал улучшению показателей гликемического контроля и снижению среднего уровня HbA1c на 0,73%, но и привел к уменьшению частоты легких гипогликемий на 45% ( $p < 0,001$ ), улучшению чувствительности к гипогликемии у людей с неосязаемыми гипогликемиями, а также к снижению количества больных, испытывающих депрессию, на 24%, прежде всего за счет уменьшения депрессии средней тяжести в 2 раза и тяжелой депрессии в 3 раза [11].

Поиск в электронном ресурсе PubMed, проведенный 01.10.2016, показал, что в 2016 г.

опубликованы 3 статьи, посвященные сравнительному анализу влияния инсулина деглудек на ассоциированное со здоровьем качество жизни и удовлетворенность лечением.

В первой публикации в открытом интервенционном 24-недельном исследовании оценивали качество жизни 10 пациентов с СД 1-го типа и 20 больных СД 2-го типа из Японии, переведенных на лечение инсулином деглудек, при помощи диабет-специфического опросника Diabetes Therapy-Related Quality of Life (DTR-QOL) [18]. Авторы утверждают, что несмотря на достигнутое незначительное снижение уровня HbA1c среди пациентов с СД 1-го типа, доза базального инсулина уменьшилась с  $14,4 \pm 5,1$  до  $12,3 \pm 5$  Ед на 12-й неделе и до  $12,3 \pm 6,3$  Ед на 24-й неделе. Авторы не выявили существенных изменений в частоте гипогликемий при СД 1-го типа через 24 недели лечения. Не было отмечено и изменения показателей качества жизни по шкале DTR-QOL при СД 1-го типа, тогда как при СД 2-го типа выявлено существенное улучшение таких сторон качества жизни, как «психоэмоциональный стресс» и «тревожность». Однако существенными ограничениями исследования следует назвать небольшое количество больных и открытый дизайн.

В другом открытом исследовании с аналогичным периодом наблюдения и также проведенном в японской популяции приняли участие 44 пациента с СД 1-го типа, которые были переведены на лечение инсулином деглудек [19]. Анализ диабет-специфического опросника DTR-QOL показал, что при СД 1-го типа наблюдалось существенное статистически значимое снижение количества гипогликемий ( $p = 0,06$ ) и суточной дозы базального инсулина, что, возможно, повлияло на незначительное повышение показателя удовлетворенности лечением ( $p = 0,97$ ).

В проспективном наблюдательном исследовании S. Galasso и соавт., опубликованном в августе 2016 г., изучены динамика показателей уровня HbA1c, частота гипогликемий и вариабельность гликемии, а также оценена удовлетворенность пациентов лечением с помощью опросника DTSQ у 29 пациентов с СД 1-го типа, переведенных с инсулина детемир или гларгин на инсулин деглудек [20]. Через 12 недель лечения инсулином деглудек отмечено статистически значимое снижение уровня HbA1c с  $7,9 \pm 0,6$  до  $7,7 \pm 0,6\%$  ( $p = 0,028$ ), существенное уменьшение количества гипогликемий и снижение средней дозы инсулина деглудек на 24%, как и значительное улучшение показателей удовлетворенности лечением. В нашем

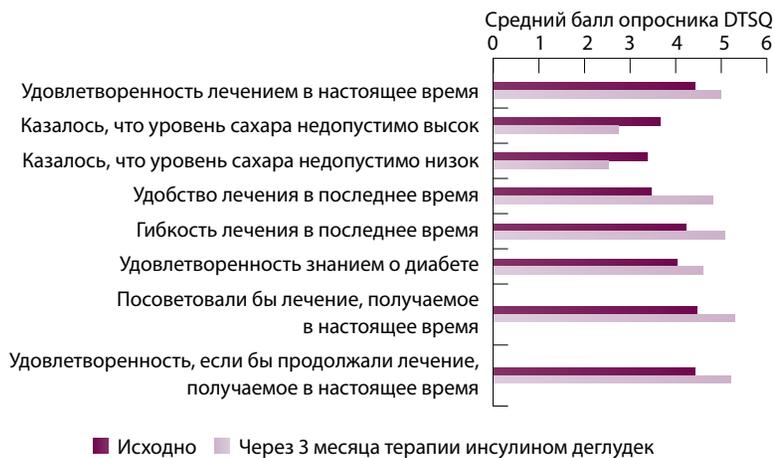


Рис. 6. Динамика показателей шкал опросника DTSQ при первичном и повторном тестировании основной группы

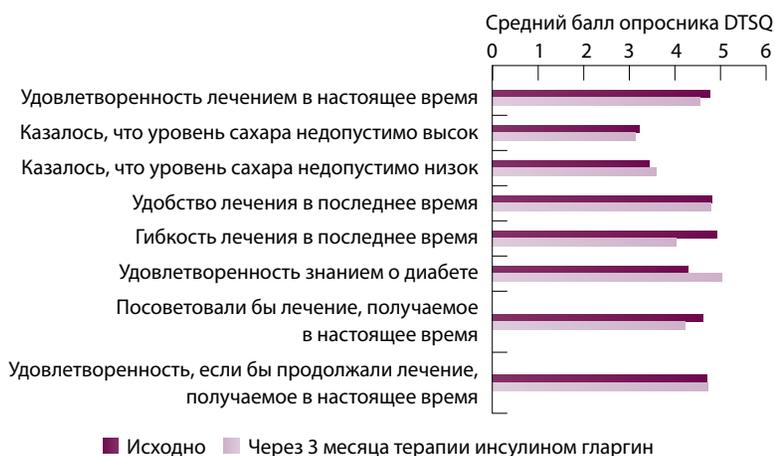


Рис. 7. Динамика показателей шкал опросника DTSQ при первичном и повторном тестировании группы сравнения

исследовании получены похожие результаты относительно динамики уровня HbA1c, уменьшения частоты нетяжелых гипогликемических эпизодов (на 45%), снижения суточной дозы инсулина деглудек по сравнению с инсулином гларгин (в среднем на 26%), а также наблюдалось улучшение удовлетворенности пациентов проводимым лечением. Исследования по оценке диабет-специфического качества жизни, связанного со здоровьем, в настоящий момент проводятся в ряде европейских стран, однако результаты пока не опубликованы.

В настоящем исследовании исходно средний уровень HbA1c в основной группе и группе сравнения статистически значимо не различался и составил 8,3 и 8,7% соответственно. За 3 месяца на фоне лечения в обеих группах зарегистрирована статистически значимая положительная

динамика уровня HbA1c: в основной группе медиана уровня HbA1c составила 7,5% [7,1; 8,4] ( $p=0,03$ ) и в группе сравнения – 7,8% [7,4; 8,7] ( $p=0,04$ ). Среднее снижение данного показателя на фоне лечения инсулином деглудек было несколько более выраженным и составило 0,73% по сравнению с 0,57% в группе лечения инсулином гларгин, при этом через 3 месяца терапии между группами была получена статистически значимая разница по уровню HbA1c ( $p=0,034$ ).

Улучшение показателей HbA1c в группе сравнения мы связываем с проведением индивидуального (в большинстве случаев – повторного) обучения пациентов на этапе включения в исследование навыкам самоконтроля, принципам расчета дозы болюсного инсулина, методам коррекции дозы инсулина в зависимости от физической активности, мерам по профилактике развития гипогликемических состояний. Однако, как видно на рис. 1, у некоторых пациентов основной группы, переведенных на лечение инсулином деглудек, за 3 месяца терапии отмечалось существенное снижение уровня HbA1c. Анализ частоты гипогликемических состояний показал, что именно у 1, 5, 11, 12 и 19-го пациентов отмечалось значительное снижение количества гипогликемий в течение суток. В группе сравнения мы не наблюдали резкой динамики уровня HbA1c и изменения количества легких гипогликемий.

Ограничением исследования было разделение пациентов на группы без рандомизации – решение об изменении терапии базальным инсулином пациенты принимали самостоятельно. Подобная методологическая особенность была выбрана в связи с поставленной целью исследования, принимая во внимание, что эффективность и безопасность инсулина деглудек среди больных с СД 1-го типа была ранее изучена и доказана в международных рандомизированных клинических исследованиях, проведенных в 2013–2014 гг. в рамках программы BEGIN™ [5–7].

Кроме того, более высокая удовлетворенность лечением на новом препарате инсулина в рамках неослепленного исследования, возможно, связана с самим фактом применения нового препарата, вне зависимости от его реальных качеств.

Исходя из вышесказанного, мы сочли целесообразным провести повторный анализ основных клинических показателей и изучить диагностические Шкалы для оценки пациентами исходов в двух исследуемых группах через 56 недель наблюдения. Планируется также оценить такие параметры, как страх гипогликемии и приверженность пациентов лечению.



## Заключение

На основании данных, представленных во второй части отчета о результатах проведенного наблюдательного открытого 12-недельного исследования оценки эффективности двух схем инсулинотерапии у пациентов с СД 1-го типа, можно сделать следующие выводы:

- у пациентов с СД 1-го типа использование инсулина деглудек в базис-болюсной терапии сопровождается достижением лучшего гликемического контроля, чем на фоне терапии инсулином гларгин (при переводе на инсулин деглудек средний уровень HbA1c в основной группе составил 7,57%, в группе контроля – 8,18% ( $p=0,03$ ));
- на фоне терапии инсулином деглудек происходит статистически значимое уменьшение количества легких гипогликемий по сравнению с лечением инсулином гларгин (в среднем на 45%,  $p < 0,001$ );
- диабет оказывает негативное влияние на все аспекты качества жизни. В наибольшей

### Благодарности

Выражаем благодарность врачам-эндокринологам клиники эндокринологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России Татьяне Александровне Гавриловой и Евгении Юрьевне Мартыновой, принявшим участие в наблюдательном исследовании.

степени при СД 1-го типа страдают такие стороны жизни, как «физическая дееспособность» (-1,68/-1,45 – основная группа / группа сравнения), «передвижение, поездки» (-1,48/-1), «возможность есть то, что я хочу» (-1,48/-1,55), «финансовое положение» (-1,3/-2,89), «трудо-вая жизнь» (-1,48/-0,8) (оценка по опроснику Ru-ADDQoL);

- базис-болюсная терапия с использованием инсулина деглудек способствует улучшению диабет-зависимого качества жизни в целом и отдельных его аспектов (оценка по опроснику Ru-ADDQoL);

- использование инсулина деглудек при СД 1-го типа ассоциируется с повышением удовлетворенности пациентов лечением заболевания.

Возможно, проведение повторного анализа основных клинических показателей и диагностических шкал для оценки пациентами исходов через 56 недель наблюдения позволит выявить более устойчивые тенденции или закономерности в двух исследуемых группах. ☺

## Литература

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, ред. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. М.: Медицинское информационное агентство; 2011. 808 с.
2. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Сунцов ЮИ, Петеркова ВА, Галстян ГР, Майоров АЮ, Кураева ТЛ, Сухарева ОЮ. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». Сахарный диабет. 2013;(Спецвыпуск 2):2–48. doi: 10.14341/2072-0351-3879.
3. Fallowfield L. The Quality of life: the missing measurement in health care. London: Souvenir Press; 1990. 234 p.
4. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Инсулин деглудек – новый аналог инсулина сверхдлительного действия. Сахарный диабет. 2014;(2):91–104. doi: 10.14341/DM2014291-104.
5. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones D, Larsen J, Tamer SC, Bain SC; NN1250-3770 (BEGIN: Flex T1) Trial Investigators. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(3):1154–62. doi: 10.1210/jc.2012-3249.
6. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady state conditions in type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2012;14(9):859–64. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01627.x.
7. Ratner R, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, Endahl L, Zinman B. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. Diabetes Obes Metab. 2013;15(2):175–84. doi: 10.1111/dom.12032.
8. Freemantle N, Meneghini L, Christensen T, Wolden ML, Jendle J, Ratner R. Insulin degludec improves health-related quality of life (SF-36®) compared with insulin glargine in people with Type 2 diabetes starting on basal insulin: a meta-analysis of phase 3a trials. Diabet Med. 2013;30(2):226–32. doi: 10.1111/dme.12086.
9. Freemantle N, Evans M, Christensen T, Wolden ML, Bjorner JB. A comparison of health-related quality of life (health utility) between insulin degludec and insulin glargine: a meta-analysis of phase 3 trials. Diabetes Obes Metab. 2013;15(6):564–71. doi: 10.1111/dom.12086.
10. Home PD, Meneghini L, Wendisch U, Ratner RE, Johansen T, Christensen TE, Jendle J, Roberts AP, Birkeland KI. Improved health status with insulin degludec compared with insulin glargine in people with type 1 diabetes. Diabet Med. 2012;29(6):716–20. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03547.x.
11. Калашникова МФ, Зилов АВ, Языкова ДР, Лиходей НВ, Фадеев ВВ. Возможности улучшения терапии пациентов с сахарным диабетом 1 типа с использованием аналога человеческого инсулина сверхдлительного действия деглудек в условиях амбулаторно-поликлинической практики. Фарматека. 2016;(5):71–8.
12. Staquet MJ, Hays RD, Fayers PM. Quality of Life Assessment in Clinical Trials: Methods and Practice. New York: Oxford University Press; 1998. 360 p.
13. Gibbons E, Fitzpatrick R, Patient-reported Outcome Measurement Group, Department of Public Health, University of Oxford. A structured review of patient-reported outcome measures (PROMs) for people with diabetes: an update. New York: Oxford University Press; 2009.
14. Bradley C, Todd C, Gorton T, Symonds E, Martin A, Plowright R. The development of an individualized questionnaire measure of perceived impact of diabetes on Quality of life the ADDQoL. Qual Life Res. 1999;8(1–2):79–91. doi: 10.1023/A:1026485130100.
15. Bradley C. Diabetes treatment satisfaction questionnaire. Change version for use alongside status version provides appropriate solution where ceiling effects occur. Diabetes Care. 1999;22(3):530–2. doi: http://dx.doi.org/10.2337/diacare.22.3.530.
16. Bradley C. Importance of differentiating health status from quality of life. Lancet. 2001;357(9249):7–8. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03562-5.



17. Старостина Е.Г. Биомедицинские и психосоциальные аспекты сахарного диабета и ожирения: взаимодействие врача и пациента и пути его оптимизации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2003.
18. Okada M, Okada M, Nishigami J, Yamaaki N, Furukawa K, Ohyama K, Shimada T, Sai Y. Effect of switching basal insulin regimen to degludec on quality of life in Japanese patients with type 1 and

type 2 diabetes mellitus. *J Pharm Health Care Sci.* 2015;1:26. doi: 10.1186/s40780-015-0027-2.

19. Kobuke K, Yoneda M, Nakanishi S, Ohno H, Maeda S, Egusa G. Efficacy and safety of insulin degludec in Japanese patients with type 1 and type 2 diabetes: 24-week results from the observational study in routine clinical practice. *J Diabetes Investig.* 2016;7(1):94–9. doi: 10.1111/jdi.12373.

20. Galasso S, Facchinetti A, Bonora BM, Mariano V, Boscarì F, Cipponeri E, Maran A, Avogaro A, Fadini GP, Bruttomesso D. Switching from twice-daily glargine or detemir to once-daily degludec improves glucose control in type 1 diabetes. An observational study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016. pii: S0939-4753(16)30135-1. doi: 10.1016/j.numecd.2016.08.002.

## References

1. Dedov II, Shestakova MV, editors. *Sakharnyy diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika* [Diabetes mellitus: diagnosis, treatment, prophylaxis]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. 808 p. (in Russian).
2. Dedov II, Shestakova MV, Suntsov Yul, Peterkova VA, Galstyan GR, Mayorov AYu, Kuraeva TL, Sukhareva OYu. Rezul'taty realizatsii podprogrammy "Sakharnyy diabet" Federal'noy tselevooy programmy "Preduprezhdenie i bor'ba s sotsial'no znachimymi zabolovaniyami 2007–2012 gody" [Federal targeted programme "Prevention and Management of Socially Significant Diseases (2007–2012)": results of the "Diabetes mellitus" sub-programme]. *Sakharnyy diabet* [Diabetes Mellitus]. 2013;(25):2–48 (in Russian). doi: 10.14341/2072-0351-3879.
3. Fallowfield L. *The quality of life: the missing measurement in health care.* London: Souvenir Press; 1990. 234 p.
4. Dedov II, Shestakova MV. Insulin degludec – novyy analog insulina sverkhdlitel'nogo deystviya [Insulin degludec is a new ultra-long-acting insulin analogue]. *Sakharnyy diabet* [Diabetes mellitus]. 2014;(2):91–104 (in Russian). doi: 10.14341/DM2014291-104.
5. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones D, Larsen J, Tamer SC, Bain SC; NN1250-3770 (BEGIN: Flex T1) Trial Investigators. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1154–62. doi: 10.1210/jc.2012-3249.
6. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(9):859–64. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01627.x.
7. Ratner R, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, Endahl L, Zinman B. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(2):175–84. doi: 10.1111/dom.12032.
8. Freemantle N, Meneghini L, Christensen T, Wolden ML, Jendle J, Ratner R. Insulin degludec improves health-related quality of life (SF-36®) compared with insulin glargine in people with Type 2 diabetes starting on basal insulin: a meta-analysis of phase 3a trials. *Diabet Med.* 2013;30(2):226–32. doi: 10.1111/dme.12086.
9. Freemantle N, Evans M, Christensen T, Wolden ML, Bjorner JB. A comparison of health-related quality of life (health utility) between insulin degludec and insulin glargine: a meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(6):564–71. doi: 10.1111/dom.12086.
10. Home PD, Meneghini L, Wendisch U, Ratner RE, Johansen T, Christensen TE, Jendle J, Roberts AP, Birkeland KI. Improved health status with insulin degludec compared with insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2012;29(6):716–20. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03547.x.
11. Kalashnikova MF, Zilov AV, Yazykova DR, Likhodoy NV, Fadeev VV. Vozmozhnosti uluchsheniya terapii patsientov s sakharnym diabetom 1 tipa s ispol'zovaniem analoga chelovecheskogo insulina sverkhdlitel'nogo deystviya degludec v usloviyakh ambulatorno-poliklinicheskoy praktiki [Potentials for the improvement of treatment of patients with type 1 diabetes mellitus using human ultra-long insulin analogue degludec in outpatient settings]. *Farmateka* [Pharmateca]. 2016;(5):71–8 (in Russian).
12. Staquet MJ, Hays RD, Fayers PM. *Quality of life assessment in clinical trials: methods and practice.* New York: Oxford University Press; 1998. 360 p.
13. Gibbons E, Fitzpatrick R, Patient-reported Outcome Measurement Group, Department of Public Health, University of Oxford. A structured review of patient-reported outcome measures (PROMs) for people with diabetes: An update. New York: Oxford University Press; 2009.
14. Bradley C, Todd C, Gorton T, Symonds E, Martin A, Plowright R. The development of an individualized questionnaire measure of perceived impact of diabetes on Quality of life the ADDQoL. *Qual Life Res.* 1999;8(1–2):79–91. doi: 10.1023/A:1026485130100.
15. Bradley C. Diabetes treatment satisfaction questionnaire. Change version for use alongside status version provides appropriate solution where ceiling effects occur. *Diabetes Care.* 1999;22(3):530–2. doi: http://dx.doi.org/10.2337/diacare.22.3.530.
16. Bradley C. Importance of differentiating health status from quality of life. *Lancet.* 2001;357(9249):7–8. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03562-5.
17. Starostina EG. [Biomedical and psycho-social aspects of diabetes mellitus and obesity: physician-patient interrelationship and the ways of its optimization] [dissertation]. Moscow; 2003 (in Russian).
18. Okada M, Okada M, Nishigami J, Yamaaki N, Furukawa K, Ohyama K, Shimada T, Sai Y. Effect of switching basal insulin regimen to degludec on quality of life in Japanese patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Pharm Health Care Sci.* 2015;1:26. doi: 10.1186/s40780-015-0027-2.
19. Kobuke K, Yoneda M, Nakanishi S, Ohno H, Maeda S, Egusa G. Efficacy and safety of insulin degludec in Japanese patients with type 1 and type 2 diabetes: 24-week results from the observational study in routine clinical practice. *J Diabetes Investig.* 2016;7(1):94–9. doi: 10.1111/jdi.12373.
20. Galasso S, Facchinetti A, Bonora BM, Mariano V, Boscarì F, Cipponeri E, Maran A, Avogaro A, Fadini GP, Bruttomesso D. Switching from twice-daily glargine or detemir to once-daily degludec improves glucose control in type 1 diabetes. An observational study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016. pii: S0939-4753(16)30135-1. doi: 10.1016/j.numecd.2016.08.002.



# The use of ultra-long-acting insulin analogue degludec in type 1 diabetes mellitus in clinical practice: the influence on quality of life and satisfaction with treatment

Kalashnikova M.F.<sup>1</sup> • Yazykova D.R.<sup>1</sup> • Likhodey N.V.<sup>1</sup> • Zilov A.V.<sup>1</sup> • Sych Yu.P.<sup>1</sup> • Maloletkina E.S.<sup>1</sup> • Fadeev V.V.<sup>1</sup>

**Background:** Maintenance of stable glycemic control is an important prerequisite of effective treatment of patients with type 1 diabetes mellitus (DM). The ultra-long-acting basal insulin degludec allows for reduction of glycemic variability and for a substantial reduction in the rates of hypoglycemia with equivalent glycemic control. Evaluation of the impact of this novel insulin on diabetes-dependent quality of life and patient satisfactions with the treatment is necessary for comprehensive assessment of treatment efficacy. **Aim:** To study changes of glycated hemoglobin (HbA1c), rates of hypoglycemia, diabetes-dependent quality of life and treatment satisfaction in patients with type 1 DM, who have been switched to insulin degludec. **Materials and methods:** This open 12-week observational comparative study included 25 patients with type 1 DM (median age, 36 [20; 63] years), who were switched to insulin degludec in combination with a ultra-short insulin analogue. The control group included 21 patients with type 1 DM (median age, 40 [23; 63] years), who continued their treatment with a long-acting insulin analogue glargine. At baseline and at week 12 after switching to insulin degludec, we assessed HbA1c level, mean insulin dose, depression score, diabetes-dependent quality of life and patient satisfaction with the treatment with the use of the Russian versions of the diabetes-specific questionnaires "Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life" (Ru-ADDQoL), and "Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire" (DTSQ), respectively. **Results:** At 3 months, there was a significant reduction of the HbA1c levels in the main and the control groups to 7.57% (Me 7.5 [7.1; 8.4];  $p=0.03$ ) and 8.18% (Me 7.8% [7.4; 8.7];  $p=0.04$ ), respectively. The mean reduction of this parameter under treatment with degludec was slightly higher than under treatment

with glargine (0.73 vs 0.57%, respectively), at 3 months the difference being statistically significant ( $p=0.034$ ). To achieve an equivalent glycemic control, the mean daily dose of insulin degludec was reduced by 26%. Switching to insulin degludec was associated with a significant reduction in non-severe hypoglycemia rates by 45% ( $p<0.001$ ). In the main group, there was an improvement of the mean total weighted score of Ru-ADDQoL from -2.2 (Me -1.28 [-2; -0.86]) at baseline to -1.5 (Me -1.28 [-2; -0.86]) at 12 week, with positive changes in the most domains, demonstrating the improvement of quality of life. In the reference group, the mean total weighted Ru-ADDQoL score at 3 months increased 0.4 (Me 0.1 [-0.56; -1] to -1.51 (Me -1.23 [-2; -1]). In the glargine group there were no significant changes on any of the Ru-ADDQoL domains. There was a significant improvement in the patients satisfaction with treatment in the degludec group, with an increase of the average DTSQ score by 5 in 3 months of therapy. **Conclusion:** Based on the results of this short-term observational study, the following conclusion can be drawn: treatment with insulin degludec in type 1 DM is as effective as treatment with insulin glargine; however, it allows for reduction of the mild hypoglycemia rates by 45%. Therefore, this insulin can be recommended, first of all, to those type 1 DM patients who demonstrate substantial glycemic fluctuations, frequent hypoglycemia, hypoglycemic unawareness or who do not achieve the glycemic goals of treatment. Finally, this would lead to better health-related quality of life and more treatment satisfaction.

**Key words:** insulin degludec, glycemic control, type 1 diabetes mellitus, quality of life, satisfaction with treatment

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-392-405

**Kalashnikova Marina F.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Endocrinology, Medical Faculty<sup>1</sup>

✉ 1/1 Pogodinskaya ul., Moscow, 119121, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 248 64 77.  
E-mail: marina\_kalash@mail.ru

**Yazykova Diana R.** – Clinical Resident, Chair of Endocrinology, Medical Faculty<sup>1</sup>

**Likhodey Nataliya V.** – MD, Endocrinologist, Department of Therapeutic Endocrinology, Endocrinology Clinic 6/2<sup>1</sup>

**Zilov Aleksey V.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Endocrinology, Medical Faculty<sup>1</sup>

**Sych Yuliya P.** – MD, Assistant, Chair of Endocrinology, Medical Faculty<sup>1</sup>

**Maloletkina Ekaterina S.** – Postgraduate Student, Chair of Endocrinology, Medical Faculty<sup>1</sup>

**Fadeev Valentin V.** – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Endocrinology, Medical Faculty; Director of Endocrinology Clinic<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation



# Гестационный сахарный диабет (по материалам скринингового исследования в Московской области)

Древаль А.В.<sup>1</sup> • Шестакова Т.П.<sup>1</sup> • Бунак И.В.<sup>1</sup>

**Актуальность.** В настоящее время внедряются в практику новые критерии диагностики гестационного сахарного диабета (ГСД), разработанные по результатам исследования НАРО. Распространенность ГСД в России и исходы беременности на основании этих критериев изучены мало. **Цель** – оценить распространенность ГСД в одном из районов Московской области (население 118 023) с использованием критериев диагностики, представленных в Российском национальном консенсусе «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» (2012), и влияние заболевания на исходы беременности. **Материал и методы.** Обследованы 176 беременных, проживающих на территории Московской области. Проведен ретроспективный анализ данных 100 беременных (средний возраст 28,3 ± 6 лет), родоразрешившихся в 2013 г. Оценивались гликемия, срок ее определения, индекс массы тела (ИМТ) на момент наступления беременности, исходы беременности. В рамках проспективного исследования в период с января по июль 2015 г. проведен скрининг 820 беременных. Выявлено 76 женщин с ГСД (средний возраст 30,4 ± 5,5 года). Оценивались частота ГСД, сроки его выявления, исходы беременности в зависимости от комплаентности пациенток. **Результаты.** Ретроспективное исследование. У 19 из 100 (19%) беременных уровень гликемии натощак на сроке беременности от 5

до 36 недель (14,4 ± 9,3 недели) был 5,1 ммоль/л и выше (в среднем 5,39 ± 0,29 ммоль/л), что соответствует диагнозу ГСД по критериям 2012 г. При сравнении беременных с гипергликемией и нормогликемией натощак не выявлено различий по возрасту и ИМТ на момент наступления беременности. У женщин с гипергликемией натощак суммарные неблагоприятные исходы беременности встречались чаще, чем в группе с нормальным уровнем глюкозы натощак (52,6 и 24,6% соответственно;  $p=0,017$ ). Статистически значимые различия отмечены также по частоте асфиксии в родах (15,8% против 3,7%;  $p=0,04$ ) и перелому ключицы (10,5% против 0%;  $p=0,03$ ). **Проспективное исследование.** В результате проведенного в 2015 г. скрининга ГСД диагностирован у 9,2% беременных (у 76 из 820). У 50 (65,8%) женщин диагноз ГСД был установлен на основании глюкозы венозной плазмы натощак (5,5 ± 0,3 ммоль/л) на сроке от 4 до 31 недели (в среднем 11,3 ± 6,1 недели). Беременные с гипергликемией натощак в ретроспективном и проспективном исследованиях не различались по возрасту, ИМТ, среднему уровню глюкозы крови и сроку обследования, однако частота гипергликемии натощак в проспективном исследовании была значительно ниже по сравнению с данными ретроспективного исследования (6% против 19%). На втором этапе скрининга на сроке 20–30 недель гестации выявлены 26 (34,2%) женщин с ГСД:

в 15 (19,7%) наблюдениях диагноз установлен на основании повторного исследования глюкозы венозной плазмы натощак (в среднем 5,5 ± 0,3 ммоль/л) и в 11 (14,5%) случаях – на основании результатов перорального глюкозотолерантного теста. Всем беременным с ГСД была назначена диетотерапия и рекомендован самоконтроль гликемии. Исходы беременности были оценены у 64 беременных с ГСД. Из них 30 женщин выполняли рекомендации (комплаентные), а 34 пациентки не придерживались рекомендаций (некомплаентные). У женщин с низкой комплаентностью отмечалась повышенная частота преждевременных родов (11,4% против 0%;  $p=0,05$ ), макросомии (32,3% против 6,6%;  $p=0,01$ ) и других нежелательных исходов (76,5% против 50%;  $p=0,03$ ). **Заключение.** Распространенность ГСД в районе Московской области при проспективном исследовании составила 9,2%. Ретроспективный анализ показал завышенную частоту гипергликемии натощак (19%). У большинства беременных ГСД диагностировали на основании исследования глюкозы венозной плазмы натощак (85,5%). Лечение беременных с ГСД позволяет уменьшить частоту неблагоприятных исходов беременности.

**Ключевые слова:** беременность, гестационный сахарный диабет, нежелательные исходы беременности

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-406-413



**Р**аспространенность гестационного сахарного диабета (ГСД) варьирует в зависимости от расовой и этнической принадлежности, факторов риска (возраст беременной, индекс массы тела и т.д.), методов и критериев диагностики. До недавнего времени распространенность ГСД в общей популяции разных стран варьировала от 1 до 14%, составляя в среднем 7%, в России этот показатель оценивался в 4,5% [1–3]. Однако в последние годы подходы к диагностике заболевания изменились. Новые критерии диагностики ГСД, принятые во многих странах мира, включая Россию, основываются на результатах международного многоцентрового исследования по изучению влияния уровня гликемии во время беременности на ее исходы (НАРО-study) [4]. Установлено наличие прямой зависимости между уровнем гликемии как натощак, так и в ходе глюкозотолерантного теста и частотой неблагоприятных исходов беременности. В исследовании НАРО при использовании новых критериев частота ГСД возросла до 9,3–25,5% в зависимости от центра [5, 6]. Благодаря новым диагностическим критериям ГСД уменьшается частота осложнений беременности, связанных с гипергликемией (макросомия, гипогликемии у новорожденного, перинатальная смертность), вследствие снижения ее степени [7].

В России в декабре 2012 г. был принят Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение», который в 2013 г. был одобрен Министерством здравоохранения Российской Федерации (далее – критерии диагностики ГСД 2012 г.). В документе определено, что обследованию для выявления ГСД подлежат все беременные независимо от факторов риска [8].

Внедрение новых подходов требует некоторого времени. Соответственно, распространенность ГСД в России, оцененная на основании новых критериев, изучена мало. По данным ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества», в 2013 г. распространенность ГСД в Свердловской области составила 4,17%, однако неизвестно, какие критерии диагностики ГСД использовали медицинские учреждения [9].

Кроме этого, не изучено влияние гликемии (согласно критериям диагностики ГСД 2012 г.), особенно натощак, на исходы беременности.

Цель – оценить распространенность ГСД в одном из районов Московской области (население 118 023) с использованием критериев диагностики

**Древаль Александр Васильевич** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения терапевтической эндокринологии, заведующий кафедрой эндокринологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Шестакова Татьяна Петровна** – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>  
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (495) 688 74 92.  
 E-mail: t240169@yandex.ru

**Бунак Ирина Васильевна** – аспирант кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

ГСД 2012 г. и влияние заболевания на исходы беременности.

## Материал и методы

Обследованы 176 беременных, проживающих на территории Московской области.

Проведен ретроспективный анализ историй родов и обменных карт 100 беременных, проживающих в Московской области, срок родов которых приходился на период с марта 2013 по декабрь 2013 г. Возраст женщин, вошедших в группу ретроспективного исследования, составил  $28,3 \pm 6$  лет; индекс массы тела (ИМТ) на момент наступления беременности –  $23,9 \pm 4,8$  кг/м<sup>2</sup>. Оценивались гликемия и срок ее определения, исходы беременности (макросомия, роды путем операции кесарева сечения, перинатальная гибель плода, желтуха новорожденных, гипогликемии, родовые травмы, врожденная патология, внутриутробная гипоксия плода, синдром задержки роста плода).

В период с января по июль 2015 г. был проведен скрининг 820 беременных, организованный в два этапа: на 1-м этапе определяли гликемию после первого обращения беременной в женскую консультацию; на 2-м этапе проводили пероральный глюкозотолерантный тест на сроке 24–28 недель беременности. По результатам скрининга выявлено 76 беременных с ГСД, составивших группу проспективного исследования. В среднем их возраст был  $30,4 \pm 5,5$  года, ИМТ на момент наступления беременности –  $26,7 \pm 6$  кг/м<sup>2</sup>. В этой группе оценивалась частота ГСД, диагностированного на 1-м и 2-м этапах скрининга, и исходы беременности в зависимости от комплаентности пациенток.

Глюкоза крови определялась в венозной плазме в лаборатории женской консультации глюкозо-пероксидазным методом, границы референсных значений для беременных – 3,3–5 ммоль/л.

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, версия IBM SPSS Statistics 22, 2013). Для анализа данных с нормальным распределением использованы параметрические статистические методы: t-критерий. В остальных случаях применяли непараметрические статистические методы – U-тест Манна – Уитни, точный тест Фишера. Статистическая значимость представлена в виде p-уровня, за достоверную статистическую значимость принято значение  $p < 0,05$ . Количественные величины представлены в виде среднего  $\pm$  стандартное отклонение, а также в виде медианы и интерквартильного размаха [25-й; 75-й перцентили].

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

**Таблица 1.** Характеристика групп беременных с различным уровнем глюкозы крови натощак (данные ретроспективного анализа, n = 100)

Группа	Возраст, годы	Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	Гликемия, ммоль/л	Срок обследования, недели гестации	Количество родов в анамнезе
Гликемия натощак $\geq 5,1$ ммоль/л (n = 19)	27,7 $\pm$ 5,8	25,6 $\pm$ 5,1	5,36 $\pm$ 0,3	12,9 $\pm$ 7,7	1 [0,5; 2]
Гликемия натощак $< 5,1$ ммоль/л (n = 81)	28,4 $\pm$ 6	23,5 $\pm$ 4,6	4 $\pm$ 0,57	12,2 $\pm$ 6,2	1 [1; 2]
Значение p	0,69	0,11	0,0001	0,96	0,64

Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение (M  $\pm$  SD), медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%; 75%]

## Результаты и обсуждение

### Ретроспективные данные

У всех 100 беременных из группы ретроспективного анализа исследовался уровень глюкозы крови натощак. У 15 (15%) женщин уровень глюкозы исследовался в венозной сыворотке как один из показателей биохимического анализа. У 85 (85%) беременных результат анализа крови на глюкозу представлен в медицинской документации в виде отдельного бланка, при этом при ретроспективном анализе невозможно установить, выполнялся анализ в венозной или капиллярной крови. Поскольку известно, что уровень глюкозы венозной плазмы и цельной капиллярной крови различается, анализируемые показатели гликемии могли быть в некоторых случаях заниженными [10]. Вместе с тем в некоторых случаях нарушаются правила сдачи анализа: нередко беременные, особенно в I триместре, в связи с утренней тошнотой и рвотой приходят в лабораторию не натощак, что критично для определения глюкозы.

Средний срок гестации, на котором проводился анализ глюкозы крови, составил 12,3  $\pm$  6,5 недели (минимум 5 недель, максимум 36 недель). Большинству обследованных анализ был выполнен после постановки на учет в женской консультации: 69 (69%) в I триместре и 25 (25%) – во II. В 6 (6%) наблюдениях уровень глюкозы крови был определен в III триместре, в первичной документации данные о ранних сроках беременности у этих женщин отсутствовали.

Средний уровень гликемии натощак составлял 4,3  $\pm$  0,7 ммоль/л, что соответствует нормальным показателям. При этом у 19 из 100 (19%) беременных уровень гликемии натощак на сроке беременности от 5 до 36 недель (14,4  $\pm$  9,3 недели) превышал или был равен 5,1 ммоль/л (в среднем 5,39  $\pm$  0,29 ммоль/л), что соответствует диагнозу ГСД по критериям диагностики ГСД 2012 г. Поскольку в 2013 г. в обследованном районе новые критерии не применялись, диагноз ГСД на основании гликемии натощак не устанавливался

и пероральный глюкозотолерантный тест проводился избирательно.

Для выявления возможных факторов риска гипергликемии натощак во время беременности было проведено сравнение женщин с нормальным и повышенным уровнем глюкозы. Все обследованные были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 19 беременных с гликемией натощак  $\geq 5,1$  ммоль/л, во 2-ю – 81 беременная с гликемией натощак  $< 5,1$  ммоль/л. Женщины в двух группах были сопоставимы по возрасту, срокам обследования и количеству родов в анамнезе (табл. 1). Средний ИМТ обследованных из 1-й группы соответствовал избыточной, а из 2-й – нормальной массе тела, однако различия не достигли уровня статистической значимости (p = 0,11). Таким образом, нами не выявлено различий в зависимости от гликемии по таким параметрам, как возраст и ИМТ, которые ранее считались факторами риска ГСД.

При оценке исходов беременности в группе ретроспективного анализа (100 женщин) установлено: у большинства (70%) беременность завершилась естественными родами на сроке 38,8  $\pm$  1,9 недели, что соответствует доношенному сроку беременности, преждевременные роды отмечались в 9% случаев. Частота родоразрешения путем операции кесарева сечения составила 18%. Масса плода при рождении была в среднем 3,28  $\pm$  0,6 кг. Частота родов крупным плодом (масса плода более 90-го перцентиля для гестационного возраста) была 12%. Другие нежелательные исходы беременности выявлены в 18 (18%) наблюдениях, а именно: в 2 – перелом ключицы, в 2 – гипотрофия плода, в 5 – умеренная асфиксия в родах, в 3 – врожденные пороки развития (удвоение и синдактилия большого пальца стопы, расщепление губы и твердого неба, врожденная грыжа диафрагмы), в 2 – кефалогематомы и по 1 случаю полицитемии, синдрома задержки роста плода, хронической внутриутробной гипоксии и кожного геморрагического синдрома. Перинатальная

**Таблица 2.** Исходы беременности в зависимости от уровня глюкозы крови натощак (данные ретроспективного анализа, n = 100)

Группа	Срок родов, недели гестации	Преждевременные роды, n (%)	Кесарево сечение, n (%)	Масса новорожденного, кг	Нежелательные исходы, n (%)
Гликемия натощак $\geq 5,1$ ммоль/л (n = 19)	38,4 $\pm$ 2	3 (15,8)	4 (21,1)	3,29 $\pm$ 0,6	10 (52,6)
Гликемия натощак $< 5,1$ ммоль/л (n = 81)	38,9 $\pm$ 1,9	6 (7,4)	14 (17,3)	3,28 $\pm$ 0,6	20 (24,6)
Значение p	0,24	0,25	0,69	0,74	0,017

Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение (M  $\pm$  SD)

**Таблица 3.** Детальный анализ неблагоприятных исходов беременности у женщин с различным уровнем глюкозы крови натощак (данные ретроспективного анализа, n = 100)

Исход беременности, n (%)	Гликемия натощак $\geq 5,1$ ммоль/л (n = 19)	Гликемия натощак $< 5,1$ ммоль/л (n = 81)	Значение p
Гипотрофия плода	1 (5,3)	1 (1,2)	0,34
Асфиксия в родах / в том числе летальная	3/1 (15,8/5,3)	2/1 (3,7/1,2)	0,04*
Перелом ключицы	2 (10,5)	0	0,03*
Врожденные пороки развития	1 (5,3)	2 (2,5)	0,47
Внутриутробная гипоксия	1 (5,3)	0	0,19
Кефалогематома	1 (5,3)	1 (1,2)	0,34
Синдром задержки роста плода	0	1 (1,2)	1,0
Полицитемия	0	1 (1,2)	1,0
Кожный геморрагический синдром	0	1 (1,2)	1,0
Макросомия	1 (5,3)	11 (13,6)	0,45

\* Статистическая значимость  $p < 0,05$

смертность составила 3% (2 случая тяжелой асфиксии в родах, 1 случай гибели одного плода из двойни в связи с малой массой – 320 г).

В группе ретроспективного исследования было проведено сравнение исходов беременности в зависимости от уровня глюкозы (табл. 2). У беременных с выявленной гипергликемией натощак суммарные неблагоприятные исходы беременности встречались чаще, чем у женщин с нормогликемией натощак (52,6 и 24,6% соответственно;  $p = 0,017$ ). При детальном сравнении исходов (табл. 3) статистически значимые различия получены по частоте асфиксии в родах (15,8% при ГСД против 3,7% у беременных без ГСД;  $p = 0,04$ ) и перелому ключицы (10,5% против 0%;  $p = 0,03$ ).

Макросомия плода (более 4000 г при рождении) была зарегистрирована у 12 беременных: у 1 (5,3%) женщины из 1-й группы и у 11 (13,6%) из

2-й группы ( $p = 0,45$ ). По данным литературы, макросомия встречается у 7,7% беременных с нормальным уровнем глюкозы крови и нормальным ИМТ. При наличии ожирения до беременности отмечается увеличение частоты макросомии до 12,7% [11]. В нашем исследовании макросомия выявлялась несколько чаще: у 13,6% беременных с нормальным уровнем глюкозы крови натощак ( $4,4 \pm 0,4$  ммоль/л) на сроке от 6 до 26 недель беременности (в среднем  $10,9 \pm 5,5$  недели). При этом только в одном наблюдении ИМТ на момент наступления беременности соответствовал ожирению 2-й степени ( $35,3$  кг/м<sup>2</sup>), в 2 случаях – избыточной массе тела ( $29,7$  кг/м<sup>2</sup> в обоих случаях), а у остальных 8 беременных – нормальной массе тела ( $24,2 \pm 4,9$  кг/м<sup>2</sup>). В среднем ИМТ у беременных с макросомией не отличался от такового у женщин с нормальным уровнем глюкозы ( $24,3 \pm 5,1$  и  $23,4 \pm 4,6$  кг/м<sup>2</sup> соответственно;

**Таблица 4.** Сравнительная характеристика беременных с гипергликемией натощак (соответствует гестационному сахарному диабету по диагностическим критериям 2012 г.) в группах ретроспективного и проспективного исследований

Группа	Возраст, годы	Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	Гликемия, ммоль/л	Срок обследования, недели гестации
Ретроспективное исследование (n = 19)	27,7 ± 5,8	25,6 ± 5,1	5,38 ± 0,3	14,4 ± 9,3
Проспективное исследование (n = 50)	29,9 ± 5,2	27,4 ± 6,6	5,5 ± 0,3	11,3 ± 6,1
Значение <i>p</i>	0,13	0,39	0,42	0,47

Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение (M ± SD)

$p=0,76$ ). Таким образом, повышенная частота макросомии в обследованной группе не объясняется ожирением. Во второй половине беременности у женщин с макросомией нет указаний на пероральный глюкозотолерантный тест или повторное исследование глюкозы крови натощак, поэтому невозможно исключить гипергликемию как причину развития макросомии.

Кроме ИМТ и ГСД на развитие макросомии может влиять избыточная прибавка массы тела во время беременности [12, 13]. У женщин с макросомией общая прибавка массы тела за время беременности была статистически значимо выше, чем у беременных без макросомии (14,9 ± 6 против 10,4 ± 4,6 кг;  $p=0,015$ ). При этом в 6 (50%) наблюдениях была патологическая общая прибавка массы тела – от 15 до 27 кг (в среднем 19,6 ± 3,5 кг).

#### Проспективное исследование

Скрининг, проведенный в 2015 г., выявил ГСД у 76 из 820 беременных (9,2%). Первичное обследование с определением уровня глюкозы крови было проведено на сроке гестации 10,2 ± 4,7 недели (минимум на 4-й, максимум на 31-й неделе). Средний уровень глюкозы венозной плазмы натощак при этом составлял 5,1 ± 0,6 ммоль/л.

По данным первичного обследования у 50 (65,8%) женщин был установлен диагноз ГСД на основании повышения уровня глюкозы венозной плазмы натощак от 5,1 до 6,9 ммоль/л (средний уровень – 5,5 ± 0,3 ммоль/л, обследование было проведено в среднем на сроке 11,3 ± 6,1 недели гестации). При этом частота гипергликемии натощак была значительно ниже, чем в группе ретроспективного исследования (6% против 19%). При сравнении беременных с гипергликемией натощак в группах ретроспективного и проспективного исследований не было выявлено различий по возрасту, ИМТ, среднему уровню глюкозы крови и сроку обследования (табл. 4).

В ходе проспективного исследования на втором этапе скрининга на сроке 20–30 недель

беременности выявлено 26 (34,2%) женщин с ГСД. При этом у 4 (5%) беременных ГСД диагностирован на основании гипергликемии натощак, и пероральный глюкозотолерантный тест этим женщинам не проводился. У 22 (29%) беременных тест был проведен полностью. По результатам перорального глюкозотолерантного теста установлено, что у 11 женщин отмечалось повышение гликемии натощак. Таким образом, в 15 наблюдениях из 26 диагноз был установлен на основании повторного исследования глюкозы венозной плазмы натощак, уровень которой был 5,1 ммоль/л и выше (в среднем 5,5 ± 0,3 ммоль/л), на сроке беременности от 20 до 29 недель (в среднем 25,2 ± 2,2 недели). У 11 беременных по результатам перорального глюкозотолерантного теста, выполненного на сроке 24–30 недель (в среднем 25,5 ± 1,8 недели), уровень глюкозы натощак был в пределах нормы – 4,4 ± 0,4 ммоль/л, а ГСД был установлен на основании исследования гликемии через 60 и 120 минут: у 4 беременных глюкоза была выше нормы через 60 минут после нагрузки, у 3 беременных – через 120 минут и у 4 – в обеих точках (табл. 5).

Таким образом, после внедрения критериев диагностики ГСД 2012 г. распространенность заболевания в первом полугодии 2015 г. в районе Московской области оценена в 9,2%. При этом в большинстве случаев (65 беременных, 85,5%) ГСД был диагностирован на основании гликемии натощак.

Всем женщинам с установленным диагнозом ГСД была назначена диетотерапия – ограничение употребления в пищу продуктов, содержащих легкоусвояемые углеводы, а также рекомендован ежедневный самоконтроль гликемии не менее 4 раз в сутки. Женщинам с исходно повышенной массой тела или ожирением было рекомендовано ограничить также употребление в пищу жирных продуктов. При недостижении на диетотерапии целевых показателей гликемии в течение 2 недель пациенткам была назначена инсулинотерапия.



**Таблица 5.** Результаты перорального глюкозотолерантного теста у 11 беременных с гестационным сахарным диабетом, диагностированным на основании результатов теста (данные проспективного исследования)

Время в ходе теста, мин	Результаты теста (n = 11), ммоль/л	Норма у беременных, ммоль/л
0	4,4 ± 0,4	< 5,1
60	10,3 ± 0,9	< 10
120	8,6 ± 1,7	< 8,5

Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение (M ± SD)

**Таблица 6.** Сравнение исходов беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом в зависимости от их комплаентности (данные проспективного исследования)

Группа	Срок родов, недели гестации	Преждевременные роды, n (%)	Кесарево сечение, n (%)	Масса тела новорожденного, кг	Макросомия, n (%)	Нежелательные исходы, n (%)
Комплаентные (n = 30)	39,7 ± 1,1	0	5 (16,6)	3,5 ± 0,34	2 (6,6)	15 (50)
Некомплаентные (n = 34)	38,2 ± 2,8	4 (11,4)	10 (29,4)	3,57 ± 0,6	11 (32,3)	26 (76,5)
Значение p	0,004*	0,05	0,23	0,29	0,011*	0,029*

\* Статистическая значимость < 0,05

Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение (M ± SD)

Из 76 беременных с ГСД показания к инсулинотерапии были в 10 (18%) случаях.

В проспективном исследовании исходы беременности были оценены у 64 беременных с ГСД. У большинства – 76,6% (49 женщин) – беременность завершилась естественными родами. Срок родов составил 38,9 ± 2,3 недели, что соответствует доношенному сроку беременности. Преждевременные роды отмечались в 4 (6,25%) наблюдениях, из них 1 случай перинатальной гибели плода. Частота родоразрешения путем операции кесарева сечения – 23,4%. Масса плода при рождении составляла в среднем 3,5 ± 0,5 кг. Частота родов крупным плодом (масса плода более 90-го перцентиля для гестационного срока) составила 20,3%, что выше, чем у женщин с нормальным уровнем глюкозы крови [11].

Было проведено сравнение исходов беременности в зависимости от комплаентности беременных с ГСД: группу комплаентных составили 30 (46,8%) женщин, которые проводили регулярный самоконтроль гликемии, соблюдали лечебные рекомендации, посещали эндокринолога; в группу некомплаентных вошли 34 (53,2%) женщины, которые не наблюдались эндокринологом и при телефонном контакте сообщили, что диету не соблюдали, самоконтроль гликемии не проводили (табл. 6). У женщин с низкой комплаентностью отмечалась повышенная частота преждевременных родов (11,4% против 0%; p = 0,05),

макросомии (32,3% против 6,6%; p = 0,01) и других нежелательных исходов (76,5% против 50%; p = 0,03). Высокая частота нежелательных исходов в обеих группах была обусловлена неонатальной желтухой (44 и 36,7% соответственно; p = 0,6), которая разрешилась самостоятельно, специфического лечения не требовалось.

## Выводы

1. Распространенность ГСД в районе Московской области при проспективном исследовании составила 9,2%. Ретроспективный анализ показал повышенную частоту гипергликемии натощак (19%).
2. У большинства беременных – 85,5% – ГСД диагностировался на основании глюкозы венозной плазмы натощак: в 65,8% случаев на ранних сроках гестации и в 19,7% при повторном исследовании на поздних сроках беременности. ГСД на основании результатов перорального глюкозотолерантного теста был диагностирован у 14,5% (гипергликемия через 1 час после нагрузки выявлена в 5,3% случаев, через 2 часа – в 3,9%, в двух точках – в 5,3%).
3. Лечение беременных с ГСД позволяет уменьшить частоту неблагоприятных исходов беременности: преждевременных родов с 11,4 до 0%, макросомии с 32,3 до 6,6%, других нежелательных исходов с 76,5 до 50%. ©



## Литература

- McIntyre HD, Colagiuri S, Roglic G, Hod M. Diagnosis of GDM: a suggested consensus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(2):194–205. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.04.022.
- Getahun D, Nath C, Ananth CV, Chavez MR, Smulian JC. Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(5):525.e1–5. doi: 10.1016/j.ajog.2007.11.017.
- Петрухин ВА, Бурумкулова ФФ, Титова ТВ, Головченко МА, Котов ЮБ. Распространенность гестационного сахарного диабета в Московской области: результаты скрининга. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2012;12(4):81–4.
- HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991–2002. doi: 10.1056/NEJMoa0707943.
- Moses RG, Morris GJ, Petocz P, San Gil F, Garg D. The impact of potential new diagnostic criteria on the prevalence of gestational diabetes mellitus in Australia. *Med J Aust.* 2011;194(7):338–40.
- Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, Lowe LP, Coustan DR, Hod M, Oats JJ, Persson B, Trimble ER; HAPO Study Cooperative Research Group. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care.* 2012;35(3):526–8. doi: 10.2337/dc11-1641.
- Wei Y, Yang H, Zhu W, Yang H, Li H, Yan J, Zhang C. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group criteria is suitable for gestational diabetes mellitus diagnosis: further evidence from China. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(20):3553–6. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20140898.
- Дедов ИИ, Краснопольский ВИ, Сухих ГТ. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». *Сахарный диабет.* 2012;(4): 4–10.
- Дерябина ЕГ. Данные о распространении гестационного сахарного диабета в Свердловской области: первый год по новым критериям диагностики. В: Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий: сборник тезисов VII Всероссийско-го диабетологического конгресса; Москва, 24–27 февраля 2015 г. М.; 2015. с. 275.
- Dubravka J, Marijana VL, Sandra B, Vuk V. Pre-analytical, analytical and post-analytical factors influencing specific tests for diagnosis and monitoring of DM – National network in quality assessment. 2002. Available from: [http://www.ifcc.org/ifcc-communications-publications-division-\(cpd\)/ifcc-publications/ejifcc-\(journal\)/e-journal-volumes/ejifcc-2002-vol-13/vol-13-n%C2%B0-5/pre-analytical-analytical-and-post-analytical-factors-influencing-specific-tests-for-diagnosis-a/](http://www.ifcc.org/ifcc-communications-publications-division-(cpd)/ifcc-publications/ejifcc-(journal)/e-journal-volumes/ejifcc-2002-vol-13/vol-13-n%C2%B0-5/pre-analytical-analytical-and-post-analytical-factors-influencing-specific-tests-for-diagnosis-a/).
- Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. The relative contribution of prepregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. *Diabetes Care.* 2013;36(1):56–62. doi: 10.2337/dc12-0741.
- Cho EH, Hur J, Lee KJ. Early gestational weight gain rate and adverse pregnancy outcomes in Korean women. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140376. doi: 10.1371/journal.pone.0140376.
- Godoy AC, Nascimento SL, Surita FG. A systematic review and meta-analysis of gestational weight gain recommendations and related outcomes in Brazil. *Clinics (Sao Paulo).* 2015;70(11):758–64. doi: 10.6061/clinics/2015(11)08.

## References

- McIntyre HD, Colagiuri S, Roglic G, Hod M. Diagnosis of GDM: a suggested consensus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(2):194–205. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.04.022.
- Getahun D, Nath C, Ananth CV, Chavez MR, Smulian JC. Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(5):525.e1–5. doi: 10.1016/j.ajog.2007.11.017.
- Petrukhin VA, Burumkulova FF, Titova TV, Golovchenko MA, Kотов ЮБ. Rasprostranennost' gestatsionnogo sakharnogo diabeta v Moskovskoy oblasti: rezul'taty skринinga [Prevalence of gestational diabetes in the Moscow Region: screening results]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa [Russian Bulletin of Obstetrician/Gynecologist].* 2012;12(4):81–4 (in Russian).
- HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991–2002. doi: 10.1056/NEJMoa0707943.
- Moses RG, Morris GJ, Petocz P, San Gil F, Garg D. The impact of potential new diagnostic criteria on the prevalence of gestational diabetes mellitus in Australia. *Med J Aust.* 2011;194(7): 338–40.
- Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, Lowe LP, Coustan DR, Hod M, Oats JJ, Persson B, Trimble ER; HAPO Study Cooperative Research Group. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care.* 2012;35(3):526–8. doi: 10.2337/dc11-1641.
- Wei Y, Yang H, Zhu W, Yang H, Li H, Yan J, Zhang C. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group criteria is suitable for gestational diabetes mellitus diagnosis: further evidence from China. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(20):3553–6. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20140898.
- Dedov II, Krasnopol'skiy VI, Sukhikh GT. Rossiyskiy natsional'nyy konsensus "Gestatsionnyy sakharnyy diabetes: diagnostika, lechenie, poslerodovoe nablyudeniye" [Russian National Consensus Statement on gestational diabetes: diagnostics, treatment and postnatal care]. *Sakharnyy diabetes [Diabetes mellitus].* 2012;(4):4–10 (in Russian).
- Deryabina EG. Dannye o rasprostranennosti gestatsionnogo sakharnogo diabeta v Sverdlovskoy oblasti: pervyy god po novym kriteriyam diagnostiki [Prevalence of gestational diabetes in the Sverdlovsk region: the first year of the new diagnostic criteria]. In: *Sakharnyy diabetes v XXI veke – vremya ob'edineniya usilii: sbornik tezisev VII Vserossiyskogo diabetesologicheskogo kongressa; Moskva, 24–27 fevralya 2015 goda [Diabetes mellitus in the XXI century: time to joint efforts. Abstracts of VII Russian Congress of Diabetology; Moscow, February 24–27, 2015].* Moscow, 2015. p. 275 (in Russian).
- Dubravka J, Marijana VL, Sandra B, Vuk V. Pre-analytical, analytical and post-analytical factors influencing specific tests for diagnosis and monitoring of DM – National network in quality assessment. 2002. Available from: [http://www.ifcc.org/ifcc-communications-publications-division-\(cpd\)/ifcc-publications/ejifcc-\(journal\)/e-journal-volumes/ejifcc-2002-vol-13/vol-13-n%C2%B0-5/pre-analytical-analytical-and-post-analytical-factors-influencing-specific-tests-for-diagnosis-a/](http://www.ifcc.org/ifcc-communications-publications-division-(cpd)/ifcc-publications/ejifcc-(journal)/e-journal-volumes/ejifcc-2002-vol-13/vol-13-n%C2%B0-5/pre-analytical-analytical-and-post-analytical-factors-influencing-specific-tests-for-diagnosis-a/).



11. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. The relative contribution of prepregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. *Diabetes Care*. 2013;36(1):56–62. doi: 10.2337/dc12-0741.
12. Cho EH, Hur J, Lee KJ. Early gestational weight gain rate and adverse pregnancy outcomes in Korean women. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140376. doi: 10.1371/journal.pone.0140376.
13. Godoy AC, Nascimento SL, Surita FG. A systematic review and meta-analysis of gestational weight gain recommendations and related outcomes in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70(11):758–64. doi: 10.6061/clinics/2015(11)08.

## Gestational diabetes mellitus (based on the results of a screening study in the Moscow Region)

Dreval' A.V.<sup>1</sup> • Shestakova T.P.<sup>1</sup> • Bunak I.V.<sup>1</sup>

**Background:** New diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus (GDM) are being currently implemented into clinical practice. GDM prevalence and pregnancy outcomes in women with GDM diagnosed according to the new criteria have not been studied in Russia. **Aim:** To evaluate prevalence of GDM and pregnancy outcomes in women with GDM based on the Russian consensus criteria 2012 ("Gestational diabetes mellitus: diagnosis, treatment and postpartum follow-up") in the population of the Moscow Region. **Materials and methods:** The study included 176 pregnant women living in the Moscow Region. We retrospectively analyzed 100 pregnant women (mean age  $\pm$  SD – 28.3  $\pm$  6 years) who delivered before 2013 with collection of data on blood glucose and gestational age of its measurement, body mass index (BMI) at conception and pregnancy outcomes. The prospective part of the study conducted from January to July 2015 included screening of 820 pregnant women helped to identify 76 cases of GDM (mean age  $\pm$  SD – 30.4  $\pm$  5.5 years); their follow-up included monitoring of glucose levels, gestational term, and pregnancy outcomes. **Results:** In the *retrospective part* of the study, 19 women (19%) were identified with their fasting glucose levels  $\geq$  5.1 mmol/L (5.39  $\pm$  0.29 mmol/L) at 14.4  $\pm$  9.3 weeks of gestation, that corresponds to diagnosis of GDM with 2012 criteria. The comparison of pregnant women with and without fasting hyperglycemia showed no difference in age and pre-pregnancy BMI values. Women with fasting hyperglycemia had high total rates of adverse pregnancy outcomes than those without (52.6% vs 24.6%, respectively,  $p < 0.017$ ), as well as higher rates of fetal asphyxia during delivery and clavicle fractures (15.8% vs 3.7%,  $p = 0.04$  and 10.5% vs 0%,  $p = 0.03$ ). In the *prospective part* of the study, 820 pregnant women were

screened for GDM, and it was found in 76 (9.2%) of them. Among those, in 50 (65.8%) the diagnosis of GDM was based on fasting glucose in venous plasma (5.5  $\pm$  0.3 mmol/L) at 11.3  $\pm$  6.1 weeks of gestation. Pregnant patients with fasting hyperglycemia in the retrospective and prospective parts of the study did not differ in their age, pre-pregnancy BMI, fasting glucose levels and terms of assessment; however, in the prospective study, the rate of fasting hyperglycemia was lower than in the retrospective (6% vs 19%). The second phase of the screening performed at 20 to 30 weeks of gestation helped to identify 26 women (34.2%) with GDM: in 15 of them (19.7%) the diagnosis was based on repeatedly high fasting glucose (5.5  $\pm$  0.3 mmol/L) and in 11 (14.5%), on the results of the oral glucose tolerance test. To all pregnant women with GDM, diet and blood glucose self-monitoring were recommended. Pregnancy outcomes were assessed in 64 GDM patients, with their comparison in compliant patients ( $n = 30$ ) vs non-compliant ( $n = 34$ ). Patients with poor compliance had higher rates of preterm delivery (11.4% vs 0%,  $p = 0.05$ ), macrosomia (32.3% vs 6.6%,  $p = 0.01$ ) and other adverse outcomes (76.5% vs 50%,  $p = 0.03$ ) than those with good compliance. **Conclusion:** The prevalence of GDM in a district of the Moscow Region in the prospective study was 9.2%. The retrospective analysis showed an overestimated rate of fasting hyperglycemia (19%). In the majority of GDM patients, the diagnosis was based on an increased fasting glucose level in venous plasma (85.5%). Treatment of GDM patients helps to reduce adverse pregnancy outcomes.

**Key words:** pregnancy, gestational diabetes mellitus, adverse pregnancy outcomes

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-406-413

**Dreval' Aleksandr V.** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapeutic Endocrinology; Chief of Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

**Shestakova Tatiana P.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 74 92.  
E-mail: t240169@yandex.ru

**Bunak Irina V.** – MD, Postgraduate Student, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



# Изучение ассоциации полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* с риском развития сахарного диабета 2-го типа

Сорокина Е.Ю.<sup>1</sup> • Погожева А.В.<sup>1</sup> • Пескова Е.В.<sup>1</sup> • Макурина О.Н.<sup>1</sup> • Батурин А.К.<sup>1</sup>

**Сорокина Елена Юрьевна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний<sup>1</sup>

**Погожева Алла Владимировна** – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний<sup>1</sup>

✉ 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 698 53 80. E-mail: allapogozheva@yandex.ru

**Пескова Елена Васильевна** – мл. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний<sup>1</sup>

**Макурина Ольга Николаевна** – мл. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний<sup>1</sup>

**Батурин Александр Константинович** – д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний<sup>1</sup>

**Актуальность.** Сахарный диабет (СД) 2-го типа составляет 90–95% всех случаев СД, как правило, развивается у людей старше 40 лет, страдающих ожирением, отличается высокой распространенностью, заболеваемостью и смертностью от осложнений, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы. Риск развития СД 2-го типа определяется совместным действием генетических и средовых факторов. Идентифицированы гены, ассоциированные с СД 2-го типа, к ним относится ген АТФ-зависимого калиевого канала (*KCNJ11*), распространенность полиморфизма которого имеет региональные особенности. **Цель** – изучение ассоциации полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* с риском развития СД 2-го типа у жителей Московского региона. **Материал и методы.** Обследованы 1050 человек, из них 311 мужчин и 739 женщин. СД 2-го типа имели 139 человек (17 мужчин и 122 женщины). Генотипирование полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* проводили с применением аллель-специфичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени и использованием TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам дезоксирибонуклеиновой кислоты. **Результаты.** Анализ частоты встречаемости полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* показал, что 14,2% обследованных имели генотип ТТ, 44,8% – генотип СТ, 41,1% – нормальный (дикий)

генотип СС. Распространенность мутантного аллеля Т составляла 36,6%, аллеля С – 63,4%. Частота встречаемости мутантного аллеля Т статистически значимо не отличалась у обследованных с ожирением (индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) от обследованных с индексом массы тела  $< 30$  кг/м<sup>2</sup> (38,8% против 35,7%), отношение шансов (ОШ) 1,14, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,907–1,439;  $p=0,26$ . Вместе с тем величина энерготрат в покое, рассчитанная на 1 кг мышечной массы тела, была достоверно ниже у мужчин, имеющих полиморфизм *rs5219* гена *KCNJ11*, как при гомо-, так и при гетерозиготном типе. Частота встречаемости аллеля Т и генотипа ТТ у пациентов с СД 2-го типа была выше, чем в группе сравнения. Выявлена ассоциация генотипа ТТ с риском развития СД 2-го типа (ОШ 2,35, 95% ДИ 1,018–5,43;  $p=0,04$ ). **Заключение.** У жителей Московского региона полиморфизм *rs5219* гена *KCNJ11* (аллель риска Т) вносит свой вклад (наиболее выраженный и статистически значимый при гомозиготном носительстве аллеля Т) в риск развития СД 2-го типа.

**Ключевые слова:** ожирение, сахарный диабет 2-го типа, гипергликемия, полиморфизм *rs5219* гена *KCNJ11*

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-414-421

<sup>1</sup> ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14, Российская Федерация



**О**жирение и сахарный диабет (СД) 2-го типа представляют собой серьезную угрозу для жизни и здоровья населения во всем мире. По данным Международной группы по изучению ожирения (International Obesity Task Force – IOTF), около одного миллиарда взрослых имеют избыточную массу тела, а 475 миллионов из них страдают ожирением [1, 2].

На долю СД 2-го типа приходится 90–95% всех случаев СД. Заболевание развивается, как правило, у людей старше 40 лет, страдающих ожирением. СД 2-го типа характеризуется хронической гипергликемией, вызванной сочетанием инсулинорезистентности с недостаточной компенсаторной секрецией инсулина, и отличается высокой распространенностью, заболеваемостью и смертностью от осложнений, в первую очередь сердечно-сосудистых. Риск его развития определяется совместным действием генетических и средовых факторов. Резкое увеличение заболеваемости СД 2-го типа, наблюдаемое на протяжении последних десятилетий, связывают с изменением характера питания и физической активности. При этом данные внешние факторы могут реализоваться преимущественно на фоне генетических [3–5].

Идентифицированы гены, ассоциированные с ожирением и СД 2-го типа [6–10]. В частности, известно, что секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы регулирует аденозинтрифосфат(АТФ)-зависимый калиевый канал посредством влияния на метаболизм глюкозы на уровне мембран клеток. Ген АТФ-зависимого калиевого канала подсемейства J, член 11, официальный символ *KCNJ11*, кодирует синтез белка Kir6.2, являющегося одной из двух субъединиц, которые образуют этот канал. При гипергликемии и высокой концентрации АТФ внутри  $\beta$ -клеток канал закрыт, и калий не выходит из клетки. За счет этого создается мембранный потенциал, способствующий открытию кальцийзависимых каналов, и ионы кальция (необходимые для секреции гранул, содержащих инсулин) проникают в клетку [11].

Именно поэтому мутации в гене *KCNJ11* могут привести к изменениям в структуре белка Kir6.2 и нарушениям функционирования канала. Наиболее изучен полиморфный маркер этого гена *rs5219*, в котором происходит замена цитозина на тимин в позиции 67, приводящая к замене глутаминовой кислоты в позиции 23 аминокислотной последовательности белка на лизин [12–15]. Была показана ассоциация этого полиморфизма с риском развития СД 2-го типа у европейцев

и американцев европейского происхождения [16, 17]. Вместе с тем во Франции и Швейцарии статистически значимой ассоциации с СД 2-го типа выявлено не было [18].

В японской популяции продемонстрирована более выраженная ассоциация этого полиморфизма с риском развития СД 2-го типа, чем в европейских странах [19]. Другими авторами в исследовании по типу «случай – контроль» показано наличие связи полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* с риском развития СД 2-го типа у жителей арабских государств. У жителей Японии и Южной Кореи обнаружена связь также и с риском развития артериальной гипертензии [20–23].

В эпидемиологических исследованиях установлено, что полиморфизм *rs5219* гена *KCNJ11* – один из наиболее значимых факторов для развития СД 2-го типа в китайской популяции [24–26]. Однако в других работах это не подтверждено [27]. Результаты популяционных исследований, проведенных в Гонконге, выявили статистически значимую ассоциацию полиморфизма *rs5219* с повышенным содержанием глюкозы в крови и преддиабетическим состоянием, но не выявили связи с риском развития СД 2-го типа [28].

В целом ряде исследований, в том числе в мексиканских популяциях, а также у жителей Северной Индии и Ганы статистически значимой связи с риском развития СД 2-го типа обнаружено не было [29–31]. Но в индоевропейской этнической группе связь полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* с этой патологией оказалась статистически достоверной [32].

Целью настоящего исследования было изучение ассоциации полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* с риском развития СД 2-го типа у жителей Московского региона.

## Материал и методы

Всего были обследованы 1050 взрослых человек европеоидной расы в возрасте от 25 до 65 лет, проживающих в Москве и Московской области, в том числе 311 мужчин и 739 женщин. Среди всех пациентов 64% имели индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup>. При этом 139 человек (17 мужчин и 122 женщины, средний возраст 57,1 ± 0,45 года) страдали СД 2-го типа (диагноз верифицирован в медицинских организациях по месту жительства). Из них 3,6% имели избыточную массу тела, а 96,4% – абдоминальное ожирение разной степени тяжести. Средний уровень глюкозы в сыворотке крови пациентов с СД 2-го типа составлял 7,9 ± 0,23 ммоль/л, содержание гликированного гемоглобина – 7,04 ± 0,26%.

**Таблица 1.** Распределение генотипов и частота аллелей полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* с расчетом отношения шансов для аллеля Т у обследуемых в зависимости от величины индекса массы тела

Группа обследованных	Распределение генотипов, %			Частота аллелей, %		ОШ (95% ДИ), аллель риска Т	Значение <i>p</i>
	СС	СТ	ТТ	С	Т		
Все обследованные (n = 1050)	41	44,8	14,2	63,4	36,6		
ИМТ < 30 кг/м <sup>2</sup>	40,5	47,7	11,8	64,3	35,7	1,14 (0,907–1,439)	0,26
ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup>	38	46,5	15,5	61,4	38,8		
Мужчины (n = 311)	37,6	48,9	13,5	62,1	37,9		
ИМТ < 30 кг/м <sup>2</sup>	37,4	50,6	12	62,6	37,4	1,04 (0,619–1,73)	0,89
ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup>	39,5	44,7	15,8	61,8	38,2		
Женщины (n = 739)	42,3	43,6	14,5	63,9	36,1		
ИМТ < 30 кг/м <sup>2</sup>	42,6	45,8	11,6	65,5	34,5	1,2 (0,92–1,581)	0,17
ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup>	37,6	46,9	15,5	61,1	38,9		

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела

Для оценки ассоциации изучаемого генетического полиморфизма с ожирением и СД 2-го типа из всех обследованных были сформированы группы для проведения анализа по типу «случай – контроль». Оценку ассоциации с ожирением изучали у 672 человек с ИМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup> (случай) и 378 человек с ИМТ < 30 кг/м<sup>2</sup> (контроль), связь с СД 2-го типа – у 139 человек, страдающих СД 2-го типа, группа сравнения (контроль) составила 140 человек.

Обследование пациентов проводили согласно разработанной в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» программе «Нутритест-ИП 3» (РАМН).

Биохимические показатели, характеризующие состояние липидного, белкового и углеводного обменов, определяли с использованием анализатора ABX PENTRA 400 (HORIBA ABX SAS, Франция) в автоматическом режиме. Определение состава тела (содержания воды, абсолютной и относительной массы мышечной и жировой ткани) проводили при помощи программного обеспечения Looking'Body анализатора InBody 720 (Biospace, Южная Корея). Исследование энерготрат в состоянии покоя осуществляли методом непрямой калориметрии с использованием портативного метабографа VO2000 (MedGraphics, США).

При идентификации генетического полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из крови

стандартным методом с использованием многокомпонентного лизирующего раствора, разрушающего комплекс ДНК с белком, и с последующей сорбцией на магнитные частицы, покрытые силикагелем, с использованием набора реагентов «РеалБест ДНК-экстракция 3» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия).

Выделение ДНК осуществляли на автоматической станции epMotion 5075 (Eppendorf, Германия). Генотипирование проводили путем аллель-специфичной амплификации (амплификатор CFX96 Real Time System, компания BIO-RAD, США) с детекцией результатов в режиме реального времени и использованием TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК [17].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием системы PASW Statistics 20. Тесты на соблюдение равновесия Харди – Вайнберга и выявление ассоциаций методом Пирсона ( $\chi^2$ ) выполняли с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия). Рассчитывали отношения шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ).

### Результаты и обсуждение

Данные исследования полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* показали, что 14,2% обследованных имели генотип ТТ, 44,8% – генотип СТ, 41% – генотип СС.

**Таблица 2.** Антропометрические и метаболические показатели пациентов в зависимости от генотипа полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11*

Показатель	Генотип		
	СС	СТ	ТТ
<b>Все обследованные</b>			
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,8±0,44	28,3±0,37	28,2±0,59
жировая масса, %	32,7±0,94	34,2±0,81	34,1±1,25
площадь висцерального жира, см <sup>2</sup>	91,8±2,04	97,6±2,31	93,4±3,12
энерготраты в покое, ккал	1527,4±35,9	1444,4±28,8	1757,5±41,3
энерготраты в покое, ккал/кг массы скелетной мускулатуры	57,1±1,98	48,4±2,61*	58,4±1,35
<b>Мужчины</b>			
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,4±0,47	25,5±0,58	24,3±0,75
жировая масса, %	29,7±1,03	30,5±0,39	30,5±3,13
площадь висцерального жира, см <sup>2</sup>	86,2±3,07	89,1±3,21	82,2±4,35
энерготраты в покое, ккал	1923,2±65,7	1976,6±68,2	1870,0±53,5
энерготраты в покое, ккал/кг массы скелетной мускулатуры	69,9±1,93	52,8±1,7**	46,8±1,82**
<b>Женщины</b>			
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,6±0,52	29,3±0,46	29,0±0,73
жировая масса, %	33,7±0,63	35,5±0,73	35,4±1,21
площадь висцерального жира, см <sup>2</sup>	93,7±2,15	100,7±2,96	97,2±4,23
энерготраты в покое, ккал	1394,2±37,2	1249,5±49,3	1720,6±40,3
энерготраты в покое, ккал/кг массы скелетной мускулатуры	52,8±4,02	46,8±3,22	63,0±4,46

ИМТ – индекс массы тела

Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение

Достоверность отличий от показателя группы обследуемых с диким генотипом СС: \*p &lt; 0,01; \*\*p &lt; 0,00

Частота встречаемости аллеля Т составляла 36,6%, аллеля С – 63,4% (табл. 1). Гендерных различий по величине этих показателей выявлено не было (ОШ 0,92, 95% ДИ 0,76–1,12, p = 0,41).

Частота встречаемости аллеля Т соответствовала величине этого показателя в европейских (37–52%) [8, 12, 20] и арабских популяциях (29–32%) [21], а также у жителей Японии, Индии, Китая (34–40%) [15, 16, 19]. При этом частота встречаемости аллеля Т статистически значимо не различалась у обследованных с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup>) и у людей с ИМТ < 30 кг/м<sup>2</sup>: ОШ 1,14, 95% ДИ 0,907–1,439, p = 0,26. При анализе результатов исследования у мужчин и женщин также не было получено статистически значимой разницы по этому показателю в зависимости от ИМТ (ОШ 1,04, 95% ДИ 0,619–1,73, p = 0,89

и ОШ 1,2, 95% ДИ 0,92–1,581, p = 0,17 соответственно).

Анализ данных антропометрических исследований свидетельствовал об отсутствии статистически значимых отличий между носителями различных генотипов полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* по ассоциации с величиной ИМТ и жировой массы не только в обследуемой группе в целом, но и отдельно у мужчин и женщин (табл. 2).

Результаты исследования состояния энергетического обмена у обследованных пациентов показали: величина энерготрат в покое, рассчитанная на 1 кг массы скелетной мускулатуры, была достоверно ниже у мужчин, имеющих генотип ТТ полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11*, как при гомо-, так и при гетерозиготном типе, а также в целом по группе у людей с генотипом СТ.

**Таблица 3.** Распределение генотипов и частота аллелей полиморфизма *rs5219* с расчетом отношения шансов для аллеля Т и генотипов ТТ и СС у обследуемых с сахарным диабетом 2-го типа (n = 139) в сравнении с контролем (n = 140)

Группа обследованных	Распределение генотипов, %			Частота аллелей, %		ОШ (95% ДИ), аллель риска Т p=0,12	ОШ (95% ДИ), отношение генотипов ТТ и СС
	СС	СТ	ТТ	С	Т		
<b>Все обследованные</b>							
группа сравнения	35,3	54	10,7	62,2	37,8	1,37 (0,917–2,045) p=0,12	2,35* (1,018–5,435) p=0,04
пациенты с СД 2-го типа	32,9	43,4	23,7	54,6	45,4		
<b>Мужчины</b>							
группа сравнения	40,4	50	9,6	65,4	34,6	1,51 (0,548–4,164) p=0,42	2,1 (0,157–28,02) p=0,56
пациенты с СД 2-го типа	22,2	66,7	11,1	54,6	45,4		
<b>Женщины</b>							
группа сравнения	32,2	56,3	11,5	60,4	39,6	1,27 (0,806–2,006) p=0,3	2,07 (0,795–5,38) p=0,13
пациенты с СД 2-го типа	34,3	40,3	25,4	55,6	44,4		

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, СД – сахарный диабет

\* Ассоциация генотипа ТТ с СД 2-го типа статистически значима, p = 0,04

Что касается результатов биохимических исследований, у обследованных пациентов с различными генотипами полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* не было каких-либо статистически значимых различий по параметру содержания в сыворотке крови показателей метаболизма (уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности и липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы, мочевиной кислоты).

Как видно из табл. 3, частота встречаемости аллеля Т у пациентов с СД 2-го типа была выше, чем в группе сравнения, на 7,6%, однако это увеличение не было статистически значимым. Не наблюдалось также существенной разницы по частоте встречаемости аллеля Т (45,4 и 44,4% соответственно) между мужчинами и женщинами с этим заболеванием, но ОШ для аллеля Т было выше у мужчин.

Вместе с тем генотип ТТ у пациентов с СД 2-го типа выявлялся на 13% чаще, чем в группе сравнения, и соотношение шансов для генотипов ТТ относительно генотипа СС было статистически значимым (ОШ 2,35, 95% ДИ 1,018–5,43, p = 0,04).

## Заключение

Результаты исследования полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* у жителей Московского региона продемонстрировали частоту встречаемости

аллеля Т, равную 36,6%, что соответствует величине этого показателя в европейских (37–52%) [8, 12, 20] и арабских популяциях (29–32%) [21], а также у жителей Японии, Индии, Китая (34–40%) [15, 16, 19]. При этом у пациентов с СД 2-го типа генотип ТТ полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11* выявлялся на 13% чаще, чем в группе сравнения, и соотношение шансов для генотипов ТТ относительно генотипа СС было статистически значимым (ОШ 2,35, 95% ДИ 1,018–5,43, p = 0,04).

Ассоциации полиморфизма этого гена с ожирением в наших исследованиях отмечено не было, как и не обнаружено различий в содержании в сыворотке крови показателей метаболизма (уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов, глюкозы, мочевиной кислоты) в зависимости от генотипа полиморфизма *rs5219* гена *KCNJ11*. В случае концентрации глюкозы в сыворотке крови отсутствие этой зависимости, возможно, было связано с приемом больными СД 2-го типа лекарственной сахароснижающей терапии.

Таким образом, полученные данные (на примере Московского региона) свидетельствуют о том, что генетический вариант *rs5219* гена *KCNJ11* (аллель риска Т) вносит свой вклад (наиболее выраженный и статистически значимый при гомозиготном носительстве аллеля Т) в формирование риска СД 2-го типа у жителей Российской Федерации. ☺



## Литература

- International Obesity Task Force. Obesity the global epidemic [Internet]. Available from: <http://www.iaso.org/iotf/obesity/obesitytheglobalepidemic>.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4–14. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.007.
- McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med*. 2010;363(24):2339–50. doi: 10.1056/NEJMr0906948.
- Vimalaswaran KS, Loos RJ. Progress in the genetics of common obesity and type 2 diabetes. *Expert Rev Mol Med*. 2010;12:e7. doi: 10.1017/S1462399410001389.
- Wang CP, Chung FM, Shin SJ, Lee YJ. Congenital and environmental factors associated with adipocyte dysregulation as defects of insulin resistance. *Rev Diabet Stud*. 2007;4(2):77–84. doi: 10.1900/RDS.2007.4.77.
- Батури́н А.К., Погожева А.В., Сорокина Е.Ю., Макурина О.Н., Тутельян В.А. Изучение полиморфизма rs9939609 гена FTO у лиц с избыточной массой тела и ожирением. *Вопросы питания*. 2011;80(3):13–7.
- Батури́н А.К., Погожева А.В., Сорокина Е.Ю., Макурина О.Н., Тутельян В.А. Изучение Trp64Arg полиморфизма гена β3-адренорецепторов у лиц с избыточной массой тела и ожирением. *Вопросы питания*. 2012;81(2):23–7.
- Батури́н А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Тутельян В.А. Генетические подходы к персонализации питания. *Вопросы питания*. 2012;81(6):4–11.
- Батури́н А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Пескова Е.В., Макурина О.Н., Тутельян В.А. Региональные особенности полиморфизма генов, ассоциированных с ожирением (rs9939609 гена FTO и Trp64Arg гена ADRB3), у населения России. *Вопросы питания*. 2014;83(2):35–41.
- Насибулина Э.С., Борисова А.В., Ахметов И.И. Изучение ассоциации полиморфизма Ala54Thr гена FABP2 с риском развития ожирения, жировой массой тела и физической активностью. *Вопросы питания*. 2013;82(5):23–8.
- Bennett K, James C, Hussain K. Pancreatic β-cell KATP channels: Hypoglycaemia and hyperglycaemia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(3):157–63. doi: 10.1007/s11154-010-9144-2.
- Mao H, Li Q, Gao S. Meta-analysis of the relationship between common type 2 diabetes risk gene variants with gestational diabetes mellitus. *PLoS One*. 2012;7(9):e45882. doi: 10.1371/journal.pone.0045882.
- Ali O. Genetics of type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2013;4(4):114–23. doi: 10.4239/wjd.v4.i4.114.
- Qiu L, Na R, Xu R, Wang S, Sheng H, Wu W, Qu Y. Quantitative assessment of the effect of KCNJ11 gene polymorphism on the risk of type 2 diabetes. *PLoS One*. 2014;9(4):e93961. doi: 10.1371/journal.pone.0093961.
- Qin LJ, Lv Y, Huang QY. Meta-analysis of association of common variants in the KCNJ11-ABCC8 region with type 2 diabetes. *Genet Mol Res*. 2013;12(3):2990–3002. doi: 10.4238/2013.August.20.1.
- Cejková P, Novota P, Cerná M, Kolostová K, Nováková D, Kucera P, Novák J, Anđel M, Weber P, Zdráský E. KCNJ11 E23K polymorphism and diabetes mellitus with adult onset in Czech patients. *Folia Biol (Praha)*. 2007;53(5):173–5.
- Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, Berglund G, Altshuler D, Nilsson P, Groop L. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2220–32. doi: 10.1056/NEJMoa0801869.
- Cauchi S, Nead KT, Choquet H, Horber F, Potoczna N, Balkau B, Marre M, Charpentier G, Froguel P, Meyre D. The genetic susceptibility to type 2 diabetes may be modulated by obesity status: implications for association studies. *BMC Med Genet*. 2008;9:45. doi: 10.1186/1471-2350-9-45.
- Takeuchi F, Serizawa M, Yamamoto K, Fujisawa T, Nakashima E, Ohnaka K, Ikegami H, Sugiyama T, Katsuya T, Miyagishi M, Nakashima N, Nawata H, Nakamura J, Kono S, Takayanagi R, Kato N. Confirmation of multiple risk loci and genetic impacts by a genome-wide association study of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*. 2009;58(7):1690–9. doi: 10.2337/db08-1494.
- Alsmadi O, Al-Rubeaan K, Wakil SM, Imtiaz F, Mohamed G, Al-Saud H, Al-Saud NA, Aldaghri N, Mohammad S, Meyer BF. Genetic study of Saudi diabetes (GSSD): significant association of the KCNJ11 E23K polymorphism with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(2):137–40. doi: 10.1002/dmrr.777.
- Ezzidi I, Mtraoui N, Cauchi S, Vaillant E, Dechaume A, Chaieb M, Kacem M, Almawi WY, Froguel P, Mahjoub T, Vaxillaire M. Contribution of type 2 diabetes associated loci in the Arabic population from Tunisia: a case-control study. *BMC Med Genet*. 2009;10:33. doi: 10.1186/1471-2350-10-33.
- Koo BK, Cho YM, Park BL, Cheong HS, Shin HD, Jang HC, Kim SY, Lee HK, Park KS. Polymorphisms of KCNJ11 (Kir6.2 gene) are associated with Type 2 diabetes and hypertension in the Korean population. *Diabet Med*. 2007;24(2):178–86. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.02050.x.
- Sakamoto Y, Inoue H, Keshavarz P, Miyawaki K, Yamaguchi Y, Moritani M, Kunika K, Nakamura N, Yoshikawa T, Yasui N, Shiota H, Tanahashi T, Itakura M. SNPs in the KCNJ11-ABCC8 gene locus are associated with type 2 diabetes and blood pressure levels in the Japanese population. *J Hum Genet*. 2007;52(10):781–93. doi: 10.1007/s10038-007-0190-x.
- Hu C, Zhang R, Wang C, Wang J, Ma X, Lu J, Qin W, Hou X, Wang C, Bao Y, Xiang K, Jia W. PPARG, KCNJ11, CDKAL1, CDKN2A-CDKN2B, IDE-KIF11-HHEX, IGF2BP2 and SLC30A8 are associated with type 2 diabetes in a Chinese population. *PLoS One*. 2009;4(10):e7643. doi: 10.1371/journal.pone.0007643.
- Wang F, Han XY, Ren Q, Zhang XY, Han LC, Luo YY, Zhou XH, Ji LN. Effect of genetic variants in KCNJ11, ABCC8, PPARG and HNF4A loci on the susceptibility of type 2 diabetes in Chinese Han population. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(20):2477–82.
- Zhou D, Zhang D, Liu Y, Zhao T, Chen Z, Liu Z, Yu L, Zhang Z, Xu H, He L. The E23K variation in the KCNJ11 gene is associated with type 2 diabetes in Chinese and East Asian population. *J Hum Genet*. 2009;54(7):433–5. doi: 10.1038/jhg.2009.54.
- Wen J, Rönn T, Olsson A, Yang Z, Lu B, Du Y, Groop L, Ling C, Hu R. Investigation of type 2 diabetes risk alleles support CDKN2A/B, CDKAL1, and TCF7L2 as susceptibility genes in a Han Chinese cohort. *PLoS One*. 2010;5(2):e9153. doi: 10.1371/journal.pone.0009153.
- Cheung CY, Tso AW, Cheung BM, Xu A, Fong CH, Ong KL, Law LS, Wat NM, Janus ED, Sham PC, Lam KS. The KCNJ11 E23K polymorphism and progression of glycaemia in Southern Chinese: a long-term prospective study. *PLoS One*. 2011;6(12):e28598. doi: 10.1371/journal.pone.0028598.
- Danquah I, Othmer T, Frank LK, Bedu-Ado G, Schulze MB, Mockenhaupt FP. The TCF7L2 rs7903146 (T) allele is associated with type 2 diabetes in urban Ghana: a hospital-based case-control study. *BMC Med Genet*. 2013;14:96. doi: 10.1186/1471-2350-14-96.
- Gamboa-Meléndez MA, Huerta-Chagoya A, Moreno-Macías H, Vázquez-Cárdenas P, Ordóñez-Sánchez ML, Rodríguez-Guillén R, Riba L, Rodríguez-Torres M, Guerra-García MT, Guillén-Pineda LE, Choudhry S, Del Bosque-Plata L, Canizales-Quinteros S, Pérez-Ortiz G, Escobedo-Aguirre F, Parra A, Lerman-Garber I, Aguilar-Salinas CA, Tusié-Luna MT. Contribution of common genetic variation to the risk of type 2 diabetes in the Mexican Mestizo population. *Diabetes*. 2012;61(12):3314–21. doi: 10.2337/db11-0550.



31. Gupta V, Khadgawat R, Ng HK, Kumar S, Aggarwal A, Rao VR, Sachdeva MP. A validation study of type 2 diabetes-related variants of the TCF7L2, HHEX, KCNJ11, and ADIPOQ genes in one endogamous ethnic group of north India. *Ann Hum Genet.* 2010;74(4):361–8. doi: 10.1111/j.1469-1809.2010.00580.x.

32. Chauhan G, Spurgeon CJ, Tabassum R, Bhaskar S, Kulkarni SR, Mahajan A, Chavali S, Kumar MV, Prakash S, Dwivedi OP, Ghosh S, Yajnik CS, Tandon N, Bharadwaj D, Chandak GR. Impact of common variants of PPARG, KCNJ11, TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKN2A, IGF2BP2, and CDKAL1 on the risk of type 2 diabetes in 5,164 Indians. *Diabetes.* 2010;59(8):2068–74. doi: 10.2337/db09-1386.

Kato N. Confirmation of multiple risk loci and genetic impacts by a genome-wide association study of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes.* 2009;58(7):1690–9. doi: 10.2337/db08-1494.

## References

1. International Obesity Task Force. Obesity the global epidemic [Internet]. Available from: <http://www.iaso.org/iotf/obesity/obesitytheglobalepidemic>.
2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):4–14. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.007.
3. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med.* 2010;363(24):2339–50. doi: 10.1056/NEJMra0906948.
4. Vimalaswaran KS, Loos RJ. Progress in the genetics of common obesity and type 2 diabetes. *Expert Rev Mol Med.* 2010;12:e7. doi: 10.1017/S1462399410001389.
5. Wang CP, Chung FM, Shin SJ, Lee YJ. Congenital and environmental factors associated with adipocyte dysregulation as defects of insulin resistance. *Rev Diabet Stud.* 2007;4(2):77–84. doi: 10.1900/RDS.2007.4.77.
6. Baturin AK, Pogozheva AV, Sorokina EYu, Makurina ON, Tutel'yan VA. Izuchenie polimorfizma rs9939609 gena FTO u lits s izbytochnoy massoy tela i ozhireniem [The study of polymorphism rs9939609 FTO gene in patients with overweight and obesity]. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*. 2011;80(3):13–7 (in Russian).
7. Baturin AK, Pogozheva AV, Sorokina EYu, Makurina ON, Tutel'yan VA. Izuchenie Trp64Arg polimorfizma gena  $\beta$ 3-adrenoretseptorov u lits s izbytochnoy massoy tela i ozhireniem [The Trp64Arg polymorphism of beta3-adrenoreceptor gene study in persons with overweight and obesity]. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*. 2012;81(2):23–7 (in Russian).
8. Baturin AK, Sorokina EYu, Pogozheva AV, Tutel'yan VA. Geneticheskie podkhody k personalizatsii pitaniya [Genetic approaches to nutrition personalization]. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*. 2012;81(6):4–11 (in Russian).
9. Baturin AK, Sorokina EYu, Pogozheva AV, Peskova EV, Makurina ON, Tutel'yan VA. Regional'nye osobennosti polimorfizma genov, assotsirovannykh s ozhireniem (rs9939609 gena FTO i Trp64Arg gena ADRB3), u nasele-niya Rossii [Regional features of obesity-associated gene polymorphism (rs9939609 FTO gene and gene Trp64Arg ADRB3) in Russian population]. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*. 2014;83(2):35–41 (in Russian).
10. Nasibulina ES, Borisova AV, Akhmetov II. Izuchenie assotsiatsii polimorfizma Ala54Thr gena FABP2 s riskom razvitiya ozhireniya, zhirovoy massoy tela i fizicheskoy aktivnost'y [Study on association of FABP2 gene Ala54Thr polymorphism with risk of obesity, body fat mass and physical activity]. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*. 2013;82(5):23–8 (in Russian).
11. Bennett K, James C, Hussain K. Pancreatic  $\beta$ -cell KATP channels: Hypoglycaemia and hyperglycaemia. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11(3):157–63. doi: 10.1007/s11154-010-9144-2.
12. Mao H, Li Q, Gao S. Meta-analysis of the relationship between common type 2 diabetes risk gene variants with gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2012;7(9):e45882. doi: 10.1371/journal.pone.0045882.
13. Ali O. Genetics of type 2 diabetes. *World J Diabetes.* 2013;4(4):114–23. doi: 10.4239/wjcd.v4.i4.114.
14. Qiu L, Na R, Xu R, Wang S, Sheng H, Wu W, Qu Y. Quantitative assessment of the effect of KCNJ11 gene polymorphism on the risk of type 2 diabetes. *PLoS One.* 2014;9(4):e93961. doi: 10.1371/journal.pone.0093961.
15. Qin LJ, Lv Y, Huang QY. Meta-analysis of association of common variants in the KCNJ11-ABCC8 region with type 2 diabetes. *Genet Mol Res.* 2013;12(3):2990–3002. doi: 10.4238/2013.August.20.1.
16. Cejková P, Novota P, Cerná M, Kolostová K, Nováková D, Kucera P, Novák J, Andel M, Weber P, Zdráský E. KCNJ11 E23K polymorphism and diabetes mellitus with adult onset in Czech patients. *Folia Biol (Praha).* 2007;53(5):173–5.
17. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, Berglund G, Altschuler D, Nilsson P, Groop L. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2220–32. doi: 10.1056/NEJMoa0801869.
18. Cauchi S, Nead KT, Choquet H, Horber F, Potoczna N, Balkau B, Marre M, Charpentier G, Froguel P, Meyre D. The genetic susceptibility to type 2 diabetes may be modulated by obesity status: implications for association studies. *BMC Med Genet.* 2008;9:45. doi: 10.1186/1471-2350-9-45.
19. Takeuchi F, Serizawa M, Yamamoto K, Fujisawa T, Nakashima E, Ohnaka K, Ikegami H, Sugiyama T, Katsuya T, Miyagishi M, Nakashima N, Nawata H, Nakamura J, Kono S, Takayanagi R, Kato N. Confirmation of multiple risk loci and genetic impacts by a genome-wide association study of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes.* 2009;58(7):1690–9. doi: 10.2337/db08-1494.
20. Alsmadi O, Al-Rubeaan K, Wakil SM, Imtiaz F, Mohamed G, Al-Saud H, Al-Saud NA, Al-daghri N, Mohammad S, Meyer BF. Genetic study of Saudi diabetes (GSSD): significant association of the KCNJ11 E23K polymorphism with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(2):137–40. doi: 10.1002/dmrr.777.
21. Ezzidi I, Mtraoui N, Cauchi S, Vaillant E, Dechaume A, Chaieb M, Kacem M, Almawi WY, Froguel P, Mahjoub T, Vaxillaire M. Contribution of type 2 diabetes associated loci in the Arabic population from Tunisia: a case-control study. *BMC Med Genet.* 2009;10:33. doi: 10.1186/1471-2350-10-33.
22. Koo BK, Cho YM, Park BL, Cheong HS, Shin HD, Jang HC, Kim SY, Lee HK, Park KS. Polymorphisms of KCNJ11 (Kir6.2 gene) are associated with Type 2 diabetes and hypertension in the Korean population. *Diabet Med.* 2007;24(2):178–86. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.02050.x.
23. Sakamoto Y, Inoue H, Keshavarz P, Miyawaki K, Yamaguchi Y, Moritani M, Kunika K, Nakamura N, Yoshikawa T, Yasui N, Shiota H, Tanahashi T, Itakura M. SNPs in the KCNJ11-ABCC8 gene locus are associated with type 2 diabetes and blood pressure levels in the Japanese population. *J Hum Genet.* 2007;52(10):781–93. doi: 10.1007/s10038-007-0190-x.
24. Hu C, Zhang R, Wang C, Wang J, Ma X, Lu J, Qin W, Hou X, Wang C, Bao Y, Xiang K, Jia W. PPARG, KCNJ11, CDKAL1, CDKN2A-CDKN2B, IDE-KIF11-HHEX, IGF2BP2 and SLC30A8 are associated with type 2 diabetes in a Chinese population. *PLoS One.* 2009;4(10):e7643. doi: 10.1371/journal.pone.0007643.
25. Wang F, Han XY, Ren Q, Zhang XY, Han LC, Luo YY, Zhou XH, Ji LN. Effect of genetic variants in KCNJ11, ABCC8, PPARG and HNF4A loci on the susceptibility of type 2 diabetes in Chinese Han population. *Chin Med J (Engl).* 2009;122(20):2477–82.
26. Zhou D, Zhang D, Liu Y, Zhao T, Chen Z, Liu Z, Yu L, Zhang Z, Xu H, He L. The E23K variation in the KCNJ11 gene is associated with type 2 diabetes in Chinese and East Asian population. *J Hum Genet.* 2009;54(7):433–5. doi: 10.1038/jhg.2009.54.



27. Wen J, Rönn T, Olsson A, Yang Z, Lu B, Du Y, Groop L, Ling C, Hu R. Investigation of type 2 diabetes risk alleles support CDKN2A/B, CDKAL1, and TCF7L2 as susceptibility genes in a Han Chinese cohort. *PLoS One*. 2010;5(2):e9153. doi: 10.1371/journal.pone.0009153.
28. Cheung CY, Tso AW, Cheung BM, Xu A, Fong CH, Ong KL, Law LS, Wat NM, Janus ED, Sham PC, Lam KS. The KCNJ11 E23K polymorphism and progression of glycaemia in Southern Chinese: a long-term prospective study. *PLoS One*. 2011;6(12):e28598. doi: 10.1371/journal.pone.0028598.
29. Danquah I, Othmer T, Frank LK, Bedu-Ado G, Schulze MB, Mockenhaupt FP. The TCF7L2 rs7903146 (T) allele is associated with type 2 diabetes in urban Ghana: a hospital-based case-control study. *BMC Med Genet*. 2013;14:96. doi: 10.1186/1471-2350-14-96.
30. Gamboa-Meléndez MA, Huerta-Chagoya A, Moreno-Macías H, Vázquez-Cárdenas P, Ordóñez-Sánchez ML, Rodríguez-Guillén R, Riba L, Rodríguez-Torres M, Guerra-García MT, Guillén-Pineda LE, Choudhry S, Del Bosque-Plata L, Canizales-Quinteros S, Pérez-Ortiz G, Escobedo-Aguirre F, Parra A, Lerman-Garber I, Aguilar-Salinas CA, Tusié-Luna MT. Contribution of common genetic variation to the risk of type 2 diabetes in the Mexican Mestizo population. *Diabetes*. 2012;61(12):3314–21. doi: 10.2337/db11-0550.
31. Gupta V, Khadgawat R, Ng HK, Kumar S, Aggarwal A, Rao VR, Sachdeva MP. A validation study of type 2 diabetes-related variants of the TCF7L2, HHEX, KCNJ11, and ADIPOQ genes in one endogamous ethnic group of north India. *Ann Hum Genet*. 2010;74(4):361–8. doi: 10.1111/j.1469-1809.2010.00580.x.
32. Chauhan G, Spurgeon CJ, Tabassum R, Bhaskar S, Kulkarni SR, Mahajan A, Chavali S, Kumar MV, Prakash S, Dwivedi OP, Ghosh S, Yajnik CS, Tandon N, Bharadwaj D, Chandak GR. Impact of common variants of PPARG, KCNJ11, TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKN2A, IGF2BP2, and CDKAL1 on the risk of type 2 diabetes in 5,164 Indians. *Diabetes*. 2010;59(8):2068–74. doi: 10.2337/db09-1386.

## Evaluation of an association between rs5219 polymorphism of *KCNJ11* gene and the risk of type 2 diabetes mellitus

Sorokina E.Yu.<sup>1</sup> • Pogosheva A.V.<sup>1</sup> • Peskova E.V.<sup>1</sup> • Makurina O.N.<sup>1</sup> • Baturin A.K.<sup>1</sup>

**Background:** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) represents from 90 to 95% of all diabetes and usually occurs in obese individuals above 40 years of age, is highly prevalent, associated with high morbidity and mortality from complications involving, first of all, the cardiovascular system. The risk of T2DM is determined by combined effects of genetic and environmental factors. Genes associated with T2DM have been identified, including the gene of ATP-dependent potassium channel (*KCNJ11*); the prevalence of its polymorphisms may have some regional characteristics. **Aim:** To study an association between *rs5219 KCNJ11* gene polymorphisms and the risk of T2DM in the population of the Moscow Region. **Materials and methods:** The study involved 1050 subjects, including 311 men and 739 women, 139 of whom (17 men and 122 women) had T2DM. Genotyping of *rs5219 KCNJ11* gene polymorphisms was performed with the use of allele-specific amplification, the real-time detection and TaqMan-probes complementary to the DNA polymorphism sites. **Results:** The analysis of *rs5219 KCNJ11* polymorphism frequencies showed that 14.2% of patients had TT genotype, 44.8 – CT genotype, and 41.1% – normal (wild) CC genotype.

The prevalence of the mutant T allele was 36.6%, that of the C allele – 63.4%. The frequency of the mutant T allele in patients with obesity (body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) was not significantly different from that in patients without obesity (body mass index  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) (38.8% and 35.7%, respectively, odds ratio (OR) 1.14, 95% confidence interval (CI) 0.907–1.439,  $p=0.26$ ). At the same time, energy expenditure at rest per kg of lean body mass was significantly lower in men who have *rs5219 KCNJ11* gene polymorphism, both in homo- and heterozygotes. The frequency of the T allele and TT genotype in diabetic patients was higher than in the control group. An association between TT genotype and the risk of T2DM was found (OR 2.35, CI 1.018–5.43,  $p=0.04$ ). **Conclusion:** In the population of the Moscow Region, gene polymorphism *rs5219 KCNJ11* contributes to the risk of developing T2DM which is most obvious and statistically significant in homozygotes.

**Key words:** obesity, type 2 diabetes mellitus, hyperglycemia, *rs5219* polymorphism, *KCNJ11* gene

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-414-421

**Sorokina Elena Yu.** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Nutritional Epidemiology and Genodiagnosics of Noncommunicable Diseases<sup>1</sup>

**Pogosheva Alla V.** – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Laboratory of Nutritional Epidemiology and Genodiagnosics of Noncommunicable Diseases<sup>1</sup>

✉ 2/14 Ust'inskiy proezd, Moscow, 109240, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 698 53 80.  
E-mail: allapogosheva@yandex.ru

**Peskova Elena V.** – MD, Junior Research Fellow, Laboratory of Nutritional Epidemiology and Genodiagnosics of Noncommunicable Diseases<sup>1</sup>

**Makurina Olga N.** – MD, Junior Research Fellow, Laboratory of Nutritional Epidemiology and Genodiagnosics of Noncommunicable Diseases<sup>1</sup>

**Baturin Aleksandr K.** – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Nutritional Epidemiology and Genodiagnosics of Noncommunicable Diseases<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14 Ust'inskiy proezd, Moscow, 109240, Russian Federation



# Разработка опросника «Соблюдение принципов рационального питания» для больных сахарным диабетом 2-го типа и оценка возможности его применения

Старостина Е.Г.<sup>1</sup> • Шаврикова Е.П.<sup>2</sup>

**Старостина Елена Георгиевна** – д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (903) 797 84 88.  
E-mail: elena.starostina@rambler.ru

**Шаврикова Елена Павловна** – руководитель отдела биостатистики<sup>2</sup>

**Актуальность.** Для количественной оценки степени соблюдения диеты больными сахарным диабетом (СД) 2-го типа желательнее иметь специальный опросник. **Цель** – разработать опросник для оценки соблюдения принципов рационального питания больными СД 2-го типа и установить факторы, ассоциированные с соблюдением диеты. **Материал и методы.** Валидизация предложенного нами опросника «Соблюдение принципов рационального питания» (СПРП) проводилась на 300 стационарных и амбулаторных больных СД 2-го типа. Для валидизации использовали балльную оценку комплаентности (поведения, связанного с диабетом), балл уровня знаний больных о СД 2-го типа, уровень гликированного гемоглобина и коэффициент внутренней согласованности ( $\alpha$  Кронбаха). **Результаты.** Коэффициенты  $\alpha$  Кронбаха для первичных «сырых» и стандартизованных данных опросника составили 0,7444 и 0,7413 соответственно, то есть удовлетворяли критерию надежности (диапазон 0,7–0,8). Балл ответа на утверждение 1 (титульное) и суммарный балл на ответы 2–10 значимо коррелировали с баллом поведения, связанного с диабетом ( $r=0,21$ ,  $p=0,0006$  и  $r=0,34$ ,  $p<0,0001$  соответственно). У пациентов с неудовлетворительным соблюдением диеты (средний балл СПРП 2 и менее) уровень знаний по субшкале «Питание» теста уровня знаний был значимо ниже –  $44,9\pm 15,6$ , чем у больных с удовлетворительным соблюдением диеты (средний балл СПРП более 2) –  $60,2\pm 16,2$  ( $p<0,0001$ ). В подгруппе больных, которые считают диету наиболее трудным компонентом диабетического режима,

отмечался более низкий суммарный балл СПРП ( $24,1\pm 4,6$  балла), чем у тех, кто не считает соблюдение диеты трудным ( $25,9\pm 5,1$ ,  $p=0,001$ ). Выявлено значимое различие между пациентами, не получающими и получающими инсулин (средний балл по утверждениям 2–10) –  $2,8\pm 0,6$  и  $2,9\pm 0,6$  балла соответственно ( $p=0,019$ ). При делении больных на группы соблюдающих и не соблюдающих диету (согласно результатам опросника) выявлены различия между группами по длительности СД, социальному статусу и баллу поведения, связанного с диабетом. Установлена слабая прямая зависимость соблюдения диеты от длительности СД ( $r=0,16$ ,  $p=0,009$ ), уровня образования ( $r=0,21$ ,  $p=0,0007$ ) и слабая, но значимая обратная зависимость между степенью соблюдения диеты и уровнем общего холестерина ( $r=-0,16$ ,  $p=0,01$ ). **Заключение.** Диагностические характеристики разработанного опросника удовлетворяют критериям наружной, содержательной и внешней валидности и внутренней согласованности, или надежности. Данный опросник самоотчета позволяет практически без дополнительных затрат времени врача оценить представления больных СД 2-го типа о принципах рационального питания и степень их выполнения. Ассоциации между соблюдением диеты и основными параметрами эффективности лечения СД 2-го типа не выявлено.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, диета, опросник, комплаентность, валидизация

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-422-429

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> Научно-исследовательская фирма PSI Co Ltd.; 191119, г. Санкт-Петербург, ул. Достоевского, 19 БЦ Грифон, Российская Федерация



**Н**емедикаментозное лечение сахарного диабета (СД) 2-го типа включает в себя диетотерапию, или рациональное питание, и регулярную умеренную физическую активность [1, 2]. Известно, что комплаентность пациентов в отношении рационального питания крайне невысока – по некоторым данным, эти рекомендации соблюдает не более половины больных СД 2-го типа [3, 4]. В отличие от оценки общепринятых параметров эффективности лечения СД – гликированный гемоглобин (HbA1c) или липиды – оценка питания индивидуального пациента представляется непростой задачей. Ее решение требует от врача значительного времени и специальных навыков, а от пациента – как минимум ведения дневника питания, что воспринимается как обременительная процедура и редко продолжается достаточно длительное время. Для оптимизации диетических рекомендаций, методов обучения больных правильному питанию и понимания причин неудач лечения, потенциально связанных с несоблюдением диеты, врачу полезно иметь в распоряжении методику, которая позволила бы количественно оценить, насколько пациент информирован и как он соблюдает рекомендации по рациональному питанию. Такая методика должна быть специально адаптирована к применению именно в диабетологии [4–6]. Подобные методики разработаны зарубежными авторами [4–7], но отсутствуют в России.

Прежде чем быть внедренными в практику, любая шкала или опросник должны продемонстрировать определенные психометрические свойства, такие как надежность и валидность. Необходимо иметь данные о репрезентативности выборки обследуемых, использованной при разработке шкалы, показать пригодность, приемлемость и практичность шкалы. К сожалению, по мнению специалистов в этой области, многие психологические тесты невалидны и ненадежны [8]. В отечественных исследованиях часто используются переведенные с иностранных языков шкалы, не прошедшие культурной адаптации в русскоязычной среде.

В связи с этим целью нашего исследования была разработка опросника для простой и быстрой оценки соблюдения принципов рационального питания больными СД 2-го типа, проведение его психометрической валидации в соответствии со стандартными требованиями и оценка возможности применения опросника на практике.

## Материал и методы

**Пациенты.** В данное исследование поперечного типа были последовательно включены 300 стационарных (75%) и амбулаторных (25%) больных СД 2-го типа. Для наиболее представительного охвата самых разных категорий больных перечень критериев исключения был минимальным: отказ от участия в исследовании, впервые выявленный СД 2-го типа и возраст менее 40 лет. Мужчины составили 20%, женщины – 80%, что приближается к соотношению мужчин и женщин среди госпитализированных больных СД 2-го типа. Средний возраст пациентов был  $60,4 \pm 10,2$  года (диапазон от 41 до 84 лет), длительность СД –  $9,2 \pm 7,8$  года (от 0,5 до 36 лет). Больные прошли обследование по стандарту ведения СД 2-го типа, включая определение уровня HbA1c методом ионообменной хроматографии (норма до 6,2%).

**Опросник соблюдения принципов рационального питания (СПРП).** За основу были взяты сходные (но не идентичные) опросники, разработанные E. Chantelau [7]. Первоначальный вариант опросника дан в приложении. Он представляет собой шкалу самоотчета, то есть заполняется пациентом самостоятельно, что значительно экономит время врача. Степень согласия пациентов с тестовыми утверждениями оценивали в баллах от 1 до 4 (ответ «никогда или очень редко» означал «1 балл», «всегда или почти всегда» – «4 балла»). Утверждения сформулированы так, что ответам № 3, 6, 10 присваиваются цифровые значения в обратном порядке, остальным – в прямом. Первое утверждение данного теста («я стараюсь придерживаться диеты») было титульным, то есть отражало общее представление больного о том, соблюдает ли он необходимую диету. Утверждения 2–10 характеризовали несколько ключевых компонентов соблюдения диеты. Они оценивались независимо от утверждения 1 (титульного), что помогало идентифицировать больных, представление которых о рациональном питании было неверным или неполным. Удовлетворительной степенью соблюдения диеты считается средний балл по утверждениям 2–10, равный или превышающий 2 балла, или суммарный балл по этим же утверждениям 18 и более. Показателем хорошего соблюдения диеты является средний балл 3 и более или суммарный балл 27 и более.

**Оценка поведения, связанного с диабетом (ПСД)** [9, 10]. Комплаентность ко всем компонентам лечения СД, или ПСД, количественно оценивали в виде суммы баллов. При этом по одному баллу присваивалось следующим аспектам ПСД: наличие при себе углеводов у пациентов,

получающих сахароснижающую терапию, проведение самоконтроля, прохождение обучения, самостоятельное измерение артериального давления, занятия физкультурой, самостоятельное изменение дозы пероральных сахароснижающих препаратов или инсулина, адекватная частота консультаций у эндокринолога (за каждый пункт давали 1 балл при ответе «да» и 0 баллов при ответе «нет»).

*Уровень знаний пациентов о СД*, в том числе по разделу «питание», оценивали с помощью стандартного опросника из 21 вопроса [9].

*Статистический анализ.* Количественные переменные обработаны методами описательной статистики и выражены в виде средних и стандартных отклонений для данных с нормальным распределением и медианой и квартилями для данных с другими типами распределения. Качественные переменные представлены в виде относительных частот (процентов). Количественные переменные в двух независимых группах сравнивали методом дисперсионного анализа ANOVA при нормальном типе распределения переменных и с помощью критериев Манна – Уитни или Крускала – Уоллиса при ненормальном типе распределения. Качественные переменные в двух несвязанных группах сравнивали с помощью критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) или точного теста Фишера. Анализ корреляций проводили методами Пирсона и Спирмена в зависимости от типа распределения данных.

Внутреннюю согласованность как один из аспектов надежности опросника оценивали с помощью коэффициента  $\alpha$  Кронбаха с применением стандартных методик [11, 12]. За уровень статистической значимости принимали  $p < 0,05$ . Статистический анализ проводили с помощью компьютерной программы SAS, версия 9.0 (SAS Institute, США).

## Результаты и обсуждение

Валидизация опросника «Соблюдение принципов рационального питания»

Валидность опросника или шкалы – степень, в которой они измеряют именно то, что должны (а не что-то другое). Существует множество видов валидности: наружная, содержательная, критериальная, прогностическая, конструктивная, конвергентная, дискриминантная и др. [8].

Первым условием валидизации признана репрезентативная выборка больных. Шкалы и опросники, разработанные на большом количестве людей с разными характеристиками, дают более адекватное представление об исследуемом

предмете, чем шкалы, разработанные на малой однородной группе. В нашем исследовании участвовала большая группа больных СД 2-го типа с большим диапазоном возраста и длительности СД (см. «Материал и методы»). Кроме того, в нее вошли пациенты с разным семейным положением (56% состояли в браке, 22,7% были вдовыми, 14,7% разведены и 7% холосты/не замужем); проживали одни 22% больных, в семье из двух человек (включая самого больного) – 32%, из трех и более человек – 46%. Участники исследования имели разный уровень образования: 1,7% – начальное, 16,7% – неполное среднее, 17% – среднее, 38% – среднее специальное, 25% – высшее и 1,7% – ученую степень. Среди них были люди с разной трудовой занятостью: на момент исследования 20,3% опрошенных работали с полной занятостью, 6,3% – с частичной (менее чем на ставку), 8% больных были домохозяйками, 3,7% – безработными, 64,5% – пенсионерами (из них неработающими – 61,8%). Из 90 занятых пациентов 31,1% были рабочими, 34,5% – работниками среднего звена (сфера услуг и торговли, техники, воспитатели, медицинские сестры), 28,9% – инженерами, врачами, учителями, юристами, работниками творческих профессий с высшим образованием, 5,5% – руководителями высшего звена.

Что касается сахароснижающей терапии, то 20,1% больных получали только диетотерапию, 53% – пероральные сахароснижающие средства, 16,6% – только инсулинотерапию и 10,2% – комбинированную терапию пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином. Средний уровень HbA1c по группе в целом равнялся  $9,1 \pm 1,8\%$  (от 5,3 до 14,7%).

Таким образом, выборка больных СД 2-го типа была достаточно представительной и включала в себя пациентов с самыми разнообразными клинико-лабораторными и социальными характеристиками, следовательно, была адекватной для оценки диагностической надежности опросника СПРП.

«Наружная валидность» – термин, который обозначает то, как выглядит тест, согласится ли обследуемый заполнять его. Так, наружная валидность будет низкой, если пациент откажется отвечать на «глупые» вопросы. На наружную валидность влияет даже внешнее оформление теста. В нашем случае ни одного случая отказа больных от заполнения опросника не было.

«Содержательная валидность» показывает, насколько включенные в тест утверждения отражают изучаемый вопрос. Содержательная



валидность закладывалась уже при подборе тестовых утверждений в данную анкету: они включали основные рекомендации, на которых строится рациональное питание больных СД 2-го типа в соответствии с современными принципами (контроль массы тела, количества пищи, ограничение калорийности, ограничение жиров и легкоусвояемых углеводов, регулярность приемов пищи), а также утверждения, относящиеся к соблюдению указанных принципов питания вне дома и поддержке в этом отношении со стороны семьи. В соответствии с требованиями [13], для оценки содержательной валидности в тест был включен дополнительный вариант ответа – «не понимаю вопроса», с помощью которого предстояло выяснить непонятные для пациентов тестовые утверждения. Наибольший процент ответов «не понимаю вопроса» был дан на пункт № 6 («я могу съесть гораздо больше или меньше обычного») (6,7% больных), вторым по частоте оказалось утверждение № 9 («члены моей семьи помогают мне придерживаться диеты») (3% больных); остальные тестовые утверждения крайне редко оставались непонятными (0,3% больных). Учитывая это и комментарии пациентов к этим пунктам, для итоговой версии опросника мы уточнили формулировку утверждения № 6: «иногда я съедаю гораздо больше или гораздо меньше привычного для меня количества пищи» и № 9: «члены моей семьи и близкие помогают мне придерживаться диеты». Таким образом были устранены небольшие неточности формулировок, которые могли снизить содержательную валидность опросника.

Понятие надежности опросника отражает, насколько его результаты зависят от истинных оценок, а насколько – от случайной ошибки. Одним из основных показателей надежности признана так называемая внутренняя согласованность, она же – степень однородности отдельных пунктов шкалы. Внутренняя согласованность показывает, насколько все вопросы относятся к одной и той же изучаемой области (в данном случае – соблюдение диеты), насколько они взаимосвязаны, то есть можно ли их действительно объединить в одном тесте. Показателями внутренней согласованности служит коэффициент  $\alpha$  Кронбаха, который отражает, насколько каждый из вопросов теста подчинен (согласован) основному направлению теста как целого. Очень высокая надежность (внутренняя согласованность), как правило, сопровождается некоторой избыточностью тестовых утверждений, иными словами, они отчасти дублируют друг друга. Вот почему коэффициент

внутренней согласованности ( $\alpha$  Кронбаха) должен находиться в интервале от 0,7 до 0,8 [8, 13]; если же он близок к 1, то вопросы теста дублируют друг друга и их количество можно уменьшить. Коэффициенты  $\alpha$  Кронбаха для первичных «сырых» и стандартизованных данных опросника СПРП составили 0,7444 и 0,7413 соответственно. Это свидетельствовало о достаточной внутренней согласованности шкалы, фактически о том, что все тестовые утверждения, включенные нами в данный опросник, относятся к одному и тому же конструкту.

Зная  $\alpha$  Кронбаха, можно установить, не являются ли какие-то из пунктов опросника лишними, избыточными или не относящимися к изучаемой теме. Для этого вначале рассчитывают корреляции ответа на каждый вопрос с общим результатом теста, а затем повторяют корреляционный анализ, последовательно «исключая» каждое тестовое утверждение. Если получающиеся при этом коэффициенты корреляции ниже исходных, данное утверждение можно удалить из теста без ущерба для его надежности. Если же получающиеся при «удалении» пункта коэффициенты корреляции превышают исходные, это свидетельствует об увеличении надежности теста после исключения данного пункта. Источниками недостаточной надежности шкалы могут быть неадекватные варианты ответов, лежащие за пределами компетенции испытуемых, недостаточно четко сформулированные утверждения, большое их количество, недостаточно ясные инструкции для выполнения теста и многое другое. В случае опросника СПРП коэффициент  $\alpha$  Кронбаха уменьшался после удаления всех тестовых утверждений, кроме № 6 («я могу съесть гораздо больше или меньше обычного») и № 10 («вне семьи (на работе, в гостях, в общественных местах) у меня проблемы с соблюдением диеты»). После их удаления коэффициент  $\alpha$  Кронбаха увеличивался: для пункта № 6 – с 0,7444 до 0,7541 («сырые» данные) и 0,7573 (стандартизованные), а для пункта № 10 – с 0,7444 до 0,7504 («сырые» данные) и 0,7470 (стандартизованные). С учетом крайне незначительного абсолютного изменения  $\alpha$  Кронбаха, мы сочли, что удаление этих утверждений из теста существенно нарушит его содержательную валидность, и посчитали целесообразным оставить их в конечном варианте шкалы.

Следующий критерий оценки опросника – его внешняя валидность – отражает классическую концепцию валидации. Ее определяют путем поиска связи между результатами, полученными

с помощью нового разрабатываемого опросника и уже известного, использующегося примерно в той же области. В качестве одного из внешних критериев для валидизации мы выбрали балл ПСД, рассчитанный на основании объективных показателей поведения пациента (см. «Материал и методы»).

Балл ответа на утверждение 1 (титульное) и суммарный балл на ответы 2–10 опросника СПРП значимо коррелировали с баллом ПСД ( $r=0,21$ ,  $p=0,0006$  и  $r=0,34$ ,  $p<0,0001$  соответственно). Несмотря на то что эти значения отражают слабую и умеренную силу корреляции, их следует считать более чем достаточными, ведь суммарный балл ПСД (комплаентности) складывается из соблюдения не только диеты, но и ряда других компонентов диабетического режима. Эти корреляции убедительно подтверждают внешнюю валидность данного опросника.

В качестве другого критерия оценки внешней валидности опросника СПРП был выбран тест уровня знаний пациентов о СД. Оказалось, что у пациентов с низким средним баллом соблюдения диеты (2 и менее) уровень знаний по субшкале «Питание» теста уровня знаний был значительно ниже ( $44,9 \pm 15,6$ ), чем у больных со средним баллом соблюдения питания более 2 ( $60,2 \pm 16,2$ ,  $p<0,0001$ , критерий Манна – Уитни). Это указывало на связь между уровнем информированности пациентов о правилах рационального питания при СД 2-го типа и их соблюдением и, следовательно, подтверждало внешнюю валидность опросника СПРП. Наконец, еще одним подтверждением последней можно считать значимую более низкую степень соблюдения диетических рекомендаций в подгруппе больных, которые считают диету наиболее трудным компонентом диабетического режима ( $24,1 \pm 4,6$  балла), по сравнению с теми, кто не считает соблюдение диеты трудным ( $25,9 \pm 5,1$ ,  $p=0,001$ , ANOVA).

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о валидности и надежности предложенного нами теста. Дополнительные подтверждения валидности будут приводиться далее, в ходе обсуждения результатов его применения.

Результаты применения теста «Соблюдение принципов рационального питания» у больных сахарным диабетом 2-го типа

Средний балл ответов на утверждение 1 («я стараюсь придерживаться диеты») составил  $2,97 \pm 0,89$  и не различался у больных, получающих и не получающих инсулин ( $2,9 \pm 0,94$  и  $3,15 \pm 0,75$ ,  $p>0,05$ ).

Суммарный балл теста (ответы на утверждения 2–10) равнялся  $25 \pm 4,9$  (медиана 25, диапазон 13–26). У больных, получающих инсулин, он был несколько выше ( $26 \pm 4,8$ ), чем у не получающих инсулин ( $24,6 \pm 4,9$ ,  $p=0,04$ ). Следовательно, степень соблюдения диеты в обследованной нами группе больных СД 2-го типа можно считать удовлетворительной, но не хорошей. В то же время, согласно титульному вопросу, сами пациенты считают, что они хорошо соблюдают диету (балл по утверждению 1 близок к 3 – равен 2,97).

Средние баллы по каждому отдельному тестовому утверждению показали, что лучше всего соблюдается ограничение легкоусвояемых углеводов, хуже всего – регулярность приемов пищи. Средний балл по утверждениям 2–10 ( $2,8 \pm 0,55$ ) указывает на удовлетворительное соблюдение диетических рекомендаций. При этом больные, получающие инсулин, соблюдают диету несколько лучше, чем не получающие инсулин ( $2,9 \pm 0,6$  и  $2,8 \pm 0,6$  балла соответственно,  $p=0,019$ ).

Для дальнейшего анализа все пациенты были разделены на «условно соблюдающих диету» (средний балл теста по утверждениям 2–10 выше 2) и «не соблюдающих диету» (2 балла и меньше). Проведенный анализ показал: эти две группы не различались между собой по половому составу, возрасту, индексу массы тела, показателям углеводного и липидного обменов, наличию острых и хронических осложнений СД, показателям госпитализации по СД и общему количеству дней временной нетрудоспособности за последний год, прохождению обучения по диабету, уровню образования и семейному положению. Иными словами, влияния соблюдения диеты на объективные показатели компенсации (показатели углеводного, включая HbA<sub>1c</sub>, и липидного обменов, острых и хронических осложнений СД, госпитализации по СД и общему количеству дней временной нетрудоспособности за последний год) выявить не удалось.

Различия между группами были обнаружены только по длительности СД, социальному статусу, уровню доходов и баллу ПСД (таблица). Отчасти это могло означать, что пациенты с большей длительностью заболевания и более высоким социальным статусом просто лучше знают принципы рационального питания, но это лучшее знание в данном случае не превращается в клинически значимое улучшение результатов лечения СД (см. выше). Отсутствие ассоциации между уровнем образования и социальным статусом, с одной стороны, и компенсацией углеводного обмена, с другой стороны, подтверждает ранее



опубликованные нами данные о том, что уровень HbA1c у больных СД 2-го типа, вопреки логичному предположению, не коррелирует с уровнем их интеллекта и образования [14].

При анализе возможной корреляции между баллами соблюдения диеты и некоторыми из названных параметров подтвердилась слабая прямая ассоциация между степенью соблюдения диеты и длительностью СД ( $r=0,16$ ,  $p=0,009$ ), уровнем образования ( $r=0,21$ ,  $p=0,0007$ ), а также слабая обратная зависимость между степенью соблюдения диеты и уровнем общего холестерина ( $r=-0,16$ ,  $p=0,01$ ). Последнее указывает на то, что данная шкала отражает совокупность не только представлений и установок пациентов о питании (это неизбежно при использовании тестов, самостоятельно заполняемых обследуемыми), но и реального пищевого поведения.

Проведенное нами исследование было направлено на подтверждение диагностических характеристик опросника СПРП. Время заполнения опросника пациентами не превысило 5 минут. На подсчет суммарного балла и анализ индивидуального опросника у врача уходило не более 1 минуты. Таким образом, данный инструмент

Сравнительные характеристики больных сахарным диабетом 2-го типа, условно соблюдающих и не соблюдающих диету, по данным соответствующего теста

Показатели	Не соблюдающие диету (средний балл 2 и менее)	Условно соблюдающие диету (средний балл более 2)	p для сравнения групп <sup>*</sup>
Длительность сахарного диабета, годы	6,23 (4,5)	9,9 (9)	0,004
Социальный статус, баллы	8,5 ± 2,1 (9)	10,2 ± 3,1 (10)	0,005
Уровень дохода, баллы	2,81 ± 0,6 (3)	3,35 ± 1,1 (3)	0,008
Поведение, связанное с диабетом, баллы	6,8 ± 2,4 (7)	9,1 ± 3,1 (9)	< 0,001

Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение, в скобках указана медиана (Me)

<sup>\*</sup> ANOVA или критерий Манна – Уитни в зависимости от типа распределения данных

дает возможность быстро, просто и надежно оценить представление больных о питании и степень соблюдения диеты в условиях повседневной практики. Наиболее перспективным представляется его использование в дальнейшем для изучения, коррекции и динамической оценки некоторых аспектов программ обучения больных СД 2-го типа.

## Приложение

Опросник соблюдения принципов рационального питания больными сахарным диабетом 2-го типа

Дата \_\_\_\_\_ Ф.И.О. \_\_\_\_\_ № пациента \_\_\_\_\_

Следующие вопросы касаются того, каких правил питания Вы придерживаетесь. Пожалуйста, отметьте крестиком тот ответ против каждого высказывания, который совпадает с тем, как Вы питаетесь. Правильных и неправильных ответов нет – ведь в разных ситуациях люди поступают по-разному.

№ п/п	Вопрос	Никогда или очень редко	Иногда	Часто, обычно	Всегда или почти всегда	Не понимаю вопроса
1.	Я стараюсь придерживаться диеты					
2.	Я ограничиваю общее количество пищи (калорийность пищи)					
3.	Я ем столько, сколько мне хочется					
4.	Я стараюсь ограничивать употребление жиров					
5.	Я ем по часам					
6.	Я могу съесть гораздо больше или гораздо меньше обычного					
7.	Я стараюсь ограничивать употребление сладкого					
8.	Я слежу за своим питанием, чтобы не прибавлять в весе					
9.	Члены моей семьи помогают мне придерживаться диеты					
10.	Вне семьи (на работе, в гостях, в общественных местах) у меня проблемы с соблюдением диеты					



## Выводы

1. Предложенный нами опросник соблюдения принципов рационального питания соответствует требованиям, предъявляемым к психометрическим свойствам шкал, и обладает достаточной наружной, содержательной, внешней валидностью и внутренней согласованностью, что позволяет применять его для изучения соответствующего аспекта поведения больных СД 2-го типа.
2. Из всех диетических рекомендаций больные СД 2-го типа лучше всего соблюдают

ограничение легкоусвояемых углеводов, хуже всего – регулярность приемов пищи.

3. Степень соблюдения диеты коррелирует с общей комплаентностью больных в отношении ведения СД и является более высокой у пациентов с большей продолжительностью СД, более высоким уровнем образования и доходов. Тем не менее лучшее соблюдение принципов рационального питания не ассоциировано с более высокими клинико-лабораторными показателями эффективности лечения СД 2-го типа. ☺

## Литература

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР, Григорян ОР, Есян РМ, Калашников ВЮ, Куряева ТЛ, Липатов ДВ, Майоров АЮ, Петеркова ВА, Смирнова ОМ, Старостина ЕГ, Суркова ЕВ, Сухарева ОЮ, Токмакова АЮ, Шамхалова МШ, Ярек-Мартынова ИР. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й выпуск. Сахарный диабет. 2015;18(Спецвыпуск 1):1–112. doi: 10.14341/DM20151S1-112.
2. Старостина ЕГ. Лечение сахарного диабета. В: Потемкин ВВ, ред. Эндокринология. Руководство для врачей. М.: МИА; 2013. с. 483–514.
3. Hendrychova T, Vytrisalova M, Vlcek J, Smahelova A, Kubena AA. An analysis of fat-related and fiber-related behavior in men and women with type 2 diabetes mellitus: key findings for clinical practice. Patient Prefer Adherence. 2013;7:877–84. doi: 10.2147/PPA.S47497.
4. Asaad G, Sadegian M, Lau R, Xu Y, Soria-Contreras DC, Bell RC, Chan CB. The Reliability and Validity of the Perceived Dietary Adherence Questionnaire for People with Type 2 Diabetes. Nutrients. 2015;7(7):5484–96. doi: 10.3390/nu7075231.
5. Jaacks LM, Ma Y, Davis N, Delahanty LM, Mayer-Davis EJ, Franks PW, Brown-Friday J, Isonaga M, Kriska AM, Venditti EM, Wylie-Rossett J; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term changes in dietary and food intake behaviour in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Diabet Med. 2014;31(12):1631–42. doi: 10.1111/dme.12500.
6. Soria-Contreras DC, Bell RC, McCargar LJ, Chan CB. Feasibility and efficacy of menu planning combined with individual counselling to improve health outcomes and dietary adherence in people with type 2 diabetes: a pilot study. Can J Diabetes. 2014;38(5):320–5. doi: 10.1016/j.jcjd.2014.03.009.
7. Chantelau E. Das Diabetes Diät-Dilemma. Mainz: Verlag Kirchheim+Co GmbH; 2001. 208 p.
8. Kiine P. A Handbook of test construction. Introduction to psychometric design. New York: Routledge; 2015. 274 p.
9. Berger M, Jörgens V, Flatten G. Health care for persons with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The German experience. Ann Intern Med. 1996;124(1 Pt 2):153–5.
10. Старостина ЕГ. Биомедицинские и психосоциальные аспекты сахарного диабета и ожирения: взаимодействие врача и пациента и пути его оптимизации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2003.
11. Бурлачук ЛФ. Психодиагностика. СПб.: Питер; 2002. 352 с.
12. Altman DG. Practical statistics for medical research. United States: Taylor Francis Ltd; 2015.
13. Todd C, Bradley C. Evaluating the design and development of psychological scales. In: Bradley C, editor. Handbook of psychology and diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and practice. Chur, Switzerland: Harwood Academic Publishers; 1994. p. 15–42.
14. Старостина ЕГ, Володина МН, Бобров АЕ. Клинико-лабораторные корреляты уровня интеллекта (IQ) у больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Альманах клинической медицины. 2015;Спецвыпуск 1:87–94.

## References

1. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, Grigoryan OR, Esayan RM, Kalashnikov VYu, Kurayeva TL, Lipatov DV, Mayorov AYU, Peterkova VA, Smirnova OM, Starostina EG, Surkova EV, Sukhareva OYu, Tokmakova AYU, Shamkhalova MSh, Yarek-Martynova IR. Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. 7-y vypusk [Standards of specialized diabetes care. 7<sup>th</sup> edition]. Sakharnyy diabet [Diabetes mellitus]. 2015;18(Suppl 1):1–112 (in Russian). doi: 10.14341/DM20151S1-112.
2. Starostina EG. Lechenie sakharnogo diabeta [Treatment of diabetes mellitus]. In: Potemkin VV, editor. Endokrinologiya. Rukovodstvo dlya vrachey [Endocrinology. Handbook for physicians]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2013. p. 483–514 (in Russian).
3. Hendrychova T, Vytrisalova M, Vlcek J, Smahelova A, Kubena AA. An analysis of fat-related and fiber-related behavior in men and women with type 2 diabetes mellitus: key findings for clinical practice. Patient Prefer Adherence. 2013;7:877–84. doi: 10.2147/PPA.S47497.
4. Asaad G, Sadegian M, Lau R, Xu Y, Soria-Contreras DC, Bell RC, Chan CB. The Reliability and Validity of the Perceived Dietary Adherence Questionnaire for People with Type 2 Diabetes. Nutrients. 2015;7(7):5484–96. doi: 10.3390/nu7075231.
5. Jaacks LM, Ma Y, Davis N, Delahanty LM, Mayer-Davis EJ, Franks PW, Brown-Friday J, Isonaga M, Kriska AM, Venditti EM, Wylie-Rossett J, Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term changes in dietary and food intake behaviour in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Diabet Med. 2014;31(12):1631–42. doi: 10.1111/dme.12500.
6. Soria-Contreras DC, Bell RC, McCargar LJ, Chan CB. Feasibility and efficacy of menu planning combined with individual counselling to improve health outcomes and dietary adherence in people with type 2 diabetes: a pilot study. Can J Diabetes. 2014;38(5):320–5. doi: 10.1016/j.jcjd.2014.03.009.



7. Chantelau E. Das Diabetes Diät-Dilemma. Mainz: Verlag Kirchheim+Co GmbH; 2001. 208 p.
8. Kline P. A Handbook of test construction. Introduction to psychometric design. New York: Routledge; 2015. 274 p.
9. Berger M, Jörgens V, Flatten G. Health care for persons with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The German experience. *Ann Intern Med.* 1996;124(1 Pt 2):153–5.
10. Starostina EG. [Biomedical and psycho-social aspects of diabetes mellitus and obesity: physician-patient interrelationship and the ways of its optimization] [dissertation]. Moscow; 2003 (in Russian).
11. Burlachuk LF. Psikhodiagnostika [Psychodiagnosics]. Saint Petersburg: Piter; 2002. 352 p. (in Russian).
12. Altman DG. Practical Statistics for Medical Research. United States: Taylor Francis Ltd; 2015.
13. Todd C, Bradley C. Evaluating the design and development of psychological scales. In: Bradley C, editor. Handbook of psychology and diabetes: A guide to psychological measurement in diabetes research and practice. Chur, Switzerland: Harwood Academic Publishers; 1994. p. 15–42.
14. Starostina EG, Volodina MN, Bobrov AE. Kliniko-laboratornye korrelyaty urovnya intellekta (IQ) u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa i ozhireniem [Clinical and laboratory correlates of intelligence level (IQ) in patients with type 2 diabetes and obesity]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2015;Suppl 1:87–94 (in Russian).

## Development of the questionnaire on compliance to medical nutrition therapy for type 2 diabetic patients and assessment of its potential use

Starostina E.G.<sup>1</sup> • Shavrikova E.P.<sup>2</sup>

**Background:** A specific questionnaire is necessary to perform quantitative assessment of compliance to medical nutrition therapy in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). **Aim:** To develop a questionnaire to assess how type 2 diabetic patients adhere with the principles of medical nutrition therapy and to identify factors associated with good dietary compliance. **Materials and methods:** We proposed a questionnaire "Dietary adherence test" (DAT) and validated it in 300 in- and out-patients with type 2 DM. DAT was validated against the diabetes-related behavior score, diabetes-related knowledge score, and HbA1c level; the internal consistency coefficient (Cronbach's alfa) was also calculated. **Results:** Cronbach's alfa for primary raw and standardized data were 0.7444 and 0.7413, respectively, thus meeting the required range of 0.7–0.8. The score on DAT item 1 (the title item) and total score (the sum of scores of item 2 to 10) correlated with the diabetes-related behavior score ( $r=0.21$ ,  $p=0.0006$  and  $r=0.34$ ,  $p<0.0001$ , respectively). Patients with poor dietary compliance (average DAT score  $\leq 2$ ) had a significantly lower score on the subscale "Nutrition" of the diabetes knowledge test, than those with good dietary compliance (average DAT score  $\geq 2$ ) ( $44.9 \pm 15.6$  vs  $60.2 \pm 16.2$ ,  $p<0.0001$ ). Patients who perceived their diet as the most burdensome

element of life with diabetes, had lower total DAT score ( $24.1 \pm 4.6$ ) than those who did not see their diet as a problem ( $25.9 \pm 5.1$ ,  $p=0.001$ ). There was a significant difference in average DAT score between patients on insulin therapy and patients on oral treatment ( $2.8 \pm 0.6$  vs  $2.9 \pm 0.6$ , respectively,  $p=0.019$ ). Patients with poor and good dietary adherence, according to DAT, differed in their duration of diabetes, social status and diabetes-related behavior score. There was a weak correlation between the DAT score and duration of diabetes ( $r=0.16$ ,  $p=0.009$ ), and weak inverse correlation between the DAT score and total serum cholesterol levels ( $r=-0.16$ ,  $p=0.01$ ). **Conclusion:** The diagnostic characteristics of the proposed questionnaire meet the criteria of face, content and external validity and internal consistency, or reliability. This self-report questionnaire allows to assess the type 2 DM patient's awareness and adherence to medical nutritional therapy, at no additional time expenses of the doctor. No associations between dietary adherence and main parameters of treatment efficacy in type 2 DM were found.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, diet, questionnaire, compliance, validation

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-422-429

**Starostina Elena G.** – MD, PhD, Professor, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>  
 ✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 797 84 88.  
 E-mail: elena.starostina@rambler.ru

**Shavrikova Elena P.** – Head of Department of Biostatistics<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup> PSI Company Ltd; Gryphon Business Centre, 19 Dostoevskogo ul., Saint Petersburg, 191119, Russian Federation



# Клинические проявления болезни Иценко – Кушинга (результаты анализа базы данных Московской области)

Комердус И.В.<sup>1</sup> • Древаль А.В.<sup>1</sup> • Чеканова А.В.<sup>1</sup> • Акулкина Л.А.<sup>2</sup>

**Комердус Ирина Владимировна** – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (926) 522 86 37.  
E-mail: komerdus@gmail.com

**Древаль Александр Васильевич** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения терапевтической эндокринологии, заведующий кафедрой эндокринологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Чеканова Анастасия Валерьевна** – врач-эндокринолог отделения терапевтической эндокринологии<sup>1</sup>

**Акулкина Лариса Анатольевна** – студентка 6-го курса факультета фундаментальной медицины<sup>2</sup>

**Актуальность.** Болезнь Иценко – Кушинга – тяжелая мультиморбидная патология, поражающая в основном людей молодого трудоспособного возраста. В большинстве случаев диагностика заболевания отсрочена, и пациент длительное время наблюдается у врачей разных специальностей с осложнениями гиперкортицизма. **Цель** – выявить наиболее частые клинические проявления гиперкортицизма на момент диагностики болезни Иценко – Кушинга, проанализировать взаимосвязь клинических проявлений гиперкортицизма с основными клинико-лабораторными показателями. **Материал и методы.** Обследованы 44 пациента с болезнью Иценко – Кушинга, зарегистрированные в базе данных больных гиперкортицизмом ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. **Результаты.** Большинство пациентов (68,2%) были в возрасте от 30 до 50 лет, средний возраст –  $37,9 \pm 10,5$  года. Медиана длительности заболевания составила 35,5 [22; 75]

месяца. Матронизм, наиболее характерное для гиперкортицизма проявление, наблюдался у 97,7% больных. Такой наиболее часто ассоциируемый с гиперкортицизмом симптом, как стрии, встречался лишь у 38,6%. Наиболее частыми жалобами (с частотой более 80%) были увеличение массы тела, быстрая утомляемость, головная боль, нарушения менструального цикла. Ряд симптомов имели положительную корреляцию с уровнем кортизола. **Заключение.** Клинические проявления гиперкортицизма в основном неспецифичны. Из наиболее характерных для гиперкортицизма симптомов с высокой частотой встречался только матронизм. Хотя бы один из наиболее специфичных симптомов выявлен у всех больных.

**Ключевые слова:** гиперкортицизм, гиперкортицизм, болезнь Иценко – Кушинга, клинические проявления, симптомы, жалобы

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-430-438

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1, Российская Федерация



**Б**лезнь Иценко – Кушинга – тяжелое многосимптомное заболевание гипоталамо-гипофизарного генеза, обусловленное наличием опухоли гипофиза или гиперплазией кортикотрофов и характеризующееся повышенной секрецией адренокортикотропного гормона (АКТГ) и, как следствие, увеличением продукции гормонов коры надпочечников [1, 2]. Заболевание протекает с клинической картиной гиперкортицизма, проявления которого разнообразны, при этом их частота варьирует в разных исследованиях. Нами проведен анализ базы данных пациентов с болезнью Иценко – Кушинга, зарегистрированных в Московской области, для выявления наиболее частых симптомов и жалоб, с которыми пациент обращается к врачу до установления правильного диагноза, а также изучена их взаимосвязь с основными клинико-лабораторными показателями.

## Материал и методы

С 1975 по 2013 г. в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского наблюдались 205 пациентов с болезнью Иценко – Кушинга. Из них до 2009 г. – 180 человек, которым были разосланы приглашения для прохождения динамического обследования. Из этой группы отобраны 19 человек с сохранившимися данными первичной медицинской документации (ретроспективные данные). В период с 2009 по 2013 г. под нашим наблюдением с момента установления диагноза «болезнь Иценко – Кушинга» находились 25 пациентов (проспективное исследование). Их обследовали два врача, специализирующихся на обследовании и лечении пациентов с болезнью Иценко – Кушинга, по схеме, разработанной в нашей клинике. В итоге в исследование включены 44 пациента с подтвержденным диагнозом болезни Иценко – Кушинга (табл. 1) и подписавшие информированное согласие. Среди них было 40 (90,9%) женщин и 4 (9,1%) мужчин. В этой группе оценивались жалобы, данные клинического осмотра, уровень основных гормональных показателей, полученные на момент диагностики.

Лабораторные исследования осуществлялись в биохимической лаборатории ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Уровень кортизола в крови определяли методом радиоиммунологического анализа после центрифугирования при 2000 об/мин. Референсные значения кортизола утром составляли от 190 до 650 нмоль/л, вечером – от 50 до 350 нмоль/л. Содержание АКТГ в плазме крови оценивали методом иммунорадиометрического исследования (Immulite 2000, США), нормальные значения утром варьировали от 0,8 до 11 пмоль/л, вечером – от 0 до 5 пмоль/л. Суточную экскрецию свободного кортизола с мочой определяли методом радиоиммунологического анализа (DSL-2100, США), нормальными считались значения в диапазоне от 80 до 250 нмоль/л/сут.

Количественные параметры, у которых отсутствовало нормальное распределение, оценивали по медиане [25-й; 75-й перцентили]. Для выявления корреляционной зависимости применялся метод непараметрической корреляции Спирмена. Для сравнения частоты встречаемости качественных параметров между двумя группами применялся критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ), для сравнения количественных параметров в двух группах – критерий Манна – Уитни. Различия принимались как статистически значимые при  $p < 0,05$ . При статистическом анализе данных применяли программу IBM SPSS Statistics (версия 20.0.0.1, США).

## Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов на момент установления диагноза составил  $37,9 \pm 10,5$  года (см. табл. 1). У большинства больных (у 30 из 44, 68,2%) диагноз установлен в возрасте от 30 до 50 лет. Медиана длительности заболевания (от момента появления жалоб до установления диагноза) составила 35,5 [22; 75] месяца, то есть около 3 лет, что соответствует данным литературы [3–5]. Статистически достоверных различий между группами проспективного и ретроспективного исследований не было.

**Таблица 1.** Общие данные пациентов с болезнью Иценко – Кушинга (n = 44)

Параметр	Общая группа (n = 44)	Ретроспективные данные (n = 19)	Проспективные данные (n = 25)
Возраст, годы	$37,9 \pm 10,5$	36 [27; 45]	39 [32; 45]
Длительность заболевания, месяцы	35,5 [22; 75]	48 [23; 84]	35 [22; 69]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	33,7 [30,4; 38,4]	35 [32; 39,1]	33 [28,2; 36]

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]

Для дальнейшего анализа клинические проявления гиперкортицизма разделены на более специфичные («большие критерии гиперкортицизма») и неспецифические [6].

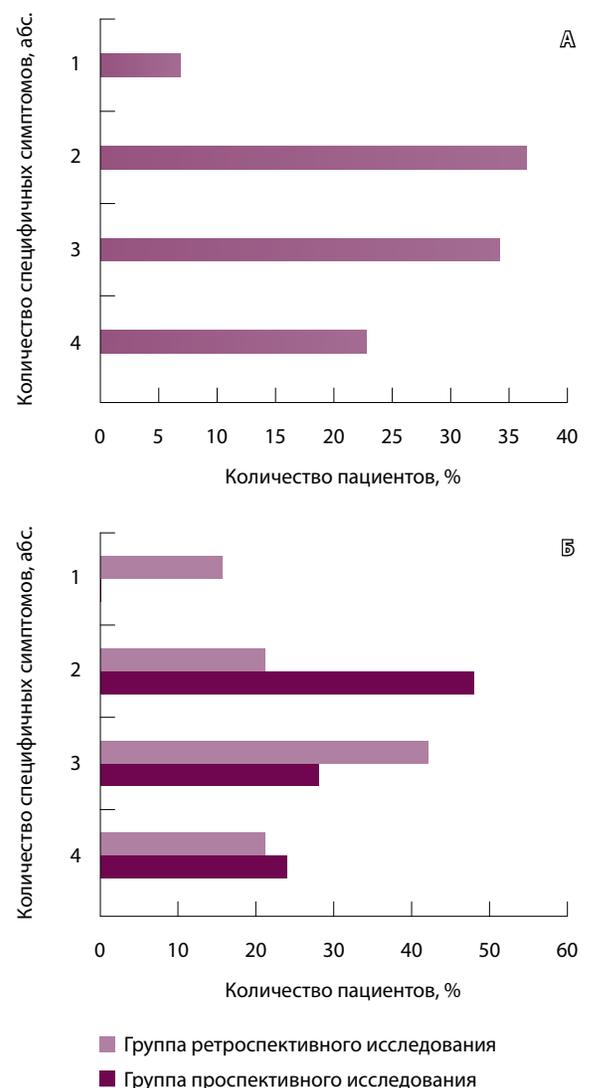
Проявления, наиболее характерные для гиперкортицизма (специфичные симптомы)

Самым частым из наиболее характерных для гиперкортицизма симптомов (далее – специфичных) был матронизм, остальные (склонность к легкому образованию гематом, мышечная слабость, стрии) встречались значительно реже (табл. 2). При этом группы ретроспективного и проспективного исследований статистически значимо различались только по частоте обнаружения стрий (63 и 20% соответственно;  $p=0,005$ ). Предположительно, в ретроспективной группе процент был завышен вследствие недостаточной ориентированности врача на особенности обследования пациента с болезнью Иценко – Кушинга: врач мог указывать в истории болезни наряду с типичными для гиперкортицизма стриями наличие гравидарных и других видов стрий. Стрии чаще выявлялись у более молодых больных с более высоким индексом массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>) ( $p<0,05$ ). Возрастная частота стрий с увеличением ИМТ также, вероятно, отражает завышенный, а не истинный, их процент. Остальные симптомы чаще встречались в группе проспективного исследования, однако достоверных различий между группами не получено.

Уровень кортизола был проанализирован у больных с наличием и отсутствием указанных жалоб. Только у пациентов с мышечной слабостью уровень вечернего кортизола был статистически значимо выше по сравнению с больными, у которых данного симптома не было ( $697 \pm 262$  и  $448 \pm 186$  нмоль/л соответственно;  $p=0,02$ ), что отразилось в наличии прямой корреляционной зависимости от уровня вечернего кортизола ( $r^2=0,3$ ;  $p=0,009$ ). Каких-либо других зависимостей специфичных симптомов, в том числе от возраста, длительности заболевания, не получено. Матронизм отсутствовал только у одного пациента, в связи с чем определить достоверность различий по основным клинико-лабораторным параметрам было невозможно.

Хотя бы один из специфичных симптомов выявлен у всех больных (рис. 1). В качестве единственного симптома не встречались склонность к легкому образованию гематом и мышечная слабость, однако они часто сочетались с другими проявлениями болезни Иценко – Кушинга. У большинства больных (70,5%) на момент диагностики

имелось сочетание 2–3 специфичных симптомов. В группе ретроспективного исследования у 3 из 19 пациентов отмечены все 4 специфичных симптома, в группе проспективного исследования таких пациентов не было. Однако, несмотря на различия по количеству симптомов в двух подгруппах, достоверной разницы между ними не получено. Количество специфичных симптомов не коррелировало с возрастом и длительностью заболевания. Наблюдалась прямая слабая корреляция с утренним уровнем кортизола в крови ( $r^2=0,1$ ;  $p=0,04$ ), а достоверность корреляции с вечерним уровнем кортизола в крови была на границе статистической значимости ( $r^2=0,2$ ;



**Рис. 1.** Количество специфичных симптомов на момент диагностики болезни Иценко – Кушинга: **А** – общая группа ( $n=44$ ), **Б** – после разделения на подгруппы ретроспективного ( $n=19$ ) и проспективного ( $n=25$ ) исследований

**Таблица 2.** Клинические проявления гиперкортицизма у пациентов с болезнью Иценко – Кушинга (n = 44)

Признак	Частота по группам исследования, %		
	общая (n = 44)	ретроспективная (n = 19)	проспективная (n = 25)
<b>Изменение внешности</b>			
перераспределение подкожной жировой клетчатки	100	100	100
матронизм	97,7	100	96
избыточная масса тела и ожирение	93	94,4	92
дорсоцервикальная жировая подушка	86,4	73,7	96*
отеки нижних конечностей	75	73,7	76
отложение жировой клетчатки в надключичных областях	15,9	0	28*
<b>Костно-мышечная система</b>			
мышечная слабость	43,2	36,8	48
<b>Нервная система</b>			
быстрая утомляемость	93,2	89,5	96
головная боль	81,8	89,5	76
апатия	77,3	84,2	72
бессонница	43,2	42,1	44
боль в спине	43,2	57,9	32
раздражительность и плаксивость	38,6	26,3	48
снижение памяти	31,8	31,6	32
повышение аппетита	11,5	10,5	12
снижение аппетита	4,5	5,3	4
<b>Кожа и ее придатки</b>			
гирсутизм у женщин	80	81,3	79,2
легкое образование гематом	47,7	31,6	60
выпадение волос	38,6	36,8	40
стрии	38,6	63,2	20*
гиперпигментация кожи	38,6	26,3	48
дистрофические изменения кожи (истончение, мраморность)	29,5	10,5	44*
длительное заживление ран	27,3	26,3	28
грибковое поражение кожи	22,7	15,8	28
гнойничковые высыпания	29,5	26,3	24
черный акантоз	13,6	5,3	20
<b>Репродуктивная система</b>			
нарушения менструального цикла (женщины)	87,5	87,5	87,5
снижение либидо	50	15,8	52*

\* Статистически значимые различия между группами ретроспективного и проспективного исследований (p &lt; 0,05)



$p=0,05$ ). Иными словами, чем выше был уровень кортизола, тем большее количество симптомов наблюдалось у больного. Корреляции с другими биохимическими параметрами не выявлено, как и наиболее частых сочетаний специфических симптомов.

Таким образом, несмотря на большую специфичность, так называемые наиболее характерные для гиперкортицизма симптомы (за исключением матронизма) встречаются менее чем у половины пациентов, чем, по всей видимости, можно объяснить отсроченную диагностику заболевания.

Неспецифические проявления гиперкортицизма  
У большинства больных имелись неспецифические жалобы и проявления гиперкортицизма (см. табл. 2).

*Изменение внешности.* Прибавку массы тела отметили 93% больных, медиана этого показателя составила 13 [10; 26,2] кг. В результате нормальную массу тела имели только 7% больных, у 16,3% была избыточная масса тела, у 76,7% – ожирение (с преобладанием ожирения I степени в 34,9% наблюдений). Медиана ИМТ составила 33,7 [30,4; 38,4], без различий в группах ( $p>0,05$ ). Степень прибавки массы тела положительно коррелировала с длительностью заболевания ( $r^2=0,16$ ;  $p=0,007$ ), однако для ИМТ каких-либо зависимостей с биохимическими или анамнестическими параметрами не выявлено [7]. Несмотря на увеличение массы тела, только 7 больных отмечали изменения аппетита (5 пациентов – повышение, 2 – снижение).

Характерное для гиперкортицизма перераспределение подкожной жировой клетчатки регистрировали даже при нормальном ИМТ: отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) было более 1 (1,05–1,17), наименьшее значение этого показателя отмечено у пациентов моложе 30 лет. Медиана ОТ/ОБ в ретроспективной группе исследования была статистически значимо выше, чем в проспективной: 1,2 [1,2; 1,3] против 1,05 [1; 1,15] ( $p=0,001$ ). Из всех оцениваемых лабораторных параметров только для ОТ/ОБ обнаружена прямая слабая корреляция с уровнем вечернего кортизола крови ( $r^2=0,2$ ;  $p=0,04$ ). Дорсоцервикальная «подушка» (отложение жировой ткани в области 7-го шейного позвонка) выявлена у 86,4% пациентов. Этот симптом достоверно чаще наблюдался в проспективной группе, что можно объяснить более четким алгоритмом обследования больного. Частота встречаемости данного проявления не коррелировала с возрастом, другими результатами

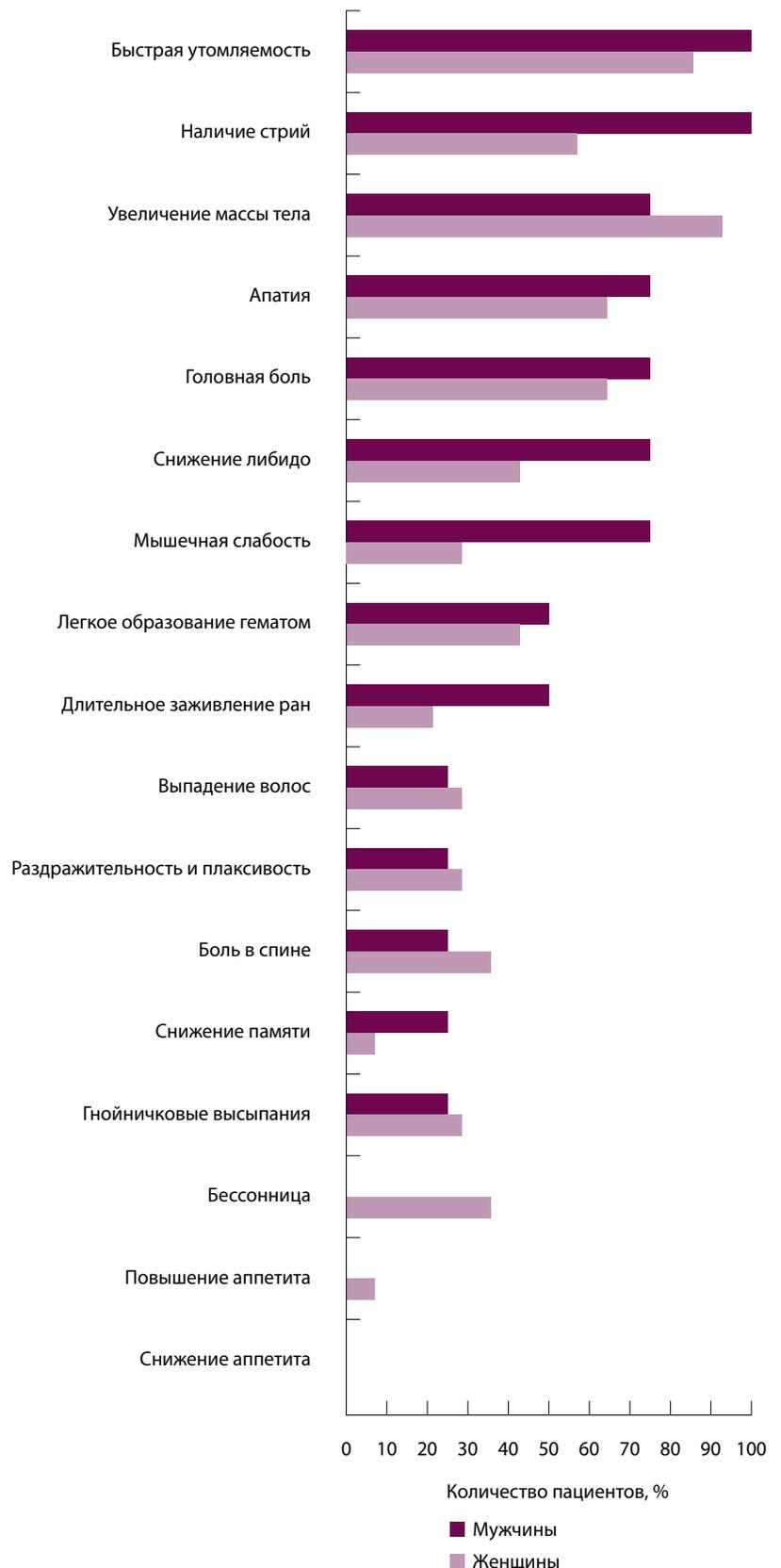


Рис. 2. Частота встречаемости жалоб у мужчин и женщин с болезнью Иценко – Кушинга

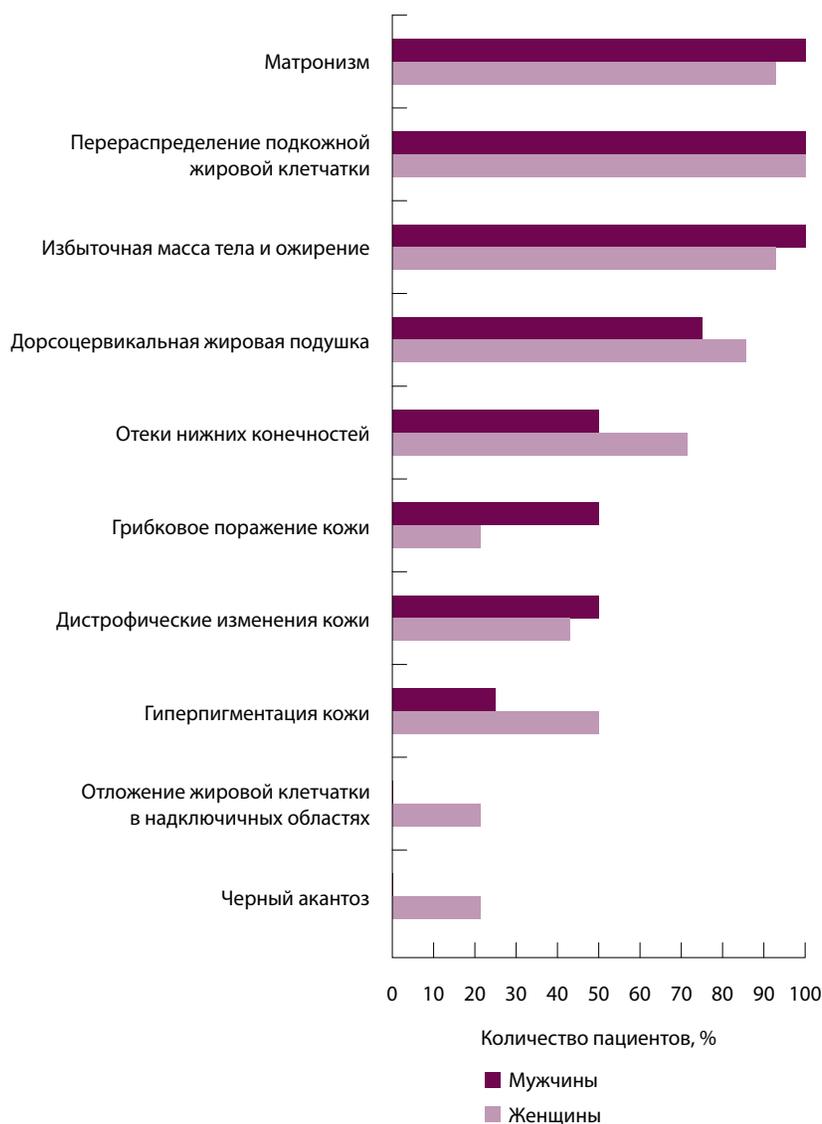


Рис. 3. Результаты осмотра в группе мужчин и женщин с болезнью Иценко – Кушинга

осмотра и лабораторными параметрами, включая уровень кортизола. Отложение жировой клетчатки в надключичных областях описано только у больных в проспективной группе исследования. Отсутствие этого симптома в ретроспективной группе также обусловлено менее тщательным осмотром пациента. Суточная экскреция кортизола с мочой была статистически значимо выше у больных, имеющих отложение жировой клетчатки в надключичных областях ( $1295 \pm 594$  против  $919 \pm 694$ ;  $p = 0,048$ ). Это отразилось и в наличии прямой корреляционной зависимости между двумя параметрами ( $r^2 = 0,15$ ;  $p = 0,04$ ).

Отеки нижних конечностей отмечены у 75% пациентов, у ряда больных отеки были

крайне выражены, с мокнутием кожных покровов. Наличие данного симптома не коррелировало с возрастом и длительностью жалоб, однако отеки значительно реже встречались в возрасте до 30 лет по сравнению с группой старше 30 лет ( $p = 0,02$ ). Наблюдалась прямая слабая корреляция между наличием отеков нижних конечностей и ИМТ ( $r^2 = 0,13$ ;  $p = 0,02$ ), а также уровнем утреннего кортизола ( $r^2 = 0,09$ ;  $p = 0,048$ ).

Матрони́зм выявлен у 97,7% больных и описан в разделе «специфичные симптомы».

**Костно-мышечная система.** К этой системе отнесена жалоба на мышечную слабость, этот параметр прокомментирован выше.

**Нервная система.** Одной из основных жалоб была быстрая утомляемость, по лабораторным параметрам пациенты с наличием и отсутствием этого симптома не различались, как и по возрасту и длительности заболевания.

Известно, что высокие концентрации глюкокортикоидов влияют на психоэмоциональную сферу, хотя механизм этого явления до конца не изучен [8, 9]. Подобные изменения пациенты формулировали как апатию (снижение настроения, потеря интереса к жизни) – 77,3%, раздражительность и плаксивость – 38,6%, бессонницу – 43,2%, снижение памяти – 31,8%. Наличие первых двух жалоб не зависело от возраста и длительности заболевания. Наличие апатии достоверно и положительно коррелировало с уровнями кортизола крови и АКТГ, более сильная корреляционная связь выявлена с вечерним уровнем кортизола крови ( $r^2 = 0,35$ ;  $p = 0,005$ ), который был выше у пациентов с апатией. Снижение памяти и бессонница (43,2%) имели прямую корреляцию с возрастом ( $r^2 = 0,26$ ;  $p < 0,001$  и  $r^2 = 0,1$ ;  $p = 0,03$  соответственно), однако других зависимостей не обнаружено.

Течение заболевания часто сопровождалось болевым синдромом: головная боль беспокоила 81,8% пациентов, боль в спине – 43,2%. Частота жалоб на головную боль не имела статистически значимых различий в возрастных группах, не обнаружено корреляций с гормональными показателями. При этом макроаденома гипофиза выявлена лишь у 2 человек. Боль в спине – симптом, на который должен обратить внимание врач у пациента с гиперкортицизмом, так как причиной боли могут быть компрессионные переломы позвоночника [3]. Вместе с тем глюкокортикоиды обладают анальгезирующим эффектом, что может маскировать перелом [1]. В нашем исследовании на боль в спине жаловались 19 (43,2%) больных, у 6 (31,5%) из них выявлены компрессионные



переломы в поясничном отделе позвоночника. И наоборот, 1 из 7 пациентов с подтвержденным компрессионным переломом позвоночника не отмечал боль в спине. Таким образом, наличие компрессионного перелома в большинстве случаев сопровождалось болью в спине. Кроме того, установлено наличие положительной слабой корреляции боли в спине с ИМТ ( $r^2=0,17$ ;  $p=0,006$ ), но не с возрастом и лабораторными параметрами.

Изменение аппетита отмечали небольшое количество пациентов. Найдена положительная корреляционная зависимость изменения аппетита от уровня АКТГ ( $r^2=0,27$ ;  $p=0,01$  для вечернего и  $r^2=0,17$ ;  $p=0,01$  для утреннего АКТГ). Только одна пациентка отметила снижение массы тела, что не характерно для болезни Иценко – Кушинга, однако аналогичные случаи описаны в литературе [10].

*Изменения кожи и ее придатков.* Самым частым проявлением со стороны кожи оказался гирсутизм (80% женщин). Количественная оценка выраженности гирсутизма не проведена в связи с отсутствием полной информации в первичной медицинской документации. По уровню кортизола крови и мочи пациентки с гирсутизмом и без него не различались. Несмотря на отсутствие корреляционной связи между частотой встречаемости гирсутизма и возрастом, этот симптом выявлен у всех женщин старше 40 лет. У 38,6% больных (16 женщин и 1 мужчина) отмечалось выпадение волос, данный признак не зависел от уровня кортизола.

Гиперпигментация кожи появляется у больных с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом вследствие стимулирующего воздействия АКТГ на меланоциты. Это проявление в большей степени характерно для больных с АКТГ-эктопированным синдромом из-за более высоких концентраций данного гормона [2]. В нашем исследовании гиперпигментация наблюдалась у 38,6% больных. Дистрофические изменения кожи (не включающие стрии) выявлены при осмотре у 29,5% обследованных, при этом чаще в группе проспективного исследования. Черный акантоз как проявление инсулинорезистентности обнаружен у 13,6% больных, чаще данный симптом регистрировали в группе проспективного исследования, но достоверных различий не получено. Ни для одного из этих изменений не выявлено каких-либо корреляционных зависимостей. Следует отметить: у пациентов с дистрофическими изменениями кожи статистически значимо чаще встречались склонность к подкожным кровоизлияниям ( $p=0,004$ ) и длительное

заживление ран ( $p=0,009$ ). Это может быть связано с общностью патогенеза данных клинических проявлений [11, 12].

Гиперкортицизм влияет на местный иммунитет, что отражается в склонности к инфекционно-воспалительным процессам. Так, гнойничковые высыпания на коже встречались у 29,5% пациентов, длительность заболевания оказывала некоторое влияние на наличие этого симптома ( $r^2=0,14$ ;  $p=0,01$ ). Наблюдалась обратная зависимость между наличием высыпаний и возрастом: чем старше был пациент, тем меньше вероятность регистрации этих проявлений ( $r^2=0,2$ ;  $p=0,001$ ), у больных старше 40 лет они отсутствовали. Уровень кортизола вечером был выше у пациентов с гнойничковыми высыпаниями ( $679 \pm 250$  против  $475 \pm 221$  нмоль/л;  $p=0,046$ ). Грибковые поражения кожи (отрубевидный лишай) выявлены у 22,7% больных, каких-либо зависимостей по данному признаку не получено. Длительное заживление ран отметили 27,3% пациентов с болезнью Иценко – Кушинга независимо от возраста. Эта жалоба имела слабую положительную корреляцию с уровнем кортизола крови утром ( $r^2=0,18$ ;  $p=0,006$ ).

*Репродуктивная сфера.* Нарушения менструального цикла часто были причиной обращения пациенток к врачу. Двенадцать из 40 женщин (30%) отметили нерегулярный менструальный цикл, у 23 (57,5%) была вторичная аменорея. Регулярный менструальный цикл сохранился у 5 (12,5%) пациенток. Результаты гормональных исследований репродуктивной системы доступны у 20 женщин со вторичной аменореей. Повышение уровней фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов выявлено у 4 из них (медиана возраста 50,5 [48,8; 54,8] года), что подтверждает менопаузу. У 16 пациенток (медиана возраста 33,5 [29,5; 40,5] года) отмечались низкие уровни лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола, то есть у них был гипогонадотропный гипогонадизм. Суточная экскреция кортизола с мочой была выше у больных с нарушениями менструального цикла, хотя достоверность оказалась на границе значимости ( $993 \pm 629$  против  $536 \pm 159$  нмоль/л;  $p=0,05$ ). Снижение либидо отметили 50% больных, эта жалоба статистически значимо чаще встречалась в группе проспективного исследования. У женщин старше 50 лет этот симптом присутствовал во всех случаях, а в группе до 50 лет – менее чем у половины ( $p=0,03$ ). Заметим, что группа старше 50 лет малочисленная (4 человека) и в нее не входили мужчины.



### Особенности клинических проявлений гиперкортицизма у мужчин

В базе данных зарегистрировано 4 мужчин в возрасте 21, 23, 34 и 34 лет. Учитывая их малую численность, достоверность различий по возрасту с группой женщин оценить было невозможно. Для сравнения клинических проявлений нами выделена соответствующая по возрасту группа женщин (14 с медианой возраста 30,5 [28; 32] года). В группе мужчин диагноз устанавливался в более ранние сроки: длительность заболевания у них составила 30 [9,2; 57] месяцев, у женщин – 65,5 [32,7; 96] месяца ( $p=0,17$ ).

Мужчины чаще женщин жаловались на быструю утомляемость, наличие стрий, мышечную слабость и снижение либидо (рис. 2), но не на бессонницу и изменение аппетита.

Анализ результатов осмотра (рис. 3) выявил тенденцию к более частому грибковому поражению кожи у мужчин и более редкому появлению отека нижних конечностей. У мужчин не встречались черный акантоз, отложение жировой ткани в надключичных областях.

Различий в уровне ИМТ и показателе ОТ/ОБ между группами мужчин и женщин не наблюдалось. Оценить достоверность различий по частоте клинических проявлений гиперкортицизма у мужчин и женщин невозможно по причине малого количества мужчин в базе.

### Выводы

1. Болезнь Иценко – Кушинга страдали молодые пациенты – средний возраст составил

37,9±10,5 года. В последние годы отмечается тенденция к более ранней диагностике заболевания: 35 [22; 69] по сравнению с 48 [23; 84] месяцами, что, вероятно, связано с большей информированностью врачей об этой патологии.

- Из наиболее характерных для гиперкортицизма симптомов (матрионизм, склонность к легкому образованию гематом, мышечная слабость, стрии) только матрионизм встречался у подавляющего большинства больных (97,7%). Не было пациентов без хотя бы одного специфического для гиперкортицизма симптома. У большинства больных (70,5%) на момент диагностики имелись 2–3 специфических симптома, однако какого-либо частого сочетания не выявлено.
- Наиболее частыми неспецифическими симптомами (с частотой встречаемости  $\geq 90\%$ ) были увеличение массы тела и быстрая утомляемость. У большинства (76,7%) больных было ожирение, преобладало ожирение I степени (34,9%). Типичное для гиперкортицизма перераспределение подкожной жировой клетчатки выявлялось даже при нормальной массе тела. У большинства женщин (87,5%) развились нарушения менструального цикла, с которыми они и обращались к врачу.
- Различия в частоте встречаемости жалоб и данных осмотра между группами ретроспективного и проспективного исследований подтверждают необходимость широкого информирования врачей разных специальностей и более тщательного осмотра пациентов, что позволит выявлять гиперкортицизм в более ранние сроки. ☺

### Литература

- Дедов ИИ, Мельниченко ГА, ред. Болезнь Иценко – Кушинга. М.: УП Принт; 2011. 342 с.
- Дедов ИИ, ред. Клиническая нейроэндокринология. М.: УП Принт; 2011. 343 с.
- Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Драгунова НВ, Дзеранова ЛК, Марова ЕИ, Арапова СД, Молитвослова НН, Зенкова ТС, Мельниченко ГА, Дедов ИИ. Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга. Ожирение и метаболизм. 2013;(1):26–31.
- Трошина ЕА, Бельцевич ДГ, Молашенко НВ, Газизова ДО. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение эндогенного гиперкортицизма. Проблемы эндокринологии. 2010;56(2):53–63.
- Valassi E, Santos A, Yaneva M, Tóth M, Strasburger CJ, Chanson P, Wass JA, Chabre O, Pfeifer M, Feelders RA, Tsagarakis S, Trainer PJ, Franz H, Zopf K, Zacharieva S, Lamberts SW, Tabarin A, Webb SM; ERCUSYN Study Group. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. Eur J Endocrinol. 2011;165(3):383–92. doi: 10.1530/EJE-11-0272.
- Nieman LK, Biller BMK, Finding JW, Newell-Price J, Savage MQ, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(5):1526–40. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
- Древаль АВ, Комердус ИВ, Музурина АВ, Нечаева ОА, Тишенина РС, Бородина ЕГ, Анашкина ГА. Распространенность субклинического гиперкортицизма среди больных с сахарным диабетом 2-го типа и алиментарным ожирением. Проблемы эндокринологии. 2014;60(1):9–17. doi: 10.14341/probl20146019-17.
- Badia X, Valassi E, Roset M, Webb SM. Disease-specific quality of life evaluation and its determinants in Cushing's syndrome: what have we learnt? Pituitary. 2014;(2):187–95. doi: 10.1007/s11102-013-0484-2.
- Tang A, O'Sullivan AJ, Diamond T, Gerard A, Campbell P. Psychiatric symptoms as a clinical presentation of Cushing's syndrome. Ann Gen Psychiatry. 2013;12(1):23. doi: 10.1186/1744-859X-12-23.
- Bruno OD, Juárez-Allen L, Rossi MA, Longobardi V. In what clinical settings should Cushing's syndrome be suspected? Medicina (B Aires). 2009;69(6):674–80.
- Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. Clin Endocrinol (Oxf). 1994;40(4):479–84. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02486.x.
- Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Фадеев ВВ. Эндокринология: учебник. М.: Медицина; 2000. 432 с.



## References

1. Dedov II, Mel'nichenko GA, editors. *Bolezn' Itsenko – Kushinga* [Cushing's disease]. Moscow: UP Print; 2011. 342 p. (in Russian).
2. Dedov II, editor. *Klinicheskaya neyroendokrinologiya* [Clinical neuroendocrinology]. Moscow: UP Print; 2011. 343 p. (in Russian).
3. Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, Dragunova NV, Dzeranova LK, Marova EI, Arapova SD, Molitvoslovova NN, Zenkova TS, Mel'nichenko GA, Dedov II. *Metabolicheskie oslozhneniya endogenogo giperkortitsizma. Vyboryatsientov dlya skrininga* [Metabolic complications of endogenous Cushing: patient selection for screening]. *Ozhirenie i metabolism* [Obesity and Metabolism]. 2013;(1):26–31 (in Russian).
4. Troshina EA, Bel'tsevich DG, Molashenko NV, Gazizova DO. *Diagnostika, differentsial'naya diagnostika i lechenie endogenogo giperkortitsizma* [Diagnosis, differential diagnosis and treatment of endogenous hypercortisolism]. *Problemy endokrinologii* [Problems of Endocrinology]. 2010;56(2):53–63 (in Russian).
5. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Tóth M, Strasburger CJ, Chanson P, Wass JA, Chabre O, Pfeifer M, Feelders RA, Tsagarakis S, Trainer PJ, Franz H, Zopf K, Zacharieva S, Lamberts SW, Tabarin A, Webb SM; ERCUSYN Study Group. *The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics.* *Eur J Endocrinol.* 2011;165(3):383–92. doi: 10.1530/EJE-11-0272.
6. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. *The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1526–40. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
7. Dreval' AV, Komerduš IV, Muzurina AV, Nechaeva OA, Tishenina RS, Borodina EG, Anashkina GA. *Rasprostranennost' subklinicheskogo giperkortitsizma sredi bol'nykh s sakharnym diabetom 2-go tipa i alimentarnym ozhireniem* [The prevalence of subclinical hypercortisolism among the patients presenting with type 2 diabetes mellitus and alimentary obesity]. *Problemy endokrinologii* [Problems of Endocrinology]. 2014;60(1):9–17. doi: 10.14341/probl20146019-17. (in Russian).
8. Badia X, Valassi E, Roset M, Webb SM. *Disease-specific quality of life evaluation and its determinants in Cushing's syndrome: what have we learnt?* *Pituitary.* 2014;(2):187–95. doi: 10.1007/s11102-013-0484-2.
9. Tang A, O'Sullivan AJ, Diamond T, Gerard A, Campbell P. *Psychiatric symptoms as a clinical presentation of Cushing's syndrome.* *Ann Gen Psychiatry.* 2013;12(1):23. doi: 10.1186/1744-859X-12-23.
10. Bruno OD, Juárez-Allen L, Rossi MA, Longobardi V. *In what clinical settings should Cushing's syndrome be suspected?* *Medicina (B Aires).* 2009;69(6):674–80.
11. Etxabe J, Vazquez JA. *Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach.* *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;40(4):479–84. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02486.x.
12. Dedov II, Mel'nichenko GA, Fadeev VV. *Endokrinologiya: uchebnik* [Endocrinology: a textbook]. Moscow: Meditsina; 2000. 432 p. (in Russian).

# Clinical manifestations of Cushing's disease (results of analysis of the clinical database of the Moscow Region)

Komerduš I.V.<sup>1</sup> • Dreval' A.V.<sup>1</sup> • Chekanova A.V.<sup>1</sup> • Akulkina L.A.<sup>2</sup>

**Background:** Cushing's disease (CD) is a severe multimorbid disorder that affects primarily young people in their productive age. In most cases, the diagnosis is delayed and patients with complications of hypercortisolism are seen by doctors of various specialties. **Aim:** To identify the most frequent clinical signs and symptoms of CD at the time of diagnosis, to assess an association between clinical manifestations of hypercortisolism and main clinical and laboratory parameters. **Materials and methods:** We examined 44 CD patients registered in the database of CD patients of the Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI). **Results:** The mean age of patients was 37.9 ± 10.5 years, with most of them (68.2%) being in the age range of 30 to 50 years. The median of disease duration was 35.5 [22; 75] months. Facial plethora, which

is the most characteristic sign of hypercortisolism, was seen in 97.7% of patients. Striae, thought to be most often associated with hypercortisolism, were found only in 38.6% of patients. The most frequent complaints (> 80%) were weight gain, fatigue, headache, and menstrual dysfunction. Some of the symptoms showed a positive correlation with cortisol levels. **Conclusion:** Clinical manifestations of CD are mostly non-specific. Only facial plethora was highly prevalent of all typical symptoms of hypercortisolism. At least one of the "specific" symptoms was found in all patients.

**Key words:** hypercortisolism, hypercortisolism, Cushing's disease, clinical signs, symptoms, complaints

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-430-438

**Komerduš Irina V.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>  
✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 522 86 37.  
E-mail: komerdus@gmail.com

**Dreval' Aleksandr V.** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapeutic Endocrinology; Chief of Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

**Chekanova Anastasiya V.** – MD, Endocrinologist, Department of Therapeutic Endocrinology<sup>1</sup>

**Akulkina Larisa A.** – Student, Faculty of Basic Medicine<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskii gory, Moscow, 119991, Russian Federation



# Биохимические маркеры сыворотки крови и мочи при обследовании больных нейроэндокринными опухолями

Любимова Н.В.<sup>1</sup> • Кушлинский Н.Е.<sup>1</sup>

В обзоре представлены современные данные о нейроэндокринных опухолях (НЭО), которые в отличие от других новообразований способны вырабатывать биологически активные вещества (гормоны, вазоактивные пептиды, амины), что является основной характеристикой, объединяющей разнородную группу и определяющей клиническое течение болезни. Приведены обобщенные рекомендации по биохимической диагностике и подтверждению гиперфункциональных синдромов на основе исследования панели биохимических маркеров НЭО. Рассмотрены данные зарубежных авторов, касающиеся изучения клинической значимости универсальных и специфических маркеров НЭО, а также результаты собственных исследований.

Обследованы 330 больных НЭО различных локализаций (поджелудочная железа, желудок,

тонкая и толстая кишка, легкие), а также группа пациентов с метастазами НЭО из невыявленного первичного очага, получавших лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В группу контроля вошли 115 практически здоровых людей. Определены хромогранин А (ХгА) и серотонина в плазме и сыворотке крови, а также 5-гидроксииндолилуксусной кислоты (5-ГИУК) в суточной моче проводили до начала и в процессе лечения стандартизованным иммуноферментным методом в планшетном формате при использовании соответствующих тест-систем: “Chromogranin A ELISA kit” (Dako A/S), “Serotonin ELISA” и “5-HIAA ELISA” (IBL International GMBH). Проведена оценка клинического значения ХгА как универсального маркера НЭО, а также серотонина и его метаболита 5-ГИУК в качестве специфических маркеров карциноидного синдрома. Показано, что

ХгА является наиболее эффективным маркером биохимического обследования больных в целях диагностики, оценки распространенности и мониторинга НЭО. ХгА характеризуется высокой диагностической чувствительностью (63,4–88,9%) при НЭО различных типов. Получены доказательства зависимости секреции ХгА от распространенности и биологической активности опухолевого процесса. Особое значение определение ХгА приобретает при нефункционирующих опухолях, при которых серотонин и 5-ГИУК обладают низкой чувствительностью, являясь специфическими маркерами карциноидного синдрома.

**Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли, биохимические маркеры, диагностика, мониторинг, прогноз

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-439-450

**Н**ейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований с локализацией практически в любом органе. Биологические характеристики НЭО зависят от их анатомической локализации, клеток-предшественников и секреторной функции. Отличительной особенностью НЭО считается способность продуцировать биологически активные соединения (гормоны, вазоактивные пептиды, амины), проявляющие себя своеобразными клиническими синдромами и симптомами. Существенную помощь в постановке диагноза и последующем мониторинге эффективности лечения НЭО может оказать определение циркулирующих маркеров при биохимическом исследовании крови и мочи, перечень которых постоянно растет и в настоящее время включает более 30 показателей.

Основным в группе общих маркеров и наиболее значимым циркулирующим биохимическим

**Любимова Нина Васильевна** – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр., лаборатория клинической биохимии<sup>1</sup>  
✉ 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (499) 324 11 69.  
E-mail: biochimia@mtu-net.ru

**Кушлинский Николай Евгеньевич** – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

маркером, позволяющим в большинстве случаев идентифицировать опухоли нейроэндокринной природы, является хромогранин А (ХгА). Биохимическая диагностика НЭО дополняется специфическими маркерами в соответствии с типом опухоли и имеющейся у больного клинической картиной. К маркерам, важным для оценки биологической активности НЭО и выявления карциноидного синдрома, относят серотонин, продукция которого является одним из главных этиологических факторов заболевания, и его метаболит 5-гидроксииндолилуксусную кислоту (5-ГИУК), экскретирующуюся с мочой. При наличии симптоматики, характерной для эктопической или аутопической продукции биологически активных пептидов и аминов, а также при иммуногистохимическом выявлении экспрессии одного из специфических пептидов рекомендуется дополнительно провести исследование соответствующего маркера в сыворотке или плазме крови (табл. 1) [1].



Сообразно современным представлениям о молекулярно-биологических особенностях НЭО и руководствуясь имеющейся методической базой, Европейское общество по НЭО (European Neuroendocrine Tumor Society – ENETS) разработало рекомендации по стандартизации обследования больных на основе биохимических маркеров. При этом в группе универсальных маркеров отмечено особое место ХгА, обладающего в отличие от других биологически активных соединений наилучшим сочетанием диагностической чувствительности и специфичности, что делает его основным маркером НЭО [2]. Повышение эффективности биохимической диагностики НЭО достигается при расширении спектра исследуемых маркеров, как общих, так и специфических, соответственно типу опухоли и имеющейся у больного клинической картине:

- карциноидный синдром: ХгА, серотонин, и/или 5-ГИУК;
- гастроэнтеропанкреатические опухоли: ХгА, гастрин, глюкагон, инсулин, проинсулин, С-пептид, панкреатический полипептид, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), соматостатин, гистамин, адренорекортикотропный гормон (АКТГ), гормон роста (соматотропный гормон), тахикинины,  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ);
- НЭО легких и средостения: ХгА, кальцитонин, паратиреоидный гормон, соматотропный гормон, нейронспецифическая енолаза, гистамин, АКТГ;
- феохромоцитома: ХгА, основные катехоламины (адреналин, норадреналин), метаболиты катехоламинов (метанефрин, норметанефрин);
- опухоли гипофиза: ХгА, пролактин, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол (женщины), тестостерон (мужчины), тиреотропный гормон, свободные формы Т3 и Т4;
- АКТГ-эктопический синдром: ХгА, АКТГ и кортизол (с динамикой утром и вечером).

При некоторых редких локализациях НЭО требуется также определение других гормонов и нейропептидов ( $\alpha$ -субъединица гликопротеиновых гормонов гипофиза,  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединица ХГЧ, нейрокинин А, брадикинин, нейропептид К, нейропептид Y, вещество P), клиническая значимость которых ограничивается оценкой их функциональной активности и не имеет диагностического значения.

Рекомендации I.M. Modlin и соавт. (2006) по обследованию больных с гастроинтестинальными

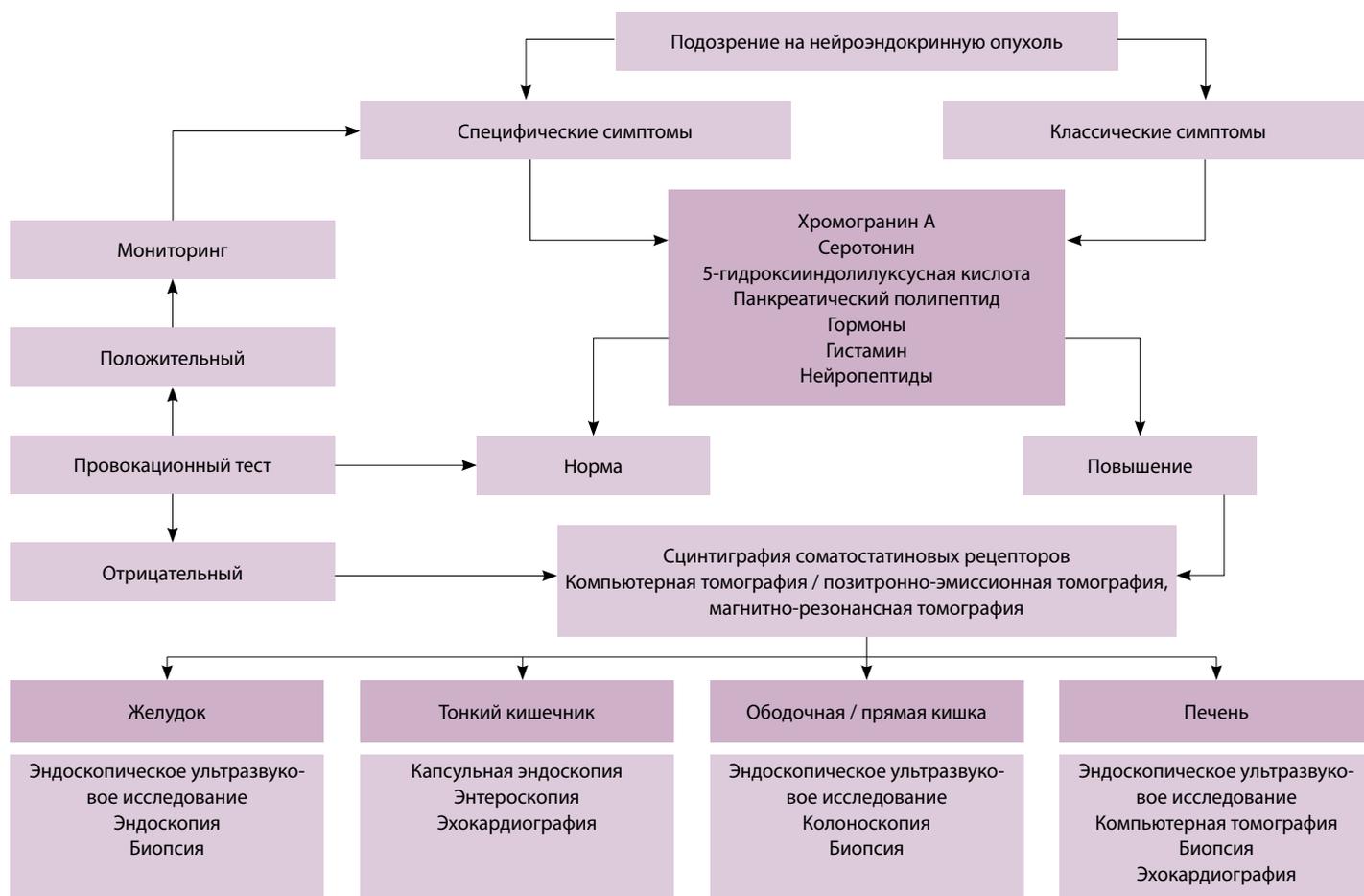
НЭО также отражают центральную роль ХгА (рисунок) [3]. В алгоритм, разработанный с учетом локализации и клинических особенностей течения НЭО, наряду со стандартными методами визуализации в качестве обязательного биохимического маркера входит ХгА. При этом отмечается необходимость назначения и исследования универсальных и специфических маркеров НЭО на начальном этапе обследования пациентов, что в целом способствует оптимизации диагностической и лечебной тактики [3, 4].

В целом НЭО представляют собой наиболее разнородную группу неоплазий, сложную в диагностическом отношении вследствие их клинических и биологических особенностей. В зависимости от гормональной активности опухоли и сопутствующих клинических проявлений НЭО делят на функционирующие и нефункционирующие.

Функционально активные опухоли ассоциированы с гормональной секрецией. Они составляют примерно 60% НЭО поджелудочной железы (10% – по общей группе) и включают карциноидный синдром, синдром Золлингера – Эллисона, синдром Вернера – Моррисона, гипогликемию и другие. В табл. 2 представлены обобщенные рекомендации по использованию биохимических маркеров с учетом имеющихся клинических признаков, синдромов и типа НЭО [2–8]. При этом диагноз функционирующей опухоли требует обязательного подтверждения гиперфункционального синдрома на основе исследования панели биохимических маркеров НЭО.

Таблица 1. Биохимические маркеры нейроэндокринных опухолей [1]

Исследование	Универсальные маркеры	Специфические маркеры
Сыворотка или плазма крови	Хромогранин А Панкреатический полипептид Нейронспецифическая енолаза $\alpha$ -субъединица гликопротеиновых гормонов	Серотонин Гастрин Инсулин С-пептид Проинсулин Вазоактивный интестинальный пептид Глюкагон Гистамин Соматостатин Кальцитонин Паратиреоидный гормон Соматотропный гормон Адренорекортикотропный гормон Кортизол Катехоламины Нейропептиды
Суточная моча	–	Серотонин 5-гидроксииндолилуксусная кислота Метанефрин Норметанефрин



Диагностическая стратегия при нейроэндокринных опухолях (по I.M. Modlin и соавт. [3])

Результаты исследования ХгА при различных типах НЭО, полученные разными авторами в период с 1998 г. по настоящее время, подтверждают его высокую диагностическую чувствительность при НЭО желудка (76%), подвздошной кишки (80%), бронхолегочной системы (70%), гастриномах (100%), синдроме множественных эндокринных неоплазий (78%), феохромоцитоме (98%). При этом установлена зависимость чувствительности ХгА как маркера НЭО от распространенности процесса, которая достигала 95–100% у пациентов с метастатическим поражением печени [9–16]. Особый интерес представляет высокая частота повышения ХгА (до 57–75%) при нефункционирующих опухолях, диагностика которых осложняется отсутствием клинической симптоматики и продукции биологически активных соединений [14, 17]. На важное клиническое значение определения маркера указывают также авторы, работами которых подтверждена высокая диагностическая чувствительность ХгА

у больных с нефункционирующими НЭО поджелудочной железы (50–75%) при специфичности от 68 до 100% [11, 18]. Кроме того, повышение чувствительности биохимической диагностики нефункционирующих НЭО поджелудочной железы до 90–95% достигалось при комплексном определении ХгА и панкреатического полипептида [17].

О высокой диагностической чувствительности ХгА свидетельствует увеличение его уровня в плазме крови до клинической манифестации рецидива у пациентов с НЭО средней кишки после радикального удаления опухоли. Примечательно, что уровень маркера повышался задолго до обнаружения прогрессии по данным компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии [19]. ХгА считают ранним маркером карциноидных опухолей передней и задней кишки [3, 4]. Если не доказана другая причина, повышение ХгА в плазме крови следует рассматривать как биохимическое проявление НЭО. Самые высокие концентрации ХгА в плазме наблюдали

**Таблица 2.** Гормонпродуцирующие опухоли и рекомендуемые биохимические маркеры

Тип опухоли (синдром)	Основные клинические признаки синдрома	Рекомендуемые исследования
Карциноид (карциноидный синдром)	Сосудистые реакции, диарея, бронхиальная обструкция, гипертонические кризы	Хромогранин А, серотонин, экскреция 5-гидроксииндолилуксусной кислоты, гистамин, вазоактивный интестинальный пептид, панкреатический полипептид
Инсулинома	Частые приступы гипогликемии натощак и в утренние часы, купируемые приемом сахара или введением глюкозы	Инсулин, С-пептид, проинсулин, глюкагон, панкреатический полипептид в плазме крови; уровень глюкозы
Гастронома (синдром Золлингера – Эллисона)	Язвенная болезнь агрессивного течения (характерны высокая кислотность желудочного сока, множественность и низкое расположение язв), диарея, стеаторея	Хромогранин А, базальный и стимулированный уровень гастрина, инсулин, глюкагон, панкреатический полипептид в плазме крови; базальная и стимулированная кислотность желудочного сока
ВИПома (синдром Вернера – Моррисона)	Интермиттирующая или постоянная водная диарея с большим объемом каловых масс, гипокалиемия, гипоахлоргидрия, похудание	Хромогранин А, вазоактивный интестинальный пептид, глюкагон, соматостатин, панкреатический полипептид в плазме крови; кислотность желудочного сока; объем стула; электролиты сыворотки крови и стула
Глюкагонома	Некротическая мигрирующая эритема, сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе, поражения слизистых оболочек, похудание, анемия	Хромогранин А, глюкагон, панкреатический полипептид, инсулин в плазме крови; аминокислоты, гематологический анализ
Соматостатинома	Холелитиаз, сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе, диспепсия, ахлоргидрия, анемия, диарея/стеаторея	Хромогранин А, соматостатин, панкреатический полипептид в плазме крови; кислотность желудочного сока; гематологический анализ

у пациентов с НЭО тонкой кишки, которые обычно ассоциированы с карциноидным синдромом [20]. В ряде исследований показана связь уровня ХгА с распространением заболевания, опухолевой массой и наличием метастазов. Получены убедительные доказательства значительного увеличения уровня маркера у пациентов с прогрессированием заболевания или с наличием метастазов в печени по сравнению с локализованным процессом [21].

В нескольких работах особое внимание уделяется использованию ХгА в мониторинге НЭО. На основании достоверного снижения средних значений, а также медиан ХгА в сыворотке крови больных после хирургического или химиотерапевтического лечения по отношению к соответствующим исходным уровням был сделан вывод о возможности использования ХгА как маркера для оценки эффективности лечения [22, 23]. Авторы рассчитали количественные критерии для оценки динамики опухолевого процесса с учетом аналитической вариабельности метода, а также вариабельности при серийном определении ХгА. При этом клинически значимым в мониторинге опухолевого процесса рассматривают изменение уровней ХгА на 44–50% [24, 25]. Прогрессирование или регрессию НЭО подтверждали с высокой степенью достоверности соответственно при увеличении или снижении

ХгА по отношению к базальному уровню маркера более чем на 44–50%. По данным других исследователей, изменение результатов серийного определения ХгА более чем на 25% соответствовало опухолевому статусу в 80% наблюдений [26]. Было отмечено, что снижение уровня маркера более чем на 80% после циторедуктивных операций связано с ослаблением симптомов и улучшением контроля заболевания и прогноза.

При назначении маркеров НЭО необходимо иметь в виду: на результаты их определения могут оказывать влияние различные эндогенные и экзогенные факторы. Биохимическое обследование больных с опухолями нейроэндокринной природы требует соблюдения методических условий взятия крови и сбора мочи, а также проведения специальной подготовки больных, по крайней мере за 2–3 суток до исследования, с учетом особенностей метаболизма и экскреции определяемых маркеров [1, 11, 24, 27–29]. Одно из главных условий – взятие крови в утренние часы (желательно до 9 часов) натощак в отсутствие каких-либо диагностических или лечебных мероприятий. Важно учитывать анамнез больного (в частности, нарушения функции почек, печени, сердечно-сосудистой системы могут оказаться причиной повышенных уровней некоторых маркеров), а также выполнять специальные рекомендации. Так, существенное влияние



на показатели 5-ГИУК и серотонина может оказать употребление в пищу богатых триптофаном продуктов (бананы, авокадо, сливы, ананасы, баклажаны, помидоры, грецкие орехи, шоколад, кофе), в связи с чем пациентам следует воздерживаться от употребления этих продуктов в течение трех суток до начала сбора мочи или взятия крови на серотонин. На уровень 5-ГИУК в суточной моче влияет также ряд лекарственных препаратов, которые могут вызывать как повышение ее концентрации (парацетамол, кофеин, ацетанилид, фенацетин, резерпин, цисплатин, фторурацил, мелфалан), так и снижение (ацетилсалициловая кислота, леводопа, метилдопа, ингибиторы моноаминоксидазы, фенотиазины, трициклические антидепрессанты, кортикотропин, хлорпромазин, гепарин, имипрамин, октреотид). Существуют также ограничения при определении ХгА; его концентрация в плазме крови может повышаться на фоне приема препаратов, снижающих кислотность желудочного сока (ингибиторы протонной помпы, антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина), которые следует отменять за 3–7 дней до анализа.

### Собственные данные

Результаты использования биохимических маркеров НЭО при обследовании пациентов ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России подтверждают целесообразность их широкого внедрения в клиническую практику в целях оптимизации диагностики, мониторинга и оценки эффективности терапии НЭО. В лаборатории клинической биохимии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России на протяжении последних лет проводятся сравнительные исследования ХгА и других наиболее часто используемых маркеров у больных НЭО и практически здоровых людей [1, 30]. Полноценное обследование больных НЭО достигается при использовании панели биохимических маркеров на основе стандартизованных тест-систем в автоматизированном и пласечном формате. Налаженная методическая база позволяет использовать широкий спектр маркеров для исследования не только основных, но и специфических маркеров, необходимых для выявления НЭО, оценки их биологической активности, распространенности и прогноза, а также мониторинга терапии. В табл. 3 представлены общие данные по биохимическим маркерам НЭО с характеристикой используемых стандартизованных тест-систем и соответствующих референсных

значений, а также исследуемого биологического материала.

В анализ вошли результаты обследования 330 больных НЭО от 18 до 83 лет (медиана 57 лет), из них 213 (64,5%) женщин и 117 (35,5%) мужчин, которые находились на лечении в ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2008 по 2014 г. Наиболее многочисленные группы составили 90 (27,3%) пациентов с НЭО поджелудочной железы и 68 (20,6%) – с НЭО легких и средостения, 42 (12,7%) больных были с диагнозом НЭО желудка, 36 (10,9%) – с НЭО тонкой кишки, наименьшую группу составили 29 пациентов (8,8%) с НЭО толстой кишки. Была также включена группа пациентов с метастазами НЭО из невыявленного первичного очага, которая состояла из 65 человек (19,7%). Преимущественной локализацией отдаленных метастазов в этой группе была печень (88,2%). При первичном обследовании больных НЭО в целом по группе у 209 (63,3%) были выявлены метастазы в печени, у 151 (45,8%) – клинические признаки карциноидного синдрома. В группу контроля вошли 115 практически здоровых мужчин (13) и женщин (102) от 17 до 84 лет (медиана 54 года).

Взятие крови проводилось из локтевой вены утром натощак с предварительной подготовкой пациентов согласно инструкции, разработанной в лаборатории на основании существующих рекомендаций [1, 11, 24, 29, 30]. Определение ХгА и серотонина в плазме и сыворотке крови, а также 5-ГИУК в суточной моче проводили до начала и в процессе лечения стандартизованным иммуноферментным методом в пласечном формате при использовании соответствующих тест-систем “Chromogranin A ELISA kit” (Dako A/S), “Serotonin ELISA” и “5-HIAA ELISA” (IBL International GMBH).

Результаты сравнительного анализа (табл. 4) показали: медианы базальных уровней изученных маркеров в общей группе больных НЭО статистически значимо ( $p < 0,0001$ ) превышали соответствующие показатели практически здоровых мужчин и женщин, вошедших в контрольную группу. Для больных НЭО была характерна выраженная вариабельность ХгА, при этом максимальные концентрации были зафиксированы у больных НЭО желудка (102000 Ед/л) и легкого (29603 Ед/л). Наиболее высокие медианы ХгА были выявлены при НЭО толстой кишки (123 Ед/л) и поджелудочной железы (121 Ед/л). При всех локализациях уровни ХгА с высокой степенью достоверности ( $p < 0,000001$ ) отличались от



Таблица 3. Биохимические маркеры нейроэндокринных опухолей

Маркер	Клиническое значение	Метод, тест-система	Исследуемый биоматериал	Референсный уровень
<b>Универсальный</b>				
хромогранин А	Все типы НЭО: диагностика, мониторинг, прогноз	Иммуноферментный анализ плащечный (Dako A/S)	Плазма крови	< 18 Ед/л
		Иммуноферментный анализ плащечный (Euro Diagnostica)	Сыворотка крови	< 108 нг/мл
нейронспецифическая енолаза	Мелкоклеточный рак легких, НЭО легких, медуллярный рак щитовидной железы, нейроblastoma	Электрохемилюминесцентный анализ (Cobas)	Сыворотка крови	< 12,5 нг/мл
панкреатический полипептид	НЭО поджелудочной железы, нефункционирующие НЭО, опухоли без выявленного первичного очага, карциноидный синдром	Иммуноферментный анализ плащечный (Peninsula Laboratories)	Плазма крови с ингибитором протеаз	< 800 пг/мл
<b>Специфический</b>				
серотонин	Карциноидный синдром, карциноиды	Иммуноферментный анализ плащечный (IBL)	Сыворотка крови	30–200 нг/мл
5-гидроксииндолилуксусная кислота	Карциноидный синдром, карциноиды	Иммуноферментный анализ плащечный (IBL)	Суточная моча, собранная с консервантом	< 53 мкмоль/сут
гистамин	НЭО передней кишки, карциноидный синдром	Иммуноферментный анализ плащечный (IBL)	Плазма крови	< 1 нг/мл
гастрин	НЭО желудка, гастринома	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Сыворотка крови	13–115 пг/мл
инсулин	Инсулинома	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Сыворотка крови	< 30 мкМЕ/мл
С-пептид	Инсулинома	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Сыворотка крови	1–4,5 нг/мл
глюкагон	Глюкагонома, инсулинома	Иммуноферментный анализ плащечный (BioVendor)	Плазма крови с ингибитором протеаз	< 400 пг/мл
соматостатин	соматостатинома, ВИПома	Иммуноферментный анализ плащечный (Peninsula Laboratories; USCN Life Science)	Плазма крови с ингибитором протеаз	< 300 пг/мл
вазоактивный интестинальный пептид	ВИПома, карциноидный синдром	Иммуноферментный анализ плащечный (Peninsula Laboratories; USCN Life Science)	Плазма крови с ингибитором протеаз	< 280 пг/мл
кальцитонин	Медуллярный рак щитовидной железы, НЭО легких	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Сыворотка крови	0–28 нг/л
соматотропный гормон	НЭО легких и средостения	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Сыворотка крови	< 1 нг/мл (мужчины) < 10 нг/мл (женщины)
АКТГ	АКТГ-эктопический синдром	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Плазма крови	1,5–14 пкмоль/л
кортизол	АКТГ-эктопический синдром	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Сыворотка крови	138–690 нмоль/л
паратиреоидный гормон	Синдромы множественных эндокринных неоплазий, НЭО легкого	Электрохемилюминесцентный анализ (Cobas)	Сыворотка крови	15–65 пкг/мл
синаптофизин	Мелкоклеточный рак легких, ассоциированные с НЭО паранеопластические синдромы	Иммуноферментный анализ плащечный (USCN Life Science)	Сыворотка крови	< 0,12 нг/мл
мозговой натрийуретический пропептид	Ассоциированный с НЭО кардиофиброз, карциноидный синдром	Иммунохемилюминесцентный анализ (Immulite)	Сыворотка крови	< 170 пг/мл

НЭО – нейроэндокринные опухоли, АКТГ – аденокортикотропный гормон

**Таблица 4.** Уровни маркеров нейроэндокринных опухолей у больных нейроэндокринными опухолями разных локализаций

Группа исследования	Хромогранин А, Ед/л	Серотонин, нг/мл	5-гидроксииндолилуксусная кислота, мкмоль/сут
Общая группа НЭО	118,3 (39,5–550)	391,6 (208,6–1459,9)	78 (35–352)
НЭО разных локализаций:			
желудок	57,3 (35,6–215)	212 (123–279)	35 (31–143)
поджелудочная железа	121 (44,8–591)	337 (186–581)	40 (29–206)
тонкая кишка	109 (58,9–405)	1402 (769–1966)	190 (44–380)
толстая кишка	123 (31,4–411)	1564 (427–1884)	308 (90,5–562)
легкие и средостение	97,4 (30,2–487)	265 (174–416)	42,5 (33–218)
невыявленный первичный очаг	452 (55,3–1082)	1194 (290–1925)	171 (33–525)
Контрольная группа	15,3 (9,8–19,4)	169 (130–235)	30 (25–44)

Данные представлены в виде медианы и квартилей (в скобках)

НЭО – нейроэндокринные опухоли

контроля. В группе больных НЭО с метастазами из невыявленного первичного очага медиана была максимальной (452 Ед/л) при наиболее высоких значениях квартилей (55,3–1082 Ед/л), что подтверждало зависимость секреции ХгА от распространенности опухолевого процесса. В этой группе пациентов медиана ХгА была статистически значимо ( $p < 0,01$ ) повышена по отношению к медианам, полученным в группах больных с верифицированной локализацией НЭО.

Уровни серотонина в сыворотке крови больных НЭО достоверно ( $p < 0,000001$ ) превышали аналогичный показатель в группе практически здоровых мужчин и женщин. Наиболее высокие медианы серотонина были характерны для НЭО тонкой (1402 нг/мл) и толстой кишки (1564 нг/мл). При всех локализациях, кроме НЭО желудка ( $p = 0,23$ ), уровни серотонина с высокой степенью достоверности ( $p < 0,00001$ ) отличались от уровней, полученных в группе практически здоровых мужчин и женщин. В группе больных НЭО с метастазами из невыявленного первичного очага медиана серотонина была достаточно высокой (1194 Ед/л) и статистически значимо отличалась от контрольной группы ( $p < 0,000001$ ), причем максимальное значение серотонина также было выявлено в этой группе больных (6482 нг/мл). Подобные повышения уровня серотонина в группе пациентов с метастазами НЭО из невыявленного первичного очага могут отражать зависимость секреции серотонина от распространенности опухолевого процесса. При этом в отличие от ХгА

достоверных различий для серотонина в группе больных НЭО с метастазами из невыявленного первичного очага по сравнению с НЭО тонкой и толстой кишки не было получено.

По нашим данным, экскреция 5-ГИУК сточной мочой в общей группе больных НЭО статистически значимо ( $p < 0,00016$ ) превышала соответствующий показатель в контрольной группе. Максимальные концентрации 5-ГИУК были зафиксированы у больных НЭО поджелудочной железы (2063 мкмоль/сут), а также в группе НЭО легких и средостения (1150 мкмоль/сут). Наиболее высокие медианы 5-ГИУК были характерны для НЭО толстой (308 мкмоль/сут) и тонкой кишки (190 мкмоль/сут). При всех локализациях, за исключением НЭО желудка ( $p = 0,11$ ) и НЭО легких и средостения ( $p = 0,071$ ), уровни 5-ГИУК достоверно ( $p < 0,05$ ) отличались от уровней, полученных у практически здоровых мужчин и женщин. В группе больных НЭО с метастазами из невыявленного первичного очага медиана 5-ГИУК была достаточно высокой (170,5) и достоверно отличалась от контрольной группы ( $p < 0,0035$ ).

Зависимость секреции маркеров от клинических характеристик НЭО была дополнительно подтверждена при сравнительном анализе результатов их определения у больных с наличием и отсутствием метастазов в печени и карциноидного синдрома (табл. 5). Так, при анализе уровней ХгА выявлено, что при метастатическом поражении печени медиана ХгА более чем в 9 раз превышала показатель у пациентов без поражения

**Таблица 5.** Зависимость уровней маркеров нейроэндокринных опухолей от распространенности и активности опухоли

Больные нейроэндокринными опухолями	Хромогранин А, Ед/л	Серотонин, нг/мл	5-гидроксииндолилуксусная кислота, мкмоль/сут
Без метастазов в печени	39,4 (21,5–79,6)	236 (134–346)	37 (27–92)
С поражением печени	319 (89,3–796)	759 (250–1747)	143 (36–450)
Без карциноидного синдрома	61,9 (29,7–150)	269 (147–516)	49 (31–106)
С карциноидным синдромом	283,9 (80,8–741)	978 (293–1868)	142 (35–405)

Данные представлены в виде медианы и квартилей (в скобках)

печени ( $p < 0,000001$ ). При этом медианы в обеих подгруппах пациентов были достоверно выше по отношению к показателю группы практически здоровых мужчин и женщин ( $p < 0,000001$ ). Установлено повышение медианы уровня маркера в плазме крови у больных с карциноидным синдромом по сравнению с подгруппой больных без клинических признаков карциноидного синдрома ( $p < 0,000001$ ). В обеих подгруппах медианы были статистически значимо выше по отношению к показателю группы контроля ( $p < 0,000001$ ).

При метастатическом поражении печени медиана серотонина более чем в 3 раза превышала показатель у пациентов без поражения печени ( $p < 0,000001$ ). Нами было выявлено повышение медианы уровня маркера в сыворотке крови у больных с карциноидным синдромом по сравнению с подгруппой больных без клинических признаков карциноидного синдрома ( $p < 0,000001$ ). В обеих подгруппах медианы были статистически значимо выше по отношению к показателю группы контроля ( $p < 0,000001$ ). Медиана суточной экскреции 5-ГИУК в группе пациентов с метастазами в печени с высокой степенью достоверности ( $p = 0,000036$ ) отличалась от контрольной группы. В то же время медиана 5-ГИУК в суточной моче пациентов с локализованными формами НЭО не продемонстрировала достоверных отличий от группы практически здоровых мужчин и женщин ( $p = 0,15$ ).

Оценка диагностической значимости маркеров проводилась с учетом пороговых уровней, рассчитанных по результатам их определения в контрольной группе. Пороговый уровень для ХгА составил 33 Ед/л, серотонина – 320 нг/мл, 5-ГИУК – 60 мкмоль/сут, при которых специфичность достигала соответственно 98,5, 94,5 и 94,1%. Как следует из данных табл. 6, в общей группе больных НЭО для ХгА диагностическая чувствительность составила 80,6%, при этом она достигала максимума при НЭО тонкой кишки (88,95%)

и поджелудочной железы (84,4%). Высокая частота значений ХгА, превышавших пороговый уровень, была характерна для группы больных НЭО без выявленного первичного очага (82,6%), что, по-видимому, было обусловлено распространенностью процесса.

При НЭО с метастатическим поражением печени и клиническими проявлениями карциноидного синдрома чувствительность маркера была максимально высокой (92 и 86,6%). У пациентов без соответствующих клинических признаков частота показателей, превышавших пороговый уровень, была ниже. Вместе с тем достаточно высокая частота гиперсекреции ХгА у пациентов без метастазов в печени (61,2%) и клинических признаков карциноидного синдрома (73,1%) свидетельствует о возможности его использования в диагностических целях независимо от распространенности и активности опухолевого процесса.

Диагностическая чувствительность серотонина составила 57,1%, при этом она достигала максимума при НЭО тонкой (86,4%) и толстой кишки (85,1%), оставаясь низкой при таких локализациях, как желудок (18,4%), легкие и средостение (35,7%). Высокая частота значений серотонина, превышавших пороговый уровень, была характерна для группы больных НЭО без выявленного первичного очага (71,4%), что могло быть связано с распространенным характером процесса. При метастатическом поражении печени и наличии клинических проявлений карциноидного синдрома чувствительность маркера была 66,8 и 72,5% соответственно. У пациентов без указанных клинических признаков частота показателей, превышавших пороговый уровень, была достаточно низкой.

Диагностическая чувствительность 5-ГИУК составила 56,1%, при этом она достигала максимума при НЭО толстой (87,5%) и тонкой кишки (70,6%), оставаясь низкой в группах НЭО желудка (28,5%) и легких и средостения (31,3%). Высокая



**Таблица 6.** Сравнение диагностической чувствительности хромогранина А, серотонина и 5-гидроксииндолилуксусной кислоты в группах больных нейроэндокринными опухолями

Группа больных нейроэндокринными опухолями	Чувствительность, %		
	хромогранин А	серотонин	5-гидроксииндолилуксусная кислота
Общая группа НЭО	80,6	57,1	56,1
НЭО разных локализаций:			
желудок	80,7	18,4	28,5
поджелудочная железа	84,4	52,9	41,4
тонкая кишка	88,9	86,5	70,6
толстая кишка	73,9	85,1	87,5
легкие и средостение	63,4	35,7	31,3
невывявленный первичный очаг	82,6	71,4	70
Метастазы в печени:			
есть	92	66,8	64,0
нет	61,2	33,8	31,8
Карциноидный синдром:			
есть	86,6	72,5	60,3
нет	73,1	39,6	45,5

НЭО – нейроэндокринные опухоли

частота значений 5-ГИУК, превышавших пороговый уровень, была характерна для группы больных НЭО без выявленного первичного очага (70%).

У больных НЭО с метастатическим поражением печени и клиническими проявлениями карциноидного синдрома чувствительность маркера оказалась соответственно 64 и 60,3%. Чувствительность 5-ГИУК была достаточно низкой у пациентов без метастазов в печени (31,8%) и у больных без клинических признаков карциноидного синдрома (45,5%).

Таким образом, серотонин и 5-ГИУК целесообразно использовать как маркеры НЭО, ассоциированные с карциноидным синдромом, а также распространенностью процесса. В отсутствие перечисленных осложнений чувствительность серотонина и 5-ГИУК достаточно низкая и значительно уступает таковой ХгА.

## Заключение

Представленные данные литературы, а также результаты собственных исследований свидетельствуют о том, что ХгА – наиболее эффективный маркер биохимического обследования больных в целях диагностики, оценки

распространенности и мониторинга НЭО. ХгА характеризуется высокой диагностической чувствительностью при НЭО различных локализаций. Получены убедительные доказательства значительного увеличения уровня маркера у пациентов с биологически активным заболеванием или с метастазами в печени по сравнению с локализованным процессом. Особое значение определение ХгА приобретает при нефункционирующих опухолях.

Несмотря на ведущую роль ХгА в качестве универсального маркера опухолей нейроэндокринной природы, важными маркерами для оценки биологической активности НЭО и карциноидного синдрома до сих пор остаются серотонин, продукция которого является одним из главных этиологических факторов, а также метаболит серотонина 5-ГИУК. В клинической практике в качестве маркера карциноидных опухолей наиболее оправдано исследование 5-ГИУК. Поскольку на него в меньшей степени влияют индивидуальные особенности больных, их психоэмоциональное состояние в момент взятия крови и суточные биоритмы, суточная экскреция 5-ГИУК представляется более стабильным и менее подверженным вариабельности показателем, чем концентрация серотонина



в периферической крови. Однако необходимость специальной подготовки и проблемы, связанные со сбором суточной мочи для определения 5-ГИУК, ограничивают применение этого маркера в практике обследования больных НЭО.

Повышение эффективности биохимической диагностики НЭО может быть достигнуто при расширении спектра исследуемых маркеров, как универсальных, так и специфических, в соответствии с опухолевой локализацией и имеющейся у больного клинической картиной. В этом аспекте выполненное нами исследование открывает новые перспективы для дальнейшего поиска и внедрения маркеров, улучшающих точность диагностики, мониторинга и прогноза НЭО.

Таким образом, проблемы биохимической диагностики НЭО связаны с особенностями показателей, используемых в качестве маркеров – биологически активных соединений, секреция которых зависит от целого ряда регуляторных факторов, оказывающих влияние на их продукцию и секрецию как в норме, так и при патологических состояниях. Это обуславливает

необходимость соблюдения всех рекомендуемых преаналитических и аналитических условий при использовании специфических биохимических показателей в качестве опухолевых маркеров. Следует подчеркнуть, что большинство маркеров НЭО нестабильны и необходимы особые условия взятия и обработки биологического материала. В частности, исследование таких пептидов, как панкреатический пептид, ВИП, соматостатин, требует взятия крови с добавлением ингибитора протеаз. В каждом конкретном случае перед взятием крови следует проконсультироваться в лаборатории, на базе которой обследуется пациент. В целом методики определения маркеров этой группы более трудоемки и сложны, чем стандартный иммуноферментный анализ, поэтому они должны выполняться в специализированных лабораториях онкологических учреждений с высококвалифицированным персоналом, в которых обязательным условием является мониторинг проводимого анализа с учетом контингента обследуемых больных. ©

## Литература

1. Кушлинский НЕ, Любимова НВ. Биохимические маркеры в диагностике нейроэндокринных опухолей. Клиническая лабораторная диагностика. 2014;59(7):4–11.
2. O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, Pape UF, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):194–202. doi: 10.1159/000225948.
3. Modlin IM, Latich I, Zikusoka M, Kidd M, Eick G, Chan AK. Gastrointestinal carcinoids: the evolution of diagnostic strategies. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(7):572–82.
4. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruzsniowski P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008;9(1):61–72. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70410-2.
5. Ardill JE. Circulating markers for endocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract. *Ann Clin Biochem*. 2008;45(Pt 6):539–59. doi: 10.1258/acb.2008.008039.
6. Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18 Suppl 1:S17–25. doi: 10.1530/ERC-10-0280.
7. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, Hawkins R, McNicol AM, Reed N, Sutton R, Thakker R, Aylwin S, Breen D, Britton K, Buchanan K, Corrie P, Gillams A, Lewington V, McCance D, Meeran K, Watkinson A; UKNETwork for Neuroendocrine Tumours. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut*. 2005;54 Suppl 4:iv1–16. doi: 10.1136/gut.2004.053314.
8. Aunis D, Metz-Boutigue MH. Chromogranins: current concepts. Structural and functional aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2000;482:21–38. doi: 10.1007/0-306-46837-9\_2.
9. Bilek R, Safarik L, Ciprová V, Vlcek P, Lisá L. Chromogranin A, a member of neuroendocrine secretory proteins as a selective marker for laboratory diagnosis of pheochromocytoma. *Physiol Res*. 2008;57 Suppl 1:S171–9.
10. Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezilli R, Corinaldesi R, Tomassetti P. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol*. 2007;25(15):1967–73. doi: 10.1200/JCO.2006.10.1535.
11. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A – biological function and clinical utility in neuroendocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(9):2427–43. doi: 10.1245/s10434-010-1006-3.
12. Singh S, Law C. Chromogranin A: a sensitive biomarker for the detection and post-treatment monitoring of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Expert Rev Gastroen-*
13. Stivanello M, Berruti A, Torta M, Termine A, Tampellini M, Gorzegno G, Angeli A, Dogliotti L. Circulating chromogranin A in the assessment of patients with neuroendocrine tumours. A single institution experience. *Ann Oncol*. 2001;12 Suppl 2:S73–7.
14. Tomassetti P, Migliori M, Simoni P, Casadei R, De lasio R, Corinaldesi R, Gullo L. Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(1):55–8.
15. Vinik AI, Silva MP, Woltering EA, Go VL, Warner R, Caplin M. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2009;38(8):876–89. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181bc0e77.
16. Zatelli MC, Torta M, Leon A, Ambrosio MR, Gion M, Tomassetti P, De Braud F, Delle Fave G, Dogliotti L, degli Uberti EC; Italian CromaNet Working Group. Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian Multicenter Study. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(2):473–82. doi: 10.1677/ERC-07-0001.
17. Panzuto F, Severi C, Cannizzaro R, Falconi M, Angeletti S, Pasquali A, Corleto VD, Annibale B, Buonadonna A, Pederzoli P, Delle Fave G. Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *J Endocrinol Invest*. 2004;27(1):6–11.



18. Nikou GC, Marinou K, Thomakos P, Papageorgiou D, Sanzanidis V, Nikolaou P, Kosmidis C, Moulakakis A, Mallas E. Chromogranin A levels in diagnosis, treatment and follow-up of 42 patients with non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Pancreatology*. 2008;8(4-5):510–9. doi: 10.1159/000152000.
19. Welin S, Stridsberg M, Cunningham J, Granberg D, Skogseid B, Oberg K, Eriksson B, Janson ET. Elevated plasma chromogranin A is the first indication of recurrence in radically operated midgut carcinoid tumors. *Neuroendocrinology*. 2009;89(3):302–7. doi: 10.1159/000179900.
20. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, Eriksson B, Theodorsson E, Wilander E, Oberg K. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol*. 1997;8(7):685–90.
21. Vinik E, Silva MP, Vinik AI. Measuring the relationship of quality of life and health status, including tumor burden, symptoms, and biochemical measures in patients with neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(1):97–109, viii. doi: 10.1016/j.ecl.2010.12.008.
22. Massironi S, Conte D, Sciola V, Spampati MP, Ciafardini C, Valenti L, Rossi RE, Peracchi M. Plasma chromogranin A response to octreotide test: prognostic value for clinical outcome in endocrine digestive tumors. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(9):2072–8. doi: 10.1038/ajg.2010.154.
23. Pirker RA, Pont J, Pöhnl R, Schütz W, Griesmacher A, Müller MM. Usefulness of chromogranin A as a marker for detection of relapses of carcinoid tumours. *Clin Chem Lab Med*. 1998;36(11):837–40. doi: 10.1515/CCLM.1998.147.
24. Braga F, Ferraro S, Mozzi R, Dolci A, Panteghini M. Biological variation of neuroendocrine tumor markers chromogranin A and neuron-specific enolase. *Clin Biochem*. 2013;46(1-2):148–51. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.09.005.
25. Walter T, Chardon L, Chopin-laly X, Raverot V, Caffin AG, Chayvialle JA, Scoazec JY, Lombard-Bohas C. Is the combination of chromogranin A and pancreatic polypeptide serum determinations of interest in the diagnosis and follow-up of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours? *Eur J Cancer*. 2012;48(12):1766–73. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.005.
26. Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivier S, Claustrat B, Chayvialle JA, Penes MC, Sassolas G, Borsion-Chazot F. Interest of Chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(5):644–52. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02030.x.
27. Lesurtel M, Soll C, Graf R, Clavien PA. Role of serotonin in the hepato-gastrointestinal tract: an old molecule for new perspectives. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(6):940–52. doi: 10.1007/s00018-007-7377-3.
28. Louthan O. Chromogranin A in physiology and oncology. *Folia Biol (Praha)*. 2011;57(5):173–81.
29. Kema IP, de Vries EG, Muskiet FA. Measurement of 5-HIAA in urine. *Ann Clin Biochem*. 1995;32(Pt 1):102–4.
30. Любимова НВ, Кушлинский НЕ. Биохимические маркеры нейроэндокринных опухолей. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2014;12(1):48–58.
1. Kushlinskii NE, Lyubimova NV. Биохимические маркеры в диагностике нейроэндокринных опухолей [Biochemical markers in diagnostic of neuroendocrine tumors]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014;59(7):4–11 (in Russian).
2. O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, Pape UF, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):194–202. doi: 10.1159/000225948.
3. Modlin IM, Latich I, Zikusoka M, Kidd M, Eick G, Chan AK. Gastrointestinal carcinoids: the evolution of diagnostic strategies. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(7):572–82.
4. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruzsiewicz P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008;9(1):61–72. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70410-2.
5. Ardill JE. Circulating markers for endocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract. *Ann Clin Biochem*. 2008;45(Pt 6):539–59. doi: 10.1258/acb.2008.008039.
6. Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18 Suppl 1:S17–25. doi: 10.1530/ERC-10-0280.
7. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, Hawkins R, McNicol AM, Reed N, Sutton R, Thakker R, Aylwin S, Breen D, Britton K, Buchanan K, Corrie P, Gillams A, Lewington V, McCance D, Meeran K, Watkinson A; UKNETwork for Neuroendocrine Tumours. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut*. 2005;54 Suppl 4:iv1–16. doi: 10.1136/gut.2004.053314.
8. Aunis D, Metz-Boutigue MH. Chromogranins: current concepts. Structural and functional aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2000;482:21–38. doi: 10.1007/0-306-46837-9\_2.
9. Bílek R, Safarik L, Ciprova V, Vlcek P, Lisá L. Chromogranin A, a member of neuroendocrine secretory proteins as a selective marker for laboratory diagnosis of pheochromocytoma. *Physiol Res*. 2008;57 Suppl 1:S171–9.
10. Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezzilli R, Corinaldesi R, Tomassetti P. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol*. 2007;25(15):1967–73. doi: 10.1200/JCO.2006.10.1535.
11. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A – biological function and clinical utility in neuroendocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(9):2427–43. doi: 10.1245/s10434-010-1006-3.
12. Singh S, Law C. Chromogranin A: a sensitive biomarker for the detection and post-treatment monitoring of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;6(3):313–34. doi: 10.1586/egh.12.15.
13. Stivanello M, Berruti A, Torta M, Termine A, Tampellini M, Gorzegno G, Angeli A, Dogliotti L. Circulating chromogranin A in the assessment of patients with neuroendocrine tumours. A single institution experience. *Ann Oncol*. 2001;12 Suppl 2:S73–7.
14. Tomassetti P, Migliori M, Simoni P, Casadei R, De lasio R, Corinaldesi R, Gullo L. Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(1):55–8.
15. Vinik AI, Silva MP, Woltering EA, Go VL, Warner R, Caplin M. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2009;38(8):876–89. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181bc0e77.
16. Zatelli MC, Torta M, Leon A, Ambrosio MR, Gion M, Tomassetti P, De Braud F, Delle Fave G, Dogliotti L, degli Uberti EC; Italian CromaNet Working Group. Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian Multicenter Study. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(2):473–82. doi: 10.1677/ERC-07-0001.
17. Panzuto F, Severi C, Cannizzaro R, Falconi M, Angeletti S, Pasquali A, Corleto VD, Annibale B, Buonadonna A, Pederzoli P, Delle Fave G. Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *J Endocrinol Invest*. 2004;27(1):6–11.
18. Nikou GC, Marinou K, Thomakos P, Papageorgiou D, Sanzanidis V, Nikolaou P, Kosmidis C,



- Moulakakis A, Mallas E. Chromogranin A levels in diagnosis, treatment and follow-up of 42 patients with non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Pancreatol.* 2008;8(4-5):510–9. doi: 10.1159/000152000.
19. Welin S, Stridsberg M, Cunningham J, Granberg D, Skogseid B, Oberg K, Eriksson B, Janson ET. Elevated plasma chromogranin A is the first indication of recurrence in radically operated midgut carcinoid tumors. *Neuroendocrinology.* 2009;89(3):302–7. doi: 10.1159/000179900.
  20. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, Eriksson B, Theodorsson E, Wilander E, Oberg K. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol.* 1997;8(7):685–90.
  21. Vinik E, Silva MP, Vinik AI. Measuring the relationship of quality of life and health status, including tumor burden, symptoms, and biochemical measures in patients with neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(1):97–109, viii. doi: 10.1016/j.ecl.2010.12.008.
  22. Massironi S, Conte D, Sciola V, Spampati MP, Ciafardini C, Valenti L, Rossi RE, Peracchi M. Plasma chromogranin A response to octreotide test: prognostic value for clinical outcome in endocrine digestive tumors. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(9):2072–8. doi: 10.1038/ajg.2010.154.
  23. Pirker RA, Pont J, Pöhl R, Schütz W, Griesmacher A, Müller MM. Usefulness of chromogranin A as a marker for detection of relapses of carcinoid tumours. *Clin Chem Lab Med.* 1998;36(11):837–40. doi: 10.1515/CCLM.1998.147.
  24. Braga F, Ferraro S, Mozzi R, Dolci A, Panteghini M. Biological variation of neuroendocrine tumor markers chromogranin A and neuron-specific enolase. *Clin Biochem.* 2013;46(1–2):148–51. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.09.005.
  25. Walter T, Chardon L, Chopin-laly X, Raverot V, Caffin AG, Chayvialle JA, Scoazec JY, Lombard-Bohas C. Is the combination of chromogranin A and pancreatic polypeptide serum determinations of interest in the diagnosis and follow-up of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours? *Eur J Cancer.* 2012;48(12):1766–73. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.005.
  26. Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivieri S, Claustrat B, Chayvialle JA, Penes MC, Sassolas G, Borson-Chazot F. Interest of Chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60(5):644–52. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02030.x.
  27. Lesurtel M, Soll C, Graf R, Clavien PA. Role of serotonin in the hepato-gastrointestinal tract: an old molecule for new perspectives. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65(6):940–52. doi: 10.1007/s00018-007-7377-3.
  28. Louthan O. Chromogranin A in physiology and oncology. *Folia Biol (Praha).* 2011;57(5):173–81.
  29. Kema IP, de Vries EG, Muskiet FA. Measurement of 5-HIAA in urine. *Ann Clin Biochem.* 1995;32(Pt 1):102–4.
  30. Lyubimova NV, Kushlinskii NE. Biokhimicheskie markery neyroendokrinnykh opukholey [Biochemical markers of neuroendocrine tumors]. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii.* 2014;12(1):48–58 (in Russian).

## Biochemical markers in serum and urine in the workup of patients with neuroendocrine tumors

Lyubimova N.V.<sup>1</sup> • Kushlinskii N.E.<sup>1</sup>

This review summarizes current data on neuroendocrine tumors (NET), which, unlike other neoplasms, are able to produce biologically active substances (hormones, vasoactive peptides, amines). It is exactly their main characteristic that allows to unify this heterogeneous group and that may determine their clinical course. We present integrated recommendations for biochemical diagnosis and confirmation of over-secretion syndromes based on a panel assessment of NET biochemical markers. Data from the literature are reviewed on evaluation of clinical significance of generic and specific NET markers, as well as the results of the studies performed by the authors themselves. Three hundred and thirty patients were examined with NETs of various localization (pancreas, stomach, small intestine and large intestine, lungs) and with metastatic NET disease with unknown primary location, who were treated in the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. The control group included 115 healthy individuals. Before and during the treatment, plasma and serum chromogranin A (CgA) and serotonin levels,

as well as 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) in a 24-hour urine sample were measured with standardized immunoenzyme plate-based assays (“Chromogranin A ELISA kit”, Dako A/S; “Serotonin ELISA and 5-HIAA ELISA”, IBL International GMBH). We evaluated clinical importance of CgA as a generic NET marker, as well as that of serotonin and its metabolite 5-HIAA as specific markers of the carcinoid syndrome. CgA was shown to be the most efficient biochemical marker for diagnosis, assessment of prevalence and monitoring of NETs. CgA has a high diagnostic sensitivity (63.4 to 88.9%) in various NETs. An association between CgA secretion and prevalence and biological activity of the tumor was confirmed. CgA measurement is particularly important in functionally inactive tumors, where serotonin and 5-HIAA have lower sensitivity, being specific markers of the carcinoid syndrome.

**Key words:** neuroendocrine tumors, biochemical markers, diagnosis, monitoring, prognosis

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-439-450

**Lyubimova Nina V.** – Doctor of Biol. Sci., Professor, Leading Research Fellow, Laboratory of Clinical Biochemistry<sup>1</sup>

✉ 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 324 11 69. E-mail: biochimia@mtu-net.ru

**Kushlinskii Nikolay E.** – MD, PhD, Professor, Correspondent Member of Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory of Clinical Biochemistry<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation



# Особенности роста макроаденом гипофиза с различной гормональной активностью

Иловайская И.А.<sup>1</sup> • Древаль А.В.<sup>1</sup> • Кривошеева Ю.Г.<sup>1</sup> • Астафьева Л.И.<sup>2</sup> • Сташук Г.А.<sup>1</sup>

**Иловайская Ирэна Адольфовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., отделение терапевтической эндокринологии<sup>1</sup>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 631 74 92.  
E-mail: irena.ilov@yandex.ru

**Древаль Александр Васильевич** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения терапевтической эндокринологии, заведующий кафедрой эндокринологии факультета совершенствования врачей<sup>1</sup>

**Кривошеева Юлия Григорьевна** – врач-эндокринолог, аспирант кафедры эндокринологии факультета совершенствования врачей<sup>1</sup>

**Астафьева Людмила Игоревна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., отделение опухолей гипофиза<sup>2</sup>

**Сташук Галина Александровна** – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. рентгенологического отделения, профессор кафедры лучевой диагностики факультета совершенствования врачей<sup>1</sup>

**Актуальность.** Аденома гипофиза – не столь редкое заболевание, как представлялось ранее. Частота макроаденом в общей популяции составляет до 0,16–0,2%. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является методом выбора диагностики опухолей гипофиза. До сих пор не обсуждались особенности визуализации опухолей гипофиза с различной гормональной активностью. **Цель** – провести сравнительный анализ размера, объема и направления роста у макроаденом гипофиза с различной гормональной активностью. **Материал и методы.** Анализировались данные МРТ 305 пациентов с аденомами гипофиза размером более 10 мм: с гормонально неактивными аденомами гипофиза (n = 109), пролактиномами (n = 58) и соматотропиномами (n = 138). **Результаты.** В зависимости от гормональной активности аденомы гипофиза различались по объему (p < 0,001): гормонально неактивные аденомы гипофиза были 6620 [2637; 14492] мм<sup>3</sup>, пролактиномы – 5365 [1495; 10316] мм<sup>3</sup>, соматотропиномы – 3052 [1696; 5727] мм<sup>3</sup>. У большинства

больных всех групп наблюдался экстраселлярный рост в нескольких направлениях. Рост в одном направлении отмечался среди 29% гормонально неактивных аденом гипофиза, 41% пролактином и 37% соматотропином (p > 0,05). Преобладающим среди гормонально неактивных аденом гипофиза и пролактином был супраселлярный рост (в 83,5 и 79,3% случаев соответственно), тогда как среди соматотропином превалировало инфраселлярное распространение (66,1%). **Заключение.** Данные особенности макроаденом гипофиза с различной гормональной активностью могут быть использованы для дифференциальной диагностики, что будет способствовать оптимизации обследования больных на этапах диагностического поиска.

**Ключевые слова:** макроаденомы гипофиза, гормонально неактивные аденомы гипофиза, пролактиномы, соматотропиномы, направление роста макроаденом гипофиза

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-451-456

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России; 125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16, Российская Федерация



**А**деномы гипофиза – доброкачественные опухоли, развивающиеся из железистой ткани передней доли гипофиза. Их распространенность составляет 10–15% от всех диагностированных прижизненно опухолей головного мозга и 17–25% от всех внутричерепных новообразований согласно данным патологоанатомических исследований [1].

По размеру аденомы гипофиза условно подразделяют на микроаденомы (размерами 10 мм и менее) и макроаденомы (более 10 мм). Метаанализ 10 крупных скрининговых прижизненных (радиологических) и постмортальных исследований показал, что частота макроаденом в общей популяции достигает 0,16–0,2% [2]. В последних эпидемиологических исследованиях распространенность аденом гипофиза оказалась примерно в 3–5 раз выше, чем представлялось ранее [3–5]. Таким образом, аденомы гипофиза не столь редкое заболевание, как принято считать.

Макроаденомы гипофиза по сравнению с микроаденомами ставят перед клиницистами более сложные задачи: на этапе диагностики необходимо оценивать не только гормональную активность аденомы, но и степень ее распространения за пределы турецкого седла, а в процессе лечения – контролировать не только гормональную продукцию, но и объем образования.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) считается методом выбора диагностики опухолей гипофиза [5–7]. Возможность проведения исследования в трех взаимно перпендикулярных проекциях (сагиттальной, вертикальной и фронтальной) позволяет получить информацию об анатомо-топографических особенностях и изменениях sellarной области, проводить четкую дифференциацию между пролиферативными процессами в гипофизе и другими изменениями. Среди всех изменений, выявляемых в области турецкого седла, наиболее часто встречаются гормонально неактивные опухоли гипофиза, пролактиномы и соматотропиномы [6, 7]. До сих пор накоплено недостаточно данных об особенностях аденом гипофиза с различной гормональной активностью.

Цель – провести сравнительный анализ размера, объема и направления роста у макроаденом гипофиза с различной гормональной активностью.

## Материал и методы

В исследование вошли пациенты, находившиеся под наблюдением в ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» с 2004

по 2015 г. Были проанализированы данные МРТ 305 пациентов с макроаденомами гипофиза до проведения какого-либо лечения. Из них 109 человек были с гормонально неактивными аденомами гипофиза, 58 – с пролактиномами и 138 – с соматотропиномами. Диагностика гормональной активности опухолей гипофиза основывалась на совокупности клинической картины и гормональных изменений: для гормонально неактивных аденом гипофиза это были отсутствие признаков гиперсекреции гормонов аденогипофиза и/или гистологическое заключение после нейрохирургического удаления опухоли; для пролактином – гиперпролактинемия выше 3000 мМЕ/мл и/или значимое уменьшение размеров опухоли в ответ на последующее лечение агонистами дофамина; для соматотропином – увеличение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 выше половозрастных значений и пиковое значение уровня соматотропного гормона в ходе теста с нагрузкой глюкозой более 1 нг/мл. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Возраст пациентов в группах статистически значимо различался ( $p < 0,001$ ). Пациенты с гормонально неактивными аденомами гипофиза были старше больных с пролактиномами. Во всех группах преобладали женщины.

МРТ головного мозга с прицельным исследованием гипофиза выполнялась на высокопольном аппарате InteraAchieva (Philips) со сверхсильной напряженностью магнитного поля 3 Тл, с внутривенным введением внемклеточных гадолинийсодержащих контрастных препаратов. Оценивали максимальный линейный размер в вертикальной, сагиттальной (переднезадней) и фронтальной (поперечной) плоскостях, единица измерения – миллиметр. Для вычисления

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с макроаденомами гипофиза различной гормональной активности

Параметр	Группа		
	гормонально неактивные аденомы гипофиза	пролактиномы	соматотропиномы
Количество пациентов, абс.	109	58	138
Возраст пациентов, годы*	25–80; 59 [52; 66]	20–79; 47 [34; 47]	23–80; 55 [43; 64]
Количество мужчин/женщин, %	30/70	35/66	21/79

\* Данные представлены в виде минимума и максимума (Min–max); медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей [25; 75]

**Таблица 2.** Размеры макроаденом гипофиза с различной гормональной активностью (по данным магнитно-резонансной томографии)

Размер опухоли, мм	Группа			Значение <i>p</i>
	гормонально неактивные аденомы гипофиза (1)	пролактиномы (2)	соматотропиномы (3)	
Вертикальный	8–51; 24 [17,5; 34,5] <i>p</i> * < 0,001	9–65; 21 [15; 31]	5–61; 18 [14; 25]	<i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,213 <i>p</i> <sub>1-3</sub> < 0,001 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,006
Сагиттальный	9–56; 23 [17; 28] <i>p</i> * < 0,005	12–62; 20 [16; 30]	8–67; 18 [14; 24]	<i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,954 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,001 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,2
Фронтальный	8–62; 23 [18; 30] <i>p</i> * < 0,001	10–62; 20 [14; 30]	5–60; 17 [15; 23]	<i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,391 <i>p</i> <sub>1-3</sub> < 0,001 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,031

Данные представлены в виде минимума и максимума (Min–max); медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентиля [25; 75]

*p* – для попарного сравнения групп

*p*\* – для множественного сравнения групп

объема опухоли гипофиза использовалась следующая формула:  $ABC \times \pi \times 4/3$ , где ABC – размеры полуосей (сагиттальной, вертикальной и фронтальной) опухоли. Наряду с этим характеризовали частоту и характер распространения опухоли за пределы турецкого седла.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica 10.0 для Windows 7 с применением методов вариационной статистики для непараметрических данных. Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]. Для проведения корреляционного анализа использовался метод Спирмена. Для определения статистической значимости различий в независимых группах применяли метод Крускала – Уоллиса для множественного сравнения и U-тест Манна – Уитни с поправкой Бонферрони для попарного сравнения групп.

## Результаты и обсуждение

В нашей когорте пациентов опухоли гипофиза с различной гормональной активностью различались по всем параметрам. Наибольшими размерами обладали гормонально неактивные макроаденомы гипофиза (табл. 2). Тем не менее при попарном сравнении групп статистически значимых различий между гормонально неактивными макроаденомами гипофиза и макропролактиномами выявлено не было. Размеры гормонально неактивных макроаденом гипофиза по всем параметрам были статистически значимо больше размеров макросоматотропином. Вертикальный и фронтальный размеры макропролактином

были больше по сравнению с макросоматотропиномами, при этом сагиттальные размеры у этих видов опухолей гипофиза не различались.

Объемы макроаденом гипофиза с различной гормональной активностью также статистически значимо различались (*p* < 0,001) (рис. 1). Интересно отметить, что индивидуальные максимальные показатели объема опухолей гипофиза наблюдались среди пролактином и соматотропином: если среди гормонально неактивных макроаденом гипофиза максимальный объем новообразования составил 68 753 мм<sup>3</sup>, то среди пролактином – 130 760 мм<sup>3</sup>, а соматотропином – 124 501 мм<sup>3</sup>. Однако в целом по группам наибольший объем наблюдался у гормонально неактивных макроаденом гипофиза – 6620 [2637; 14492] мм<sup>3</sup>, несколько меньше он был у пролактином – 5365 [1495; 10316] мм<sup>3</sup>, и еще более низкие показатели отмечались у соматотропином – 3052 [1696; 5727] мм<sup>3</sup>. При этом не было выявлено статистически значимых различий между гормонально неактивными макроаденомами гипофиза и пролактиномами (*p* = 0,204), а также пролактиномами и соматотропиномами (*p* = 0,14), но объем гормонально неактивных макроаденом гипофиза был статистически значимо больше объема соматотропином (*p* < 0,001).

Группы макроаденом гипофиза различались и по направлениям роста (рис. 2). Супраселлярный рост у гормонально неактивных макроаденом гипофиза встречался статистически значимо чаще, чем у пролактином (*p* < 0,001), в свою очередь у пролактином – статистически значимо чаще, чем у соматотропином (*p* < 0,001). Преобладающим направлением роста

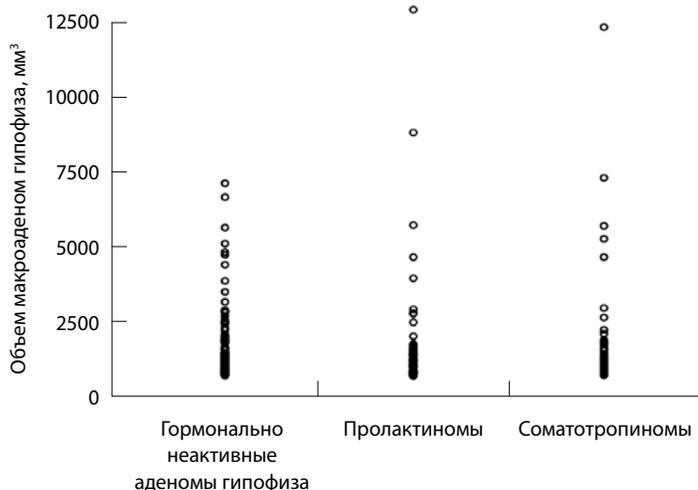


Рис. 1. Объемы макроаденом гипофиза с различной гормональной активностью

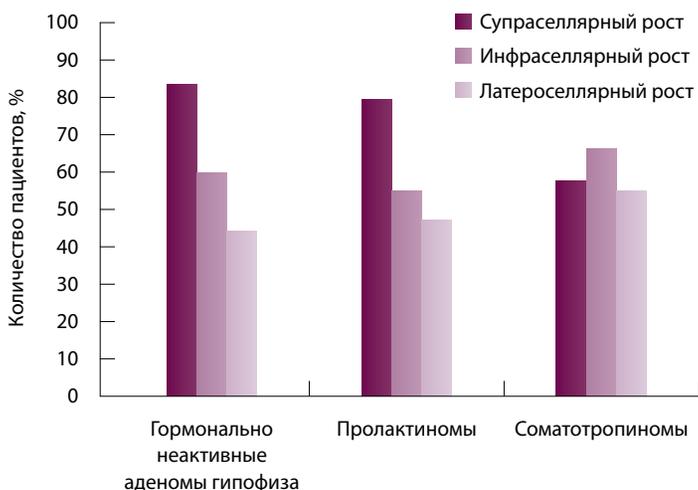


Рис. 2. Направления роста макроаденом гипофиза с различной гормональной активностью

у гормонально неактивных макроаденом гипофиза и пролактином был именно супраселлярный рост, тогда как у соматотропином преобладало инфраселлярное распространение ( $p < 0,001$  по сравнению с гормонально неактивными макроаденомами гипофиза и пролактиномами). Частота инфраселлярного роста у гормонально неактивных макроаденом гипофиза и пролактином статистически значимо не различалась ( $p = 0,449$ ). Отмечалась несколько более высокая частота латероселлярного роста у соматотропином по сравнению с гормонально неактивными макроаденомами гипофиза и пролактиномами, однако различия не достигли уровня статистической значимости ( $p = 0,81$ ).

Компрессия хиазмы по данным МРТ отмечалась в 55% случаев среди гормонально неактивных макроаденом гипофиза, в 35% – среди пролактином и 19% – среди соматотропином ( $p < 0,001$ ), что коррелировало с вертикальным размером и объемом опухолей.

Эндоселлярные макроаденомы гипофиза встречались всего лишь в 4% наблюдений в группе пациентов с гормонально неактивными макроаденомами гипофиза, в 4% – среди пролактином и в 7,8% – в группе пациентов с соматотропиномами. Во всех группах для большинства макроаденом было характерно экстраселлярное распространение, среди гормонально неактивных макроаденом гипофиза и пролактином превалировал супраселлярный рост, а среди соматотропином – инфраселлярный (см. рис. 2). Экстраселлярный рост только в одном направлении отмечался среди 29% гормонально неактивных макроаденом гипофиза, 41% пролактином

и 37% соматотропином ( $p = 0,092$ ). При этом та же тенденция сохранялась и в отношении частоты направлений экстраселлярного роста – у гормонально неактивных макроаденом гипофиза и пролактином наиболее часто отмечался супраселлярный рост, а среди соматотропином – инфраселлярный (рис. 3–5).

Работ по оценке объема опухолей гипофиза немного. В серии МРТ головного мозга, проведенных в условиях специализированного отделения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, было показано, что средний объем гормонально неактивных опухолей гипофиза составляет  $2863 \text{ мм}^3$ , соматотропином –  $2470 \text{ мм}^3$ , пролактином –  $1362 \text{ мм}^3$  [8]. Однако в это исследование были включены как макро-, так и микроаденомы гипофиза. Известно, что соотношение микро- и макроаденом гипофиза различается для каждого вида опухоли гипофиза:

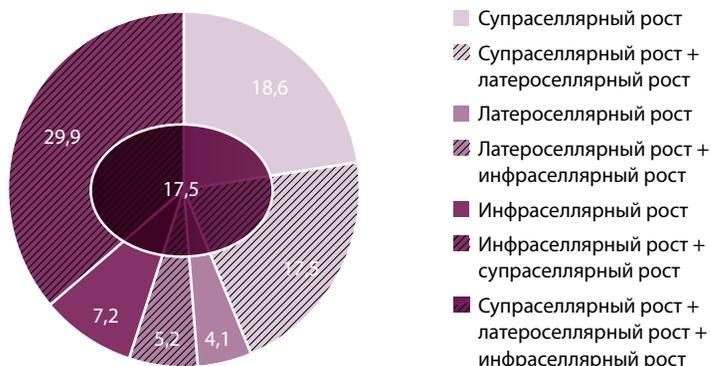


Рис. 3. Частота разных направлений экстраселлярного роста среди гормонально неактивных аденом гипофиза, %

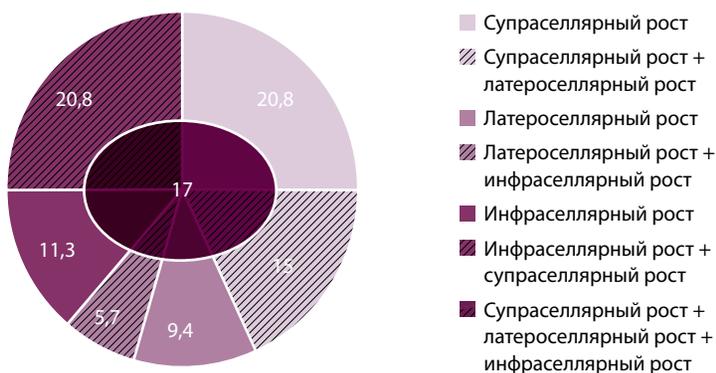


Рис. 4. Частота разных направлений экстраселлярного роста среди пролактином, %

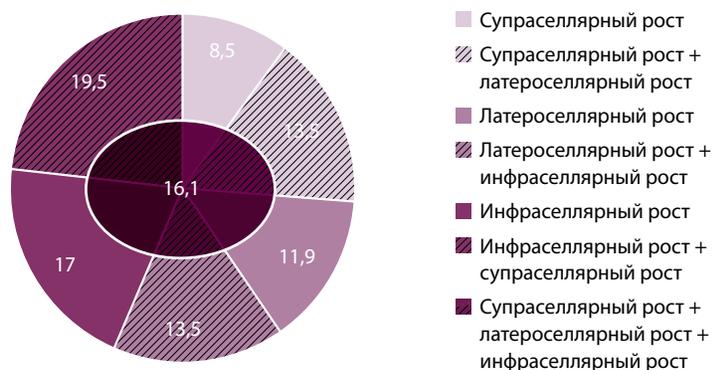


Рис. 5. Частота разных направлений экстраселлярного роста среди соматотропином, %

в пуле пролактинсекретирующих опухолей гипофиза преобладают микроаденомы гипофиза, которые составляют 50–60% от всех пролактином; в пуле соматотропином преобладают макроаденомы гипофиза, на их долю приходится 79–88%. В нашу работу были включены только пациенты с макроаденомами, этим можно объяснить различия объемов исследуемых опухолей по сравнению с другим исследованием.

## Литература

- Karavitaki N. Prevalence and incidence of pituitary adenomas. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73(2):79–80. doi: 10.1016/j.ando.2012.03.039.
- Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004;101(3):613–9. doi: 10.1002/cncr.20412.
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):377–82. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x.
- Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosén T, Filipsson Nyström H. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):519–26. doi: 10.1530/EJE-14-0144.
- Fernández-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, Lampropoulos JF, Natividad I, Perestelo-Pérez L, Ponce de León-Lovatón PG, Erwin PJ, Carey J, Montori VM. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):905–12. doi: 10.1210/jc.2010-1054.
- Orija IB, Weil RJ, Hamrahian AH. Pituitary incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(1):47–68. doi: 10.1016/j.beem.2011.07.003.
- Famini P, Maya MM, Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients. *J Clin Endocrinol Metab*.



2011;96(6):1633–41. doi: 10.1210/jc.2011-0168.

8. Дедов ИИ, ред. Клиническая нейроэндокринология. М.: УП Принт; 2001. 343 с.

9. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, Schillo F, Ben Slama C, Nagi S, Sahnoun M, Brue T, Girard N, Chanson P, Nasser G, Caron P, Bonneville F, Raverot G, Lapras V, Cotton F, Delemer B, Higel B, Boulin A, Gaillard S, Luca F, Goichot B, Di-

etemann JL, Beckers A, Bonneville JF. Pituitary MRI characteristics in 297 acromegaly patients based on T2-weighted sequences. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(2):169–77. doi: 10.1530/ERC-14-0305.

## References

1. Karavitaki N. Prevalence and incidence of pituitary adenomas. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73(2):79–80. doi: 10.1016/j.ando.2012.03.039.
2. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004;101(3):613–9. doi: 10.1002/cncr.20412.
3. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):377–82. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x.
4. Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosén T, Filipsson Nyström H. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period

- 2001–2011. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):519–26. doi: 10.1530/EJE-14-0144.
5. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, Lampropulos JF, Natividad I, Perestelo-Pérez L, Ponce de León-Lovatón PG, Erwin PJ, Carey J, Montori VM. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):905–12. doi: 10.1210/jc.2010-1054.
6. Orija IB, Weil RJ, Hamrahian AH. Pituitary incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(1):47–68. doi: 10.1016/j.beem.2011.07.003.

7. Famini P, Maya MM, Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1633–41. doi: 10.1210/jc.2011-0168.
8. Dedov II, editor. *Klinicheskaya neyroendokrinologiya [Clinical neuroendocrinology]*. Moscow: UP Print; 2011. 343 p. (in Russian).
9. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, Schillo F, Ben Slama C, Nagi S, Sahnoun M, Brue T, Girard N, Chanson P, Nasser G, Caron P, Bonneville F, Raverot G, Lapras V, Cotton F, Delemer B, Higel B, Boulin A, Gaillard S, Luca F, Goichot B, Dietemann JL, Beckers A, Bonneville JF. Pituitary MRI characteristics in 297 acromegaly patients based on T2-weighted sequences. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(2):169–77. doi: 10.1530/ERC-14-0305.

# Growth particulars of pituitary macroadenomas with various hormonal activities

Ilovayskaya I.A.<sup>1</sup> • Dreval' A.V.<sup>1</sup> • Krivosheeva Yu.G.<sup>1</sup> • Astaf'eva L.I.<sup>2</sup> • Stashuk G.A.<sup>1</sup>

**Background:** Pituitary adenoma is not as infrequent as thought previously. The prevalence of macroadenomas in general population is up to 0.16–0.2%. Magnetic resonance imaging (MRI) is a method of choice in diagnosis of pituitary adenomas. Until now, specifics of imaging of pituitary adenomas with various hormonal activities have not been discussed. **Aim:** To analyze comparatively the size, volumes and growth direction in pituitary macroadenomas with various hormonal activities. **Materials and methods:** We analyzed MRI images of 305 patients with hypophyseal adenomas of more than 10 mm diameter, among them with non-functioning adenomas (n=109), prolactinomas (n=58), and somatotropinomas (n=138). **Results:** Depending on their hormonal activity, hypophyseal adenomas had different volumes (p<0.001): non-functioning hypophyseal adenomas had the volume of 6620 [2637; 14492] mm<sup>3</sup>, prolactinomas – 5365 [1495; 10316] mm<sup>3</sup>, somatotropinomas – 3052 [1696; 5727] mm<sup>3</sup>. In the

majority of patients from all groups, extrasellar growth at several directions was observed. One-directional growth was seen in 29% of non-functioning hypophyseal adenomas, 41% of prolactinomas and 37% of somatotropinomas (p>0.05). Non-functioning hypophyseal adenomas and prolactinomas demonstrated mostly suprasellar growth (in 83.5 and 79.3% of cases, respectively), whereas somatotropinomas were growing mostly in infrasellar direction (66.1%). **Conclusion:** These characteristic features of hypophyseal macroadenomas with various hormonal activities could be used for differential diagnosis, which may help to optimize patient assessment during the diagnostic work-up.

**Key words:** hypophyseal macroadenoma, non-functioning hypophyseal adenoma, prolactinoma, somatotropinoma, growth direction of hypophyseal adenoma

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-451-456

**Ilovayskaya Irena A.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology<sup>1</sup>  
✉ 61/2-9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 74 92.  
E-mail: irena.ilov@yandex.ru

**Dreval' Aleksandr V.** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapeutic Endocrinology; Chief of Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

**Krivosheeva Yuliya G.** – MD, Postgraduate Student, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

**Astaf'eva Lyudmila I.** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Pituitary Tumor Department<sup>2</sup>

**Stashuk Galina A.** – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Roentgenology; Chair of Radiology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup> Burdenko Neurosurgical Institute; 16 4-ya Tverskaya-Yamskaya ul., Moscow, 125047, Russian Federation



# Взаимосвязь сывороточного лептина и плазменного апелина у мужчин с метаболическим синдромом

Федотова А.В.<sup>1</sup> • Чернышева Е.Н.<sup>1</sup> • Панова Т.Н.<sup>1</sup> • Ахтямова К.В.<sup>1</sup>

**Федотова Алена Владимировна** –

аспирант кафедры госпитальной  
терапии<sup>1</sup>

✉ 414056, г. Астрахань,  
ул. М. Максаковой, 39/10–69, Российская  
Федерация. Тел.: +7 (909) 376 19 48.  
E-mail: fedotova\_alena\_v@mail.ru

**Чернышева Елена Николаевна** –

д-р мед. наук, доцент кафедры  
госпитальной терапии<sup>1</sup>

**Панова Тамара Николаевна** – д-р мед.

наук, профессор кафедры госпитальной  
терапии<sup>1</sup>

**Ахтямова Кристина Валерьевна** –

аспирант кафедры госпитальной  
терапии<sup>1</sup>

**Актуальность.** Метаболический синдром принято рассматривать как совокупность факторов повышенного сердечно-сосудистого риска. В патогенезе метаболического синдрома играют роль новые гормоноподобные субстанции – адипокины лептин и апелин, вырабатываемые жировой клетчаткой. **Цель** – изучить апелин плазмы и лептин сыворотки крови у пациентов с метаболическим синдромом. **Материал и методы.** Обследованы 122 мужчины с метаболическим синдромом и 30 практически здоровых мужчин в возрасте от 25 до 60 лет. Всем пациентам проводилось комплексное обследование для установления диагноза метаболического синдрома, а также исследование лептина сыворотки крови и апелина плазмы крови. **Результаты.** Уровень сывороточного лептина был в 10 раз выше, а плазменного апелина в 3 раза выше у пациентов с метаболическим синдромом (n = 122) по сравнению с контролем (n = 30): 25,43 против 3,99 нг/мл (p < 0,05) и 1,13 против 0,66 нг/мл (p < 0,05) соответственно. Сывороточный лептин коррелировал со всеми показателями избыточной массы тела: с массой тела (r = 0,79, p < 0,05), индексом массы тела (r = 0,93, p < 0,05), окружностью талии (r = 0,61, p < 0,05), окружностью бедер (r = 0,57, p < 0,05), отношением окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ; r = 0,4, p < 0,05). Плазменный апелин коррелировал с окружностью талии (r = 0,27, p < 0,05) и с индексом ОТ/ОБ (r = 0,29, p < 0,05). При разделении обследованных по индексу массы

тела выявлено значительное нарастание сывороточного лептина по мере увеличения степени ожирения: с 19,8 нг/мл у больных с I степенью ожирения (n = 49) до 28,7 нг/мл у пациентов со II степенью ожирения (n = 46) (p < 0,05), достоверного увеличения плазменного апелина не наблюдалось, но имелась соответствующая тенденция. При разделении пациентов с метаболическим синдромом по признаку абдоминального ожирения (ОТ/ОБ) уровень плазменного апелина вырос в 3 раза (с 0,36 у пациентов с индексом ОТ/ОБ менее 1 (n = 35) до 1,09 нг/мл у пациентов с индексом ОТ/ОБ, равным 1 или более (n = 87), p < 0,05), сывороточный лептин нарастал незначительно. Взаимосвязи между плазменным апелином и сывороточным лептином у больных с метаболическим синдромом не установлено (r = 0,1, p > 0,05). **Заключение.** Показатели адипокинов у пациентов с метаболическим синдромом выше, чем у здоровых. Уровень сывороточного лептина является чувствительным показателем, отражающим накопление жировой клетчатки и мало зависящим от места ее локализации. Плазменный апелин менее чувствительный показатель, но реагирует на увеличение жировых отложений именно центральной локализации.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, апелин, лептин, индекс массы тела, отношение окружности талии к окружности бедер

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-457-461

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России; 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, Российская Федерация

**З**а последние десять лет выявлен целый ряд патогенетических механизмов, определяющих развитие сердечно-сосудистого континуума. Это привело к выделению новой нозологической единицы – метаболического синдрома, представляющего собой совокупность факторов повышенного сердечно-сосудистого риска. Изучается значение отдельных

факторов риска – ожирения, дислипидемии, нарушений углеводного обмена, артериальной гипертензии, а также их взаимодействия.

Роль гиперинсулинемии в формировании метаболического синдрома общепризнана. К настоящему времени открыто много новых биологически активных веществ, участвующих в регуляции обмена инсулина и модифицирующих

его воздействие на организм. Так, в особую группу выделены синтезируемые жировой клетчаткой гормоноподобные вещества адипокины. Среди них обращают на себя внимание лептин и апелин. Эти вещества синтезируются жировой тканью [1, 2]. Если лептин в основном ответственен за пищевое поведение благодаря своей способности подавлять аппетит [3], то апелин – за регуляцию артериального давления, что объясняется его воздействием на сосудистый тонус [4]. Влияние апелина на пищевое поведение и уменьшение массы тела обсуждается [5]. Имеются указания на взаимосвязь апелинемии и лептинемии в опытах на лабораторных животных [5].

Цель – изучить апелин плазмы и лептин сыворотки крови у пациентов с метаболическим синдромом.

### Материал и методы

Нами обследованы 122 мужчины с метаболическим синдромом в возрасте от 25 до 60 лет (средний возраст – 49 [41; 54] лет). Диагностика метаболического синдрома проводилась на основании критериев, предложенных экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (2009) [5]. Группу контроля составили 30 мужчин без признаков метаболического синдрома (средний возраст – 47 [43; 54] лет).

Проведение исследования было одобрено региональным независимым этическим комитетом ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол заседания № 7 от 11 декабря 2012 г.). Пациенты включались в исследование при

условии подписания информированного добровольного согласия.

Критериями исключения из исследования служили возраст менее 25 и более 60 лет, наличие хронических заболеваний в стадии обострения, артериальной гипертензии II степени и выше, аутоиммунных заболеваний, болезней системы крови, перенесенные в ближайшие 3 месяца острые бактериальные и вирусные инфекции, перенесенный в ближайшие 3 месяца инфаркт миокарда, наличие хронической сердечной недостаточности, злокачественных новообразований, сахарного диабета в стадии декомпенсации, гипотиреоза, тиреотоксикоза, прием глюкокортикоидов.

Протокол исследования включал антропометрическое обследование: измерение роста (м), массы тела (кг), окружности талии и окружности бедер (см), отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), расчет индекса массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>), а также измерение артериального давления офисным методом при помощи ручного сфигмоманометра и биохимическое исследование крови, взятой утром натощак после 12 часов голодания. В исследование углеводного обмена входило определение глюкозы натощак (ммоль/л), уровня инсулина сыворотки крови (мкЕд/мл) с помощью набора Insulin Monobind Elisa методом иммуноферментного анализа. Липидный спектр сыворотки оценивали по содержанию общего холестерина (ммоль/л), триглицеридов (ммоль/л).

Методом иммуноферментного анализа исследовали содержание сывороточного лептина с помощью набора Kit The EiAsy Way (Канада) и уровень плазменного апелина – набор Apelin-12

**Таблица 1.** Основные клиничко-лабораторные характеристики мужчин с метаболическим синдромом

Показатель	Контроль (n=30)	Больные с метаболическим синдромом (n=122)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24 (22,25; 25)	32 (29; 35)*
Окружность талии, см	96,5 (85,5; 100,5)	113 (103; 122)*
Окружность бедер, см	100 (94,5; 104)	112 (94; 110)*
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	120 (115; 125)	150 (125; 160)*
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	75 (70; 80)	80 (80; 90)*
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (5,04; 6,32)	6,07 (5,61; 6,95)*
Инсулин, мкЕд/мл	23,5 (19,5; 27,5)	34,2 (26,4; 41,8)*
Общий холестерин, ммоль/л	5,05 (4,07; 5,3)	5,9 (4,86; 6,34)*
Триглицериды, ммоль/л	1,33 (1,21; 1,45)	2,48 (2,12; 3,41)*

\* Межгрупповые различия статистически значимы – p < 0,05

Данные представлены в виде медианы, в скобках указаны нижний и верхний квартили



**Таблица 2.** Сравнительная характеристика содержания сывороточного лептина и плазменного апелина у мужчин с метаболическим синдромом

Показатель	Контроль (n = 30)	Больные с метаболическим синдромом (n = 122)
Плазменный апелин, нг/мл	0,66 (0,52; 0,74)	1,13 (0,69; 1,7)*
Сывороточный лептин, нг/мл	3,99 (3,08; 4,49)	25,43 (19,81; 40,02)*

\* Межгрупповые различия статистически значимы –  $p < 0,05$

Данные представлены в виде медианы, в скобках указаны нижний и верхний квартили

**Таблица 3.** Антропометрические и лабораторные характеристики мужчин с метаболическим синдромом и ожирением I–II степени

Показатель	Ожирение	
	I степень (n = 49)	II степень (n = 46)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	32 (31; 33)	36 (35; 38)*
Окружность талии, см	113 (105; 120)	122 (119; 126)*
Окружность бедер, см	112 (109; 114)	112 (105; 120)
Индекс ОТ/ОБ	1 (0,95; 1,06)	1,04 (1,01; 1,09)
Сывороточный лептин, нг/мл	19,8 (18,7; 21,8)	28,7 (25,4; 42,7)*
Плазменный апелин, нг/мл	0,83 (0,31; 1,62)	1,13 (0,54; 1,53)

\* Межгрупповые различия статистически значимы –  $p < 0,05$

Данные представлены в виде медианы, в скобках указаны нижний и верхний квартили

(human, rat, mouse, bovine) EIA Kit (Phoenix Pharmaceuticals, США). Содержание лептина в сыворотке крови у мужчин – физиологический интервал – составляет 3,8 (2–5,6) нг/мл; физиологические границы апелина – от 0,2 до 0,7 нг/мл.

По всем изученным клинико-лабораторным параметрам получены статистически значимые различия между пациентами с метаболическим синдромом и группой контроля ( $p < 0,05$ , табл. 1).

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, версия 7, США). Нормальность распределения количественных признаков была проверена с использованием критерия Шапиро – Уилкса. В связи с тем что распределение отличалось от нормального, для описания этих признаков применялись непараметрические методы статистики. Межгрупповые различия оценивались при помощи критерия Манна – Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Данные представлялись в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена.

## Результаты

Как видно из данных табл. 2, между пациентами с метаболическим синдромом и здоровыми

мужчинами получены статистически значимые различия по уровню лептина сыворотки крови и апелина плазмы ( $p < 0,05$ ). Содержание апелина в плазме крови у пациентов с метаболическим синдромом оказалось в 3 раза выше, а лептина в 10 раз выше, чем в контрольной группе.

При проведении корреляционного анализа выявлена сильная прямая взаимосвязь между лептином и массой тела пациента ( $r = 0,79$ ,  $p < 0,05$ ), лептином и ИМТ ( $r = 0,93$ ,  $p < 0,05$ ), лептином и окружностью талии ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,05$ ). Установлено наличие прямой корреляционной связи средней силы между лептином и окружностью бедер ( $r = 0,57$ ,  $p < 0,05$ ), индексом ОТ/ОБ ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,05$ ). Выявлена прямая корреляционная связь малой силы между апелином и окружностью талии ( $r = 0,27$ ,  $p < 0,05$ ), апелином и индексом ОТ/ОБ ( $r = 0,29$ ,  $p < 0,05$ ). Достоверной связи между уровнями плазменного апелина и сывороточного лептина у пациентов с метаболическим синдромом обнаружено не было ( $r = 0,1$ ,  $p > 0,05$ ).

На основании полученных данных было принято решение разделить пациентов с метаболическим синдромом на две группы по степени ожирения. Одну группу составили 49 человек с I степенью ожирения (ИМТ от 30 до 34,9 кг/м<sup>2</sup>), другую – 46 пациентов со II степенью ожирения

**Таблица 4.** Антропометрические и лабораторные характеристики пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от отношения окружности талии к окружности бедер

Показатель	Отношение окружности талии к окружности бедер	
	менее 1 (n=35)	равно 1 или более (n=87)
Окружность талии, см	111 (103; 117)	122,5 (116; 125)*
Окружность бедер, см	113 (112; 119)	114 (109; 119,5)*
Отношение окружности талии к окружности бедер	0,95 (0,92; 0,97)	1,05 (1,02; 1,09)*
Сывороточный лептин, нг/мл	20,37 (18,78; 25,43)	24,3 (20,3; 29,4)
Плазменный апелин, нг/мл	0,36 (0,21; 1,43)	1,09 (0,56; 1,65)*

\*Межгрупповые различия статистически значимы –  $p < 0,05$ 

Данные представлены в виде медианы, в скобках указаны нижний и верхний квартили

(ИМТ от 35 до 39,9 кг/м<sup>2</sup>). Обследованные с избыточной массой тела не вошли в данный сегмент исследования по причине их малого количества. Группы статистически значимо различались по ИМТ, окружности талии и сывороточному лептину, но не по окружности бедер, индексу ОТ/ОБ и плазменному апелину (табл. 3). Тем не менее отмечена тенденция к нарастанию апелинемии по мере увеличения степени ожирения. У пациентов со II степенью ожирения сывороточный лептин оказался вдвое выше, чем у больных с ожирением I степени.

Для дальнейшего анализа пациентов разделили по значению индекса ОТ/ОБ: в одну группу включили обследованных с индексом ОТ/ОБ менее 1, в другую – равным 1 или более (табл. 4). Оказалось, что концентрация адипокинов изменяется в зависимости от степени абдоминального ожирения. Уровень сывороточного лептина имеет тенденцию к нарастанию по мере увеличения массы висцеральной клетчатки. При увеличении индекса ОТ/ОБ более 1 плазменный апелин нарастает до 3 раз.

На основании полученных результатов можно говорить о том, что уровень сывороточного

лептина является чувствительным показателем, отражающим накопление жировой клетчатки и мало зависящим от места ее локализации. Плазменный апелин – менее чувствительный показатель, но реагирует на увеличение жировых отложений именно центральной локализации.

В данном исследовании достоверной корреляционной взаимосвязи между апелинемией и лептинемией не выявлено.

## Выводы

1. Показатели адипокинов (сывороточного лептина и плазменного апелина) у больных с метаболическим синдромом выше, чем у здоровых.
2. При увеличении степени ожирения уровень сывороточного лептина достоверно нарастает в разы, уровень плазменного апелина имеет лишь тенденцию к увеличению.
3. По мере увеличения степени абдоминального ожирения уровень плазменного апелина статистически значимо растет, уровень сывороточного лептина увеличивается незначительно и не достоверно.
4. Взаимосвязи между уровнем сывороточного лептина и плазменного апелина не выявлено. ☺

## Литература

1. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, Tack I, Knibiehler B, Carpéné C, Audigier Y, Saulnier-Blache JS, Valet P. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*. 2005;146(4):1764–71. doi: 10.1210/en.2004-1427.
2. Szokodi I, Tavi P, Földes G, Voutilainen-Myllylä S, Ilves M, Tokola H, Pikkariainen S, Piuho-la J, Rysä J, Tóth M, Ruskoaho H. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res*. 2002;91(5):434–40.
3. Романцова ТИ, Волкова ГЕ. Лептин и грелин: антагонизм и взаимодействие в регуляции энергетического обмена. Ожирение и метаболизм. 2005;(2):2–9.
4. Yue P, Jin H, Xu S, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, Kundu RK, Reaven GM, Quertermous T, Tsao PS. Apelin decreases lipolysis via G(q), G(i), and AMPK-Dependent Mechanisms. *Endocrinology*. 2011;152(1):59–68. doi: 10.1210/en.2010-0576.
5. Чазова ИЕ, Мычка ВБ, Кисляк ОА, Кузнецова ИВ, Литвин АЮ, Шестакова МВ, Бугрова СА, Звенигородская ЛА, Кошельская ОА, Кухарчук ВВ, Мамедов МН, Медведева ИВ, Мкртумян АМ, Небиеридзе ДВ, Недогада СВ, Перепеч НБ, Подзолков ВИ, Симонова ГИ, Титов ВН, Тюрина ТВ, Фурсов АН, Хирманов ВН, Чукаева ИИ, Шальнова СА, Шубина АТ. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(6 Прилож. 2):1–29.



## References

1. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, Tack I, Knibiehler B, Carpéné C, Audigier Y, Saulnier-Blache JS, Valet P. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*. 2005;146(4):1764–71. doi: 10.1210/en.2004-1427.
2. Szokodi I, Tavi P, Földes G, Voutilainen-Myllylä S, Ilves M, Tokola H, Pikkariainen S, Piuholta J, Rysä J, Tóth M, Ruskoaho H. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res*. 2002;91(5):434–40.
3. Romantsova TI, Volkova GE. Leptin i ghrelin: antagonism i vzaimodeystvie v regulyatsii energeticheskogo obmena [Leptin and ghrelin: their antagonism and interplay in the regulation of energy turnover]. *Ozhirenie i metabolizm [Obesity and Metabolism]*. 2005;(2):2–9 (in Russian).
4. Yue P, Jin H, Xu S, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, Kundu RK, Reaven GM, Quertermous T, Tsao PS. Apelin decreases lipolysis via G(q), G(i), and AMPK-Dependent Mechanisms. *Endocrinology*. 2011;152(1):59–68. doi: 10.1210/en.2010-0576.
5. Chazova IE, Mychka VB, Kislyak OA, Kuznetsova IV, Litvin AY, Shestakova MV, Bugrova SA, Zvenigorodskaya LA, Koshe'skaya OA, Kukharchuk VV, Mamedov MN, Medvedeva IV, Mkrtyumyan AM, Nebieridze DV, Nedogoda SV, Perepech' NB, Podzolkov VI, Simonova GI, Titov VN, Tyurina TV, Fursov AN, Khirmanov VN, Chukaeva II, Shal'nova SA, Shubina AT. Diagnostika i lechenie metabolicheskogo sindroma. Rossiyskie rekomendatsii (vtoroy peresmotr) [The diagnosis and treatment of the metabolic syndrome. The Russian guidelines, 2<sup>nd</sup> review]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2009;8(6 Suppl 2):1–29 (in Russian).

# The relationship of serum leptin and plasma apelin levels in men with metabolic syndrome

Fedotova A.V.<sup>1</sup> • Chernysheva E.N.<sup>1</sup> • Panova T.N.<sup>1</sup> • Akhtyamova K.V.<sup>1</sup>

**Background:** The metabolic syndrome is seen as a cluster of high cardiovascular risk factors. New hormone-like substances, such as adipokines leptin and apelin, produced by fat tissue, are important for the pathophysiology of the metabolic syndrome. **Aim:** To evaluate levels of plasma apelin and serum leptin in patients with metabolic syndrome. **Materials and methods:** We examined 122 male patients with metabolic syndrome and 30 healthy males aged from 25 to 60 years. All patients were assessed accordingly to confirm the diagnosis of the metabolic syndrome, with additional measurements of serum leptin and plasma apelin. **Results:** Serum leptin levels were 10-fold higher and plasma apelin levels 3-fold higher in patients with metabolic syndrome (n = 122), compared to the controls (n = 30): 25.43 vs. 3.99 ng/mL (p < 0.05) and 1.13 vs. 0.66 ng/mL (p < 0.05), respectively. Serum leptin levels correlated with all parameters of the excess body weight, such as body mass (r = 0.79, p < 0.05), body mass index (r = 0.93, p < 0.05), waist circumference (r = 0.61, p < 0.05), hip circumference (r = 0.57, p < 0.05), and waist-to-hip ratio (WHR; r = 0.4, p < 0.05). Plasma apelin levels correlated with the waist circumference (r = 0.27,

p < 0.05) and WHR (r = 0.29, p < 0.05). There was a significant increase of serum leptin dependent on the bodyweight category: 19.8 ng/mL in patients with obesity Grade I (n = 49) and 28.7 ng/mL in those with obesity Grade II (n = 46) (p < 0.05). There was a non-significant trend towards an increase in plasma apelin depending on bodyweight. As far as abdominal obesity is concerned, in patients with WHR < 1 (n = 35), plasma apelin level was 0.36 ng/mL, whereas in those with WHR of ≥ 1 (n = 87), it was 3-fold higher (1.09 ng/mL, p < 0.05); the increase in serum leptin levels was non-significant. There was no association between plasma apelin and serum leptin in patients with metabolic syndrome (r = 0.1, p > 0.05). **Conclusion:** The adipokine levels in men with metabolic syndrome are higher than in normal men. Serum leptin level is a sensitive parameter indicating accumulation of the fat tissue, irrespective of its localization. Plasma apelin is less sensitive, but it does reflect fat accumulation of the central (abdominal) type.

**Key words:** metabolic syndrome, apelin, leptin, body mass index, waist-to-hip ratio

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-457-461

**Fedotova Alena V.** – Postgraduate Student, Chair of Hospital Therapy<sup>1</sup>

✉ 39/10–69 M. Maksakova ul., Astrakhan, 414056, Russian Federation. Tel.: +7 (909) 376 19 48. E-mail: fedotova\_alena\_v@mail.ru

**Chernysheva Elena N.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy<sup>1</sup>

**Panova Tamara N.** – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy<sup>1</sup>

**Akhtyamova Kristina V.** – Postgraduate Student, Chair of Hospital Therapy<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Astrakhan State Medical University; 121 Bakinskaya ul., Astrakhan, 414000, Russian Federation



# Трабекулярный костный индекс – неинвазивный метод оценки качества костной ткани на основании рутинной двухэнергетической денситометрии. Перспективы использования в клинической практике

Цориев Т.Т.<sup>1</sup> • Белая Ж.Е.<sup>1</sup> • Мельниченко Г.А.<sup>1</sup>

**Цориев Тимур Тамерланович** – аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий<sup>1</sup>  
✉ 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (916) 631 92 60.  
E-mail: timur.tsoriev@gmail.com

**Белая Жанна Евгеньевна** – д-р мед. наук, гл. науч. сотр., заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий<sup>1</sup>

**Мельниченко Галина Афанасьевна** – академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор Института клинической эндокринологии<sup>1</sup>

На сегодняшний день «золотым стандартом» диагностики остеопороза является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (остеоденситометрия). Но, несмотря на хорошие операционные характеристики, данный вид исследования не позволяет оценить микроструктуру костной ткани и степень ее повреждения в ходе развития остеопороза. В связи с этим был разработан трабекулярный костный индекс (ТКИ, Trabecular Bone Score – TBS) – неинвазивный метод непрямого описания костной микроархитектоники на основании данных, полученных в ходе стандартной остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника. Не являясь прямым отображением физических измерений трабекулярной микроархитектоники, показатели ТКИ, тем не менее, демонстрируют положительную корреляционную зависимость с количественными показателями, получаемыми при микрокомпьютерной томографии и периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения, а именно с фракцией костного объема, плотностью связей, трабекулярным числом и разобщенностью трабекул. Существует зависимость между способностью костной ткани противостоять нагрузке в экспериментальных исследованиях *ex vivo* и показателем ТКИ. Благодаря ТКИ есть возможность установить нарушение костной микроархитектоники даже при нормальных показателях минеральной плотности костной ткани: увеличение индекса соотносится с улучшением микроструктуры кости, снижение – с ухудшением. Ограничение возможностей применения

ТКИ связано прежде всего с качеством денситометрического снимка: искажение изображения вследствие технических причин либо крайне низкого или крайне высокого индекса массы тела может приводить к завышению или занижению показателя. Оценка ТКИ поясничного отдела позвоночника неоднократно проводилась в перекрестных и проспективных исследованиях с достаточной выборкой пациентов (преимущественно женщин в постменопаузе) и значительным количеством здоровых людей и доказала возможность независимо от минеральной плотности костной ткани предсказывать риск переломов. Большой интерес представляет изучение возможности использования ТКИ в ранней диагностике вторичных форм остеопороза (вследствие различных эндокринных патологий), так как исследование минеральной плотности костной ткани, как показывает клиническая практика, не всегда может считаться абсолютно достоверным методом оценки прочности костной ткани, особенно при сахарном диабете, глюкокортикоидном остеопорозе и акромегалии. Использование ТКИ в качестве маркера эффективности проводимого лечения также возможно, однако пока не обладает достаточной доказательной базой и требует продолжения исследований.

**Ключевые слова:** трабекулярный костный индекс, низкотравматический перелом, минеральная плотность кости, микроархитектоника

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-462-476

<sup>1</sup> ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация



**О**стеопороз – причина 9 млн низкотравматических переломов во всем мире [1, 2]. Более 20% пациентов погибают после низкотравматического перелома бедра уже в течение первого года. До 80% пациентов не могут вернуться к прежней активности и в большинстве случаев будут нуждаться в посторонней помощи [3–5]. Переломы других крупных костей скелета, в том числе переломы тел позвонков, также повышают вероятность летального исхода и риска возникновения новых переломов уже в течение следующего года [6]. В связи со старением населения Земли прогнозируется удвоение этих показателей спустя ближайшие 40–50 лет, а к 2050 г. количество новых переломов бедра в мире достигнет 6 млн [1].

Согласно общепринятой дефиниции, остеопороз – метаболическое заболевание скелета, характеризующееся низкой костной массой и ухудшением микроархитектоники костной ткани с последующим возрастанием хрупкости кости и склонности к перелому [7]. Определение, применяемое в диагностике, основывается на данных двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометрии), хотя в клинических условиях само по себе наличие низкотравматического перелома – с подтверждением по результатам денситометрии или без такового – обычно используется как диагностический критерий и показание к началу лечения [8]. До 50% пациентов с низкотравматическими переломами имеют показатели минеральной плотности костной ткани (МПК) в пределах остеопенических или даже нормальных значений [9]. Это наблюдение свидетельствует о том, что есть факторы, помимо МПК, влияющие на прочность кости и риск переломов, включая ухудшение микроархитектоники костной ткани, как это следует из концептуального определения остеопороза. Дополнительные костные и внекостные факторы, такие как геометрия кости, микроповреждения, минерализация, ремоделирование кости, возраст, наследственность и риск падения [10], вносят свой вклад в формирование риска переломов [11–13].

Оценка микроархитектоники костной ткани может быть произведена путем гистоморфометрического анализа биоптата гребня подвздошной кости. Однако, несмотря на точность и высокую информативность, биопсия гребня подвздошной кости имеет существенный недостаток: это инвазивная процедура и прежде всего научно-исследовательский метод. Разработаны и неинвазивные визуализирующие технологии с высокой разрешающей способностью: периферическая количественная компьютерная

томография высокого разрешения [14], некоторые виды объемной компьютерной томографии [15, 16] и магнитно-резонансная томография [17]. Эти методы позволяют оценить микроархитектонику кости, но они недоступны в рутинной практике и достаточно сложны в интерпретации. Главной задачей, таким образом, становится разработка легкодоступной в клинических условиях неинвазивной технологии, которая дает возможность оценки костной микроструктуры с клиническим выходом, то есть может быть адаптирована к реальной клинической практике.

За последние несколько лет материальное и программное обеспечение денситометрических аппаратов было усовершенствовано, стал доступен целый ряд новых программ, в частности морфометрии, геометрии бедра и т.д. [18–21]. Независимо от метода, используемого для анализа костной ткани, важно учитывать воспроизводимость и разрешающую способность исследования, чувствительность к изменениям в течение заболевания и лечения, а также возможности улучшения оценки риска остеопоротических переломов в сравнении с существующими подходами.

Цель настоящего обзора – обсуждение возможностей трабекулярного костного индекса (ТКИ) для косвенной оценки микроархитектоники скелета и прогнозирования риска переломов при первичном и вторичном остеопорозе.

### **Понятие о трабекулярном костном индексе. Воспроизводимость метода**

Трабекулярный костный индекс – тканевой показатель, оценивающий пиксельные отклонения по шкале градаций серого на денситометрических изображениях поясничного отдела позвоночника, другими словами – не прямой показатель трабекулярной микроархитектоники. Он вычисляется при проецировании трехмерной структуры на плоскость [22]. Как в случае с большинством развивающихся технологий, расчет ТКИ совершенствовался от момента своего раннего описания [23] до появления более современных версий [24, 25].

В основе ТКИ лежит следующий принцип: плотная трабекулярная микроструктура, проецируемая на плоскость, формирует изображение, состоящее из большого числа отклонений (колебаний) значений пикселей малой амплитуды. Напротив, двухмерная проекция порозной трабекулярной структуры создает изображение с незначительным количеством отклонений значений пикселей большой амплитуды. Вариограмма этих проекций, представленная в виде суммы квадратов разных оттенков по шкале градаций серого

между пикселями на определенном расстоянии, может служить для оценки 3D-структуры по существующим отклонениям на двухмерных проекциях. В целом ТКИ рассчитывается как угол наклона линии, полученной при логарифмическом преобразовании двухмерной вариограммы, где наклон характеризует частоту отклонений амплитуды по шкале градаций серого. Крутой наклон вариограммы с высоким показателем ТКИ ассоциирован с лучшей, более плотной структурой кости, в то время как низкие значения ТКИ указывают на ухудшение костной структуры, ее разрежение.

Один из основоположников этого метода профессор Дидье Ханс (Didier Hans) объясняет принципы интерпретации значений ТКИ, сравнивая это с видом на лес с воздуха: с большой высоты в лесу не могут быть различимы его отдельные элементы (то есть деревья); точно так же и на денситометрическом изображении нельзя различить отдельные элементы его составляющих (трабекулы). Несмотря на то что оба этих «слабосильных» вида не обладают достаточной разрешающей способностью, чтобы идентифицировать отдельные трабекулы (по денситометрическому снимку позвоночника), или деревья (при взгляде на лес с воздуха), области разрежения кости в трабекулярных компартментах, или пропелсины в лесу, совершенно точно будут заметны.

Так как денситометрический снимок, как правило, восстановим, то, даже если он был получен несколько лет назад, ТКИ может быть быстро определен на основании любого доступного денситометрического изображения, сделанного на денситометрах GE Lunar (Prodigy; Мэдисон, Висконсин, США) и Hologic (QDR 4500, Delphi, Discovery; Уолтхэм, Массачусетс, США) [22]. ТКИ, обычно измеряемый в поясничном отделе позвоночника, определяется с использованием той же области, что и при измерении МПК, так что позвонки, не включенные в расчет МПК (например, позвонки с переломами или остеоартрозом), исключаются и из анализа ТКИ. Несмотря на то что показатель ТКИ определяется для каждого позвонка, используемое значение ТКИ отображает среднее для  $L_1-L_4$ .

Была предложена следующая градация значений ТКИ у женщин в постменопаузе:  $TKI \geq 1,35$  соответствует норме, ТКИ от 1,2 до 1,35 отображает стабильную структуру с частично нарушенной микроархитектоникой и, наконец,  $TKI \leq 1,2$  означает полноценное нарушение микроархитектоники. Эти конечные точки были установлены рабочей группой по ТКИ

из представителей разных стран [26] по аналогии с тремя категориями МПК, то есть нормальной костной массой, остеопенией и остеопорозом. Нормальные пределы для ТКИ у мужчин еще не предложены. Не отработаны и критерии для женщин в пременопаузе, у которых развитие остеопороза чаще происходит на фоне заболеваний, приводящих к вторичному остеопорозу [27].

Корреляция между ТКИ, рассчитанным на основе денситометрических изображений, и 3D-параметрами микроархитектоники оценивалась рядом исследователей. В частности, В.С. Silva и соавт. [28] установили наличие значимой корреляции между ТКИ в позвоночнике и показателями периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения (объемная плотность, толщина кортикальной кости, трабекулярное число (Tb.N), разобщенность трабекул (Tb.Sp) и прочность цельной кости в лучевой кости ( $r=0,442-0,507$ ;  $p < 0,05$ )) у 22 женщин в постменопаузе с первичным гиперпаратиреозом. Несмотря на то что наблюдается положительная связь между ТКИ и значениями объемной плотности, толщины кортикальной кости и прочности цельной кости в большеберцовой кости ( $r=0,471-0,619$ ;  $p < 0,05$ ), корреляция ТКИ с Tb.N и Tb.Sp является значимой только после произведения поправки на массу тела ( $r=0,573$  и  $r=-0,524$  соответственно). При этом не было отмечено связи между ТКИ и толщиной трабекул (Tb.Th) или трабекулярной прочностью ни в одном из оцениваемых локусов.

В более позднем исследовании В.С. Silva и соавт. [29] оценили корреляцию между ТКИ по центральной количественной компьютерной томографии и показателями периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения у 115 американок (71 в пременопаузе и 44 в постменопаузе). ТКИ коррелировал с трабекулярной объемной МПК в поясничных позвонках при количественной компьютерной томографии ( $r=0,664$ ) и с параметрами трабекулярной и кортикальной кости при количественной компьютерной томографии в шейке бедра ( $r=0,346-0,651$ ) и проксимальном отделе бедра в целом ( $r=0,491-0,643$ ) ( $p < 0,001$  для всех).

С. Simonelli и соавт. [30] проводили денситометрию 619 женщинам в возрасте от 30 до 90 лет с использованием аппарата GE Lunar Prodigy. По мере увеличения возраста наблюдалось значимое снижение показателей ТКИ во всех возможных сочетаниях поясничных позвонков. ТКИ в области  $L_1-L_4$  снизился на 16% в возрастном промежутке от 45 до 90 лет (против МПК в позвоночнике -2,34 по Т-критерию). Ежегодная убыль



ТКИ возрастала после 65 лет (с  $-0,004$  до  $-0,006$ ). Зависимость ТКИ от возраста была показана еще в ряде исследований [31, 32].

Воспроизводимость метода оценивалась в нескольких исследованиях с повторными измерениями. При исследовании повторно у 30 человек в двух центрах [33] точность составила 1,1 и 1,35% для МПК и 1,9 и 1,5% для ТКИ. У 92 индивидуумов с проведением повторной денситометрии позвоночника в течение 28 дней вычисленная краткосрочная воспроизводимость между наблюдениями для ТКИ и МПК в позвоночнике составила 2,1 и 1,7% соответственно [34]. В исследовании OPUS [35] краткосрочная точность, вычисленная у 60 пациентов после репозиции, равнялась 1,44% для ТКИ и 1,18% для МПК поясничного отдела позвоночника. Наконец, A.W. Popp и соавт. [36] сообщили о 15 амбулаторных пациентах, обследованных трижды после репозиции, у которых коэффициент отклонения для показателей МПК в позвоночнике составил 0,9%, соответствующий коэффициент отклонения для ТКИ – 1,12%.

### Ограничения метода

Обсуждая ограничения ТКИ, в первую очередь необходимо уделить внимание дегенеративным заболеваниям позвоночника. Остеохондроз позвоночника широко распространен у пожилых людей [37]. Известно, что эти изменения могут вносить помехи в измерение показателей денситометрии позвоночника и в меньшей степени – бедра. В этом отделе показания МПК при денситометрии искусственно завышены [38].

R. Dufour и соавт. [33] изучили влияние остеохондроза позвоночника на ТКИ в подгруппе из 390 женщин в возрасте от 50 до 88,5 года в перекрестном исследовании, проводившемся с целью определения возрастзависимых изменений ТКИ в когорте белых француженок. Женщины были распределены в 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия остеохондроза (в международной версии – остеоартрита позвоночника) исключительно на уровне  $L_4$ , согласно определению Международного общества по клинической денситометрии (International Society for Clinical Densitometry – ISCD). Пациентки с выраженными признаками остеохондроза позвоночника и без таковых не различались по возрасту и индексу массы тела. На уровне  $L_4$  МПК была значительно больше у больных, нежели в группе контроля (+19%), в то время как по ТКИ значимого различия между группами не было обнаружено ( $-3,2\%$  у больных в сравнении с контролем,  $p$  не уточнено). Хотя тяжесть остеохондроза значимо

коррелировала с МПК ( $r=0,503$ ;  $p<0,001$ ), не было выявлено корреляции с ТКИ ( $r=-0,067$ ;  $p=0,426$ ).

Представляется, что для подтверждения этих данных необходимы дополнительные исследования. На текущий момент не существует исследований, посвященных изучению потенциального воздействия переломов позвонков на ТКИ.

Вместе с тем при исследовании ТКИ существует ряд других потенциальных проблем (например, ухудшение разрешающей способности свыше «нормальных пределов»), объясняемых техническими аспектами, такими как «старение» рентгеновской трубки или неполноценность приемника, которые могут приводить к искажению ТКИ вплоть до полной невозможности интерпретации значений [23]. Помимо этого, из-за поглощения рентгеновских лучей как костной, так и мягкими тканями возросшая толщина мягких тканей может оказывать то же воздействие на ТКИ, что и цифровой шум, снижая значение ТКИ. В самом крупном исследовании, посвященном ТКИ, – Manitoba [31] – была выявлена отрицательная связь между ТКИ поясничного отдела позвоночника и индексом массы тела ( $r=-0,15$ ;  $p<0,001$ ), в то время как измерения МПК демонстрировали положительную корреляцию с данным показателем ( $r=0,29$  для поясничного отдела позвоночника,  $p<0,001$ ). Это отражает технические трудности в проведении анализа ТКИ у людей с ожирением. Тем не менее, предположительно, ТКИ обладает способностью выявлять повреждения в костной структуре у тучных пациентов. Однако при анализе можно переоценить объем жировых отложений у пациентов с высоким процентом мышечной массы тела или недооценить – с низкой, что может привести к завышению или занижению значений ТКИ соответственно. Кроме того, при высоком индексе массы тела необходимо различать накопление висцерального жира (напрямую влияет на показатель ТКИ, определяемый по денситометрии поясничного отдела позвоночника) и отложения жировой ткани в других местах, что приходится дифференцировать в соответствии с полом и наследственностью.

Наконец, результаты ТКИ могут быть непоставимы, если получены на разных денситометрах. Это ограничение теоретически преодолимо. Определение ТКИ включает перекрестный калибровочный процесс с применением фантома со шкалой градаций серого для ТКИ. Это позволяет быть уверенным, что у пациента будет то же значение ТКИ при сканировании на других денситометрах той же модели и за счет использования

такой же исходной кривой – на денситометрах другой модели. Несмотря на это, сохраняются некоторые нелинейные зависимости, которые могут по-прежнему влиять на способ отображения костной ткани денситометрами. В частности, на расчет ТКИ влияют различные разрешения изображений, получаемые отдельными денситометрами [23]. Результат ТКИ косвенно производится из денситометрических изображений и, таким образом, зависит от качества полученных снимков. Фантомный эквивалент для стандартизации ТКИ пока не разработан.

### **Трабекулярный костный индекс как диагностический инструмент оценки риска переломов**

Ряд перекрестных исследований показал, что ТКИ ассоциирован с вероятностью развития переломов тел позвонков, шейки бедра и других типов остеопоротических переломов у женщин в постменопаузе [39–44].

Как видно из таблицы, где суммированы результаты проспективных исследований возможностей ТКИ для предсказания риска переломов [45], все исследования доказали, что ТКИ является предиктором риска переломов у женщин в постменопаузе [34, 35, 46, 47]. Согласно данным исследования Manitoba [34], у пациенток с повторными остеопоротическими переломами, переломами тел позвонков и переломами бедра отмечались значимо более низкие ТКИ и МПК ( $p$  для всех  $< 0,0001$ ) в целом, чем у женщин без переломов. Снижение на 1 стандартное отклонение для ТКИ дает увеличение скорректированного по возрасту риска любых остеопоротических переломов крупных костей скелета на 35% (95% доверительный интервал (ДИ) для относительного риска (ОР) 1,29–1,42; площадь под кривой операционной характеристики (AUC) 0,63) против 47% (ОР 95% ДИ 1,39–1,55; AUC 0,64) для МПК поясничного отдела позвоночника и 68% (ОР 95% ДИ 1,58–1,78; AUC 0,68) для МПК шейки бедра. Комбинация любого из показателей МПК (в поясничном отделе позвоночника, шейке бедра или проксимальном отделе бедра в целом) с ТКИ значительно улучшает прогнозирование переломов в сравнении с МПК или ТКИ изолированно ( $p < 0,0001$ ).

В проспективном исследовании OFELY с когортой из 560 белых женщин в постменопаузе (средний период наблюдения  $8 \pm 1,1$  года) было показано, что у женщин с подтвержденными низкотравматическими переломами ( $n = 94$ , любой локализации) отмечались более низкие значения

МПК ( $-1,9 \pm 1,2$  против  $-1,4 \pm 1,3$  по Т-критерию;  $p < 0,001$ ) и ТКИ ( $1,237 \pm 0,098$  против  $1,284 \pm 0,105$ ;  $p < 0,001$ ) в позвоночнике, чем у обследуемых без повторных переломов ( $n = 466$ ) [46]. После коррекции на возраст, массу тела и предшествующий перелом в ходе многофакторного анализа роль ТКИ оставалась статистически значимой для оценки относительного риска переломов (ОР 1,34; 95% ДИ 1,04–1,73). До 37% переломов произошли при значениях ТКИ в поясничном отделе позвоночника, относящихся к самому нижнему квартилю, без учета МПК.

Так же и в исследовании М. Кі и соавт. [47] разность значений ТКИ существенно уменьшилась после поправки на различные переменные, но оставалась значимой (1,175 против 1,193;  $p = 0,0386$ ). Показатели AUC для МПК в поясничном отделе позвоночника, ТКИ и их комбинации были соответственно 0,673, 0,682 и 0,7. ТКИ сохранял прогностическую способность в отношении переломов позвонков после произведения поправки на возраст и МПК (ОР 1,54; 95% ДИ 1,17–2,02). Использование комбинации ТКИ позвоночника и МПК позвоночника не показало значимо большую эффективность, чем одной только МПК. При разделении пациентов на 3 группы по показателю ТКИ более высокая доля случаев позвоночных переломов наблюдалась в группах с низким ТКИ для каждой категории МПК.

В исследовательской работе К. Briot и соавт. [35] женщины с повторными переломами были старше и имели более низкие значения ТКИ и МПК во всех заинтересованных участках скелета (поясничный отдел позвоночника, шейка бедра и проксимальный отдел бедра в целом). Для прогнозирования повторных остеопоротических переломов с клиническими проявлениями диагностические возможности ТКИ были значимо лучше, чем у МПК поясничного отдела позвоночника, но аналогичны МПК в проксимальном отделе бедра и шейке бедра. Сочетание ТКИ и МПК в данном случае не давало дополнительных преимуществ.

Ввиду выявленных дополнительных возможностей ТКИ по сравнению с МПК определение ТКИ было введено в алгоритм индивидуальной 10-летней оценки вероятности переломов FRAX [48].

### **Возможности трабекулярного костного индекса для оценки эффективности лечения остеопороза**

В ряде исследований оценивали влияние лечения остеопороза на показатель ТКИ позвоночника [36, 49–51].



М.А. Krieg и соавт. [49] ретроспективно изучали действие антирезорбтивных средств (86% – бисфосфонаты, 10% – ралоксифен и 4% – кальцитонин) на ТКИ в когорте женщин в возрасте 50 лет и более. Исследуемая группа включала 534 женщины с впервые назначенным лечением с высокой приверженностью (определенной как коэффициент соблюдения лечения более 75%) и 1150 нелеченых женщин, повторно обследованных по прошествии среднего временного интервала 3,7 года. Были зафиксированы достоверные ( $p < 0,001$ ) признаки схожего по значимости снижения средней МПК ( $-0,36 \pm 0,05\%$ /год) и ТКИ ( $-0,31 \pm 0,06\%$ /год) в позвоночнике относительно изначального уровня для нелеченых больных. У леченых женщин, напротив, наблюдался рост показателя МПК на  $+1,86 \pm 1,8\%$ /год

( $p < 0,002$ ), в то время как ТКИ улучшился лишь на  $+0,2 \pm 1,9\%$ /год ( $p < 0,001$ ).

Независимое исследование продемонстрировало проявление подобного эффекта на ТКИ спустя 3 года у женщин, лечившихся золедроновой кислотой ( $n=54$ ), в сравнении с группой, принимавшей плацебо ( $n=53$ ) [36]. У пациентов, получавших золедроновую кислоту, отмечено значимое повышение МПК поясничного отдела позвоночника относительно изначального уровня на 12, 24 и 36-й месяцы ( $+4,96$ ,  $+7,88$  и  $+9,58\%$  соответственно;  $p < 0,0001$  для всех). У пациентов, лечившихся золедроновой кислотой, обнаруживалось также повышение ТКИ на 24-й ( $+1,11\%$ ;  $p < 0,05$ ) и 36-й месяц ( $+1,41\%$ ;  $p < 0,04$ ), тогда как у женщин, получавших плацебо, не было отличий ТКИ от изначального уровня на любом временном отрезке.

Основные результаты проспективных исследований возможностей трабекулярного костного индекса для предсказания переломов (адаптировано из В.С. Silva и соавт., 2014 [45])

Исследование	Включенные пациенты	Период наблюдения, годы	Исследуемый результат	Отношение рисков (95% ДИ) для ТКИ в L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	Отношение рисков (95% ДИ) для МПК в L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	Отношение рисков (95% ДИ) для МПК бедра (Total Hip)
Manitoba (D. Hans и соавт., 2011 [34])	29 407 женщин в постменопаузе в возрасте 50 лет и более (1668 перенесли перелом)	4,7	Клинически значимые переломы тел позвонков, переломы бедра и крупные остеопоротические переломы (по данным медицинских баз данных)	С коррекцией на возраст • переломы тел позвонков – ОР 1,45 (1,32–1,58) • основные остеопоротические переломы – ОР 1,35 (1,29–1,42) • переломы бедра – ОР 1,46 (1,30–1,63)	С коррекцией на возраст • переломы тел позвонков – ОР 1,72 (1,55–1,91) • основные остеопоротические переломы – ОР 1,47 (1,39–1,55) • переломы бедра – ОР 1,31 (1,16–1,48)	С коррекцией на возраст • переломы тел позвонков – ОР 1,75 (1,58–1,96) • основные остеопоротические переломы – ОР 1,67 (1,58–1,76) • переломы бедра – ОР 2,55 (2,22–2,93)
OFELY (S. Boutroy и соавт., 2013 [46])	560 женщин в постменопаузе (всего 94 перелома)	8	Случаи клинически значимых переломов и переломов тел позвонков, исследованных при рентгенографии	С коррекцией на возраст, массу тела и предшествующие переломы • любые остеопоротические переломы – ОР 1,34 (1,04–1,73)	С коррекцией на возраст, массу тела и предшествующие переломы • любые остеопоротические переломы – ОР 1,3 (1,06–1,58)	С коррекцией на возраст, массу тела и предшествующие переломы • любые остеопоротические переломы – ОР 1,99 (1,52–2,62)
OPUS (K. Briot и соавт., 2013 [35])	1007 женщин в постменопаузе в возрасте 50 лет и более (у 82 пациенток остеопоротические переломы, из них 46 – переломы тел позвонков)	6	Переломы тел позвонков при рентгенографии, другие переломы – со слов пациента	Без коррекции • переломы тел позвонков – ОР 1,54 (1,17–2,03) • основные остеопоротические переломы – ОР 1,62 (1,30–2,01)	Без коррекции • переломы тел позвонков – ОР 1,75 (1,25–2,48) • основные остеопоротические переломы – ОР 1,47 (1,16–1,89)	Без коррекции • переломы тел позвонков – ОР 1,73 (1,26–2,38) • основные остеопоротические переломы – ОР 1,65 (1,30–2,11)
JPOS (M. Iki и соавт., 2013 [47])	665 женщин в постменопаузе (92 с переломом тела позвонка)	8,3	Случаи переломов тел позвонков	С коррекцией на возраст и МПК • переломы тел позвонков – ОР 1,54 (1,17–2,02)	С коррекцией на возраст и ТКИ • переломы тел позвонков – ОР 1,27 (1,02–1,59)	Не исследовалось

ДИ – доверительный интервал, ТКИ – трабекулярный костный индекс, МПК – минеральная плотность кости, ОР – отношение рисков



У 35% леченых пациентов было достигнуто превышение наименьшего значимого изменения ТКИ.

Кроме того, ТКИ оценивался в исследовании с участием 82 женщин, получавших терипаратид в течение 2 лет. МПК возросла на +7,6% ( $p < 0,001$ ), ТКИ позвоночника – на +4,3% ( $p < 0,001$ ). За 2 года не было замечено корреляции между изменениями МПК и ТКИ относительно изначального уровня [50].

Наконец, М. McClung и соавт. [51] исследовали воздействие деносумаба на ТКИ за 36-месячный период у женщин из протокола FREEDOM. В этом 3-летнем рандомизированном двойном слепом протоколе женщины с постменопаузальным остеопорозом получали плацебо или 60 мг деносумаба каждые 6 месяцев. В субпопуляции пациенток ТКИ был ретроспективно получен с сохранением заслепления. У 285 женщин (128 в группе приема плацебо, 157 – деносумаба; средний возраст 73 года) отмечались сопоставимые значения ТКИ в начальной точке и при одном и более последующих посещениях. Средняя МПК поясничного отдела позвоночника составила -2,79 по Т-критерию, средний ТКИ поясничного отдела позвоночника – 1,2. Среди пациенток, получавших лечение деносумабом, МПК увеличилась по сравнению с ТКИ на +5,7% против +1,4% в группе плацебо на 12-й месяц лечения, на +7,8 и +1,9% соответственно на 24-й месяц терапии и продолжала увеличиваться в дальнейшем (+9,8% против +2,4% на 36-м месяце терапии). Изменения ТКИ не коррелировали значимо с изменениями МПК как в абсолютном, так и в процентном выражении (все  $r^2 < 0,06$ ).

Таким образом, в целом влияние антиостеопоротической терапии на ТКИ гораздо меньше по величине, чем на МПК. Возможно, это объясняется тем, что улучшение МПК, в частности при антирезорбтивной терапии, происходит вследствие усиления минерализации и заполнения полостей при ремоделировании. Интенсивность протекания этих процессов более существенна по сравнению с улучшением трабекулярной микроструктуры, оцениваемой в большей степени по ТКИ. Требуется продолжение исследований для уточнения гипотезы, может ли связанное с лечением повышение ТКИ являться показателем эффективности в отношении предотвращения переломов.

### **Возможности применения трабекулярного костного индекса при вторичном остеопорозе**

Вторичный остеопороз, возникающий на фоне различных заболеваний, включает в себя

разнообразные поражения костной ткани, отличающиеся по патогенезу, клиническим проявлениям и подходам к лечению. Например, при глюкокортикоидном остеопорозе наблюдается преимущественное подавление костеобразования, небольшая потеря МПК и высокий риск переломов [52–54].

Сахарный диабет 2-го типа – другой пример патологии, при которой риск перелома увеличивается, несмотря на значения МПК по результатам денситометрии, которые могут быть даже выше, чем у людей без диабета [55–57]. При тиреотоксикозе, напротив, наблюдается более быстрая потеря костной ткани, преимущественно в кортикальной кости [58, 59]. Целый ряд работ посвящен оценке ТКИ при вторичном остеопорозе [28, 60–66]. Было показано, что ТКИ ассоциирован с низкотравматическими переломами у пациентов с диабетом [60], ревматоидным артритом [61], первичным гиперпаратиреозом [62, 63] и инциденталомой надпочечников, среди которых были больные с субклиническим гиперкортицизмом [64]. Данные, приведенные в абстрактах докладов конференций, также показывают, что ТКИ связан с переломами у пациентов, длительно получающих терапию глюкокортикоидами [65] и страдающих хронической болезнью почек [66]. Вместе с тем у больных с эндогенным гиперкортицизмом, преимущественно болезнью Иценко – Кушинга, при ретроспективном анализе данных 182 пациентов (медиана возраста – 35 лет) ТКИ, как и МПК, был менее значимым для выявления людей с низкотравматическими переломами по сравнению с уровнем кортизола в суточной моче [67]. При этом подавляющее большинство этих молодых пациентов имели полную или частичную деградацию костной микроархитектоники по ТКИ, только 16% соответствовали нормальным значениям, согласно разработанной градации для женщин в постменопаузе [68]. Это свидетельствует о значительном повреждении костной микроархитектоники в целом у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Имеются определенные ограничения обследования пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, связанные с ретроспективной оценкой уже случившихся переломов и невозможностью динамического наблюдения этих больных ввиду их тяжести. При экзогенном гиперкортицизме, в свою очередь, само заболевание, по поводу которого назначаются глюкокортикоиды, оказывает влияние на состояние костной ткани. Например, при бронхиальной астме имеется сопутствующая гипоксия и аутоиммунный компонент; ревматоидный артрит доказанно приводит



к снижению МПК и повышает риск переломов даже без назначения глюкокортикоидов, а при болезни Крона имеются существенные нарушения всасывания, в т.ч. кальция.

F. Colson и соавт. [65] изучали влияние длительной терапии глюкокортикоидами на ТКИ у женщин (принимали глюкокортикоиды в дозе 5 мг/сут и выше (в пересчете на преднизолон) в течение 1 или более лет). МПК поясничного отдела позвоночника и ТКИ оценивались у 136 женщин в возрасте от 45 до 80 лет. У пациентов, принимавших глюкокортикоиды, наблюдалось 4% снижение ТКИ ( $p < 0,0001$ ) в сравнении с нормальными значениями в соответствующих возрастных категориях; при этом не было отмечено никаких изменений в МПК ( $p = 0,49$ ). Подобные результаты были получены даже у тех, кто получал 5 мг глюкокортикоидов в сутки (ТКИ  $-3,5$ ;  $p = 0,0012$ ). Снижение ТКИ на 3,4% наблюдалось у пациентов, леченных глюкокортикоидами, без переломов ( $p = 0,0001$ ), на 6,2% ( $p = 0,0007$ ) – с переломами тела позвонков, на 4,6% ( $p < 0,035$ ) – с одним периферическим остеопоротическим переломом и на 7,8% ( $p < 0,002$ ) – с двумя или более периферическими остеопоротическими переломами. Кроме того, скорректированное по возрасту отношение шансов (ОШ) для ТКИ составило 1,6 (95% ДИ 1,04–2,47) при периферических остеопоротических переломах и 1,62 (95% ДИ 1,02–2,59) при переломах тел позвонков, в то время как значимой связью между риском переломов и МПК не было выявлено (ОШ 1,47; 95% ДИ 0,96–2,26 и ОШ 1,56; 95% ДИ 0,97–2,51 соответственно). Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования для сравнения относительной возможности использования ТКИ и МПК в оценке риска переломов в контексте терапии глюкокортикоидами.

Сразу три независимых исследования были посвящены рассмотрению ТКИ при первичном гиперпаратиреозе [28, 62, 63]. Одно из этих исследований обсуждалось в начале статьи [28]. В работе E. Romagnoli и соавт. [62] с участием 73 белых женщин в постменопаузе с первичным гиперпаратиреозом в группе из 29 пациенток с переломами позвонков, установленными по результатам рентгенографии, показатели ТКИ были значимо ниже, чем у 44 больных без переломов ( $1,14 \pm 0,1$  против  $1,22 \pm 0,1$  соответственно;  $p < 0,01$ ). Средние значения ТКИ у пациентов с внепозвоночными переломами ( $n = 18$ ) и без них ( $n = 55$ ) различались незначительно. ROC-анализ показал, что ТКИ ассоциирован с переломами тел позвонков (AUC 0,716; 95% ДИ 0,590–0,841;  $p = 0,002$ ), как и со временем, прошедшим

после менопаузы (AUC 0,717; 95% ДИ 0,595–0,84;  $p = 0,002$ ). Ранее разработанная точка вмешательства для ТКИ  $< 1,2$  продемонстрировала хорошие диагностические возможности в идентификации множественных переломов тел позвонков (чувствительность 80%, специфичность 60%), однако исследование было ограничено малым количеством случаев переломов.

В проспективном наблюдательном исследовании, включавшем 92 пациента с первичным гиперпаратиреозом (74 женщины в возрасте  $62,7 \pm 10,1$  года) и 98 человек в группе контроля, изучалась связь между позвоночными переломами и ТКИ [63]. ТКИ был ассоциирован с переломами тел позвонков (ОШ 1,4; 95% ДИ 1,1–1,9;  $p = 0,02$ ) независимо от МПК поясничного отдела позвоночника, возраста, индекса массы тела и пола. Несмотря на то что ТКИ улучшался к 24-му месяцу после хирургического лечения, он оставался стабильным у консервативно лечившихся пациенток. Стоит отметить, что у пациенток с первичным гиперпаратиреозом, включенных в это исследование, проявлялась склонность к более активному течению заболевания, отмеченная лишь после окончания исследования, с высокой распространенностью позвоночных переломов (43,5%) и нефролитиаза (47,8%). Тем не менее вывод о связи ТКИ с переломами позвонков совпал с результатами исследования E. Romagnoli и соавт. [62], включавшего более типичную когорту пациенток с первичным гиперпаратиреозом.

### Клинические ограничения использования трабекулярного костного индекса

Несмотря на большое количество исследований и включение ТКИ в алгоритм FRAX, по-прежнему остаются некоторые вопросы в отношении клинического применения метода. Например, ТКИ, как правило, меньше у мужчин, чем у женщин при исследовании на аппарате GE Lunar. Это наблюдение, действительно только для денситометров GE Lunar, крайне любопытно ввиду прежних заключений гистоморфометрии и периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения о более сохранной трабекулярной микроархитектонике у пожилых мужчин по сравнению с женщинами [69, 70]. В этой области совершенно точно необходимы дальнейшие исследования.

Другое возможное ограничение для использования ТКИ в клинической практике – отсутствие надежной, утвержденной конечной точки, разграничивающей нормальные и патологические значения ТКИ. Предложенный референсный



интервал ТКИ до сих пор применялся только у женщин в постменопаузе, и требуется проведение дополнительных больших клинических исследований для установки оптимальных интервалов по возрасту и полу у здоровых людей. Кроме того, как отмечалось выше, применение ТКИ у людей с индексом массы тела ниже 15 и выше 35 кг/м<sup>2</sup> имеет существенные ограничения, и интерпретация этих результатов затруднена независимо от пола и возраста.

Наконец, хотя ТКИ сильно коррелирует с показателями трабекулярной микроархитектоники по данным микрокомпьютерной томографии в исследованиях *ex vivo*, *in vivo* была обнаружена их умеренная корреляция. Кроме того, слабость связи между ТКИ и толщиной трабекул указывает на то, что ТКИ не может в полной мере учесть некоторые аспекты трабекулярной микроархитектоники, оцениваемой визуализирующими методами с большей разрешающей способностью. При этом результаты крупных проспективных исследований свидетельствуют, что этот метод имеет дополнительное значение по отношению к традиционно определяемой МПК и во многих случаях необходим, несмотря на некоторые допущения, в том числе не полностью отражая физический смысл микроархитектоники костной ткани.

Результаты уже фактически 10-летних исследований ТКИ были суммированы в обзоре литературы В.С. Silva и соавт. [71]. Авторы отметили следующие основные положения: 1) у женщин в постменопаузе и мужчин с предшествующими низкотравматическими переломами ТКИ более низкий по сравнению с показателями у людей без переломов; 2) ТКИ дополняет данные, получаемые при денситометрии поясничного отдела позвоночника; 3) значения ТКИ ниже у женщин, перенесших низкотравматические переломы, даже в отсутствие остеопороза или остеопении по результатам денситометрии; 4) ТКИ служит предиктором риска переломов у женщин в постменопаузе, как и значения МПК поясничного отдела позвоночника; 5) эффективность препаратов

для лечения остеопороза различается в той степени, в которой они влияют на показатель ТКИ; 6) ТКИ ассоциирован с риском переломов у пациентов с вторичным остеопорозом, то есть способен улавливать нарушения микроархитектоники и потерю МПК вследствие различных причин [71].

## Заключение

Трабекулярный костный индекс, получаемый с помощью дополнительного программного обеспечения при стандартной рентгеновской денситометрии поясничного отдела позвоночника, позволяет косвенно оценить качественные характеристики костной структуры по денситометрическим изображениям и тем самым дополняет возможности традиционной денситометрии. Главным клиническим преимуществом ТКИ является легкость определения (по денситометрическим снимкам) и связь с позвоночными и внепозвоночными переломами, доказанная в нескольких перекрестных и проспективных исследованиях, в которые было вовлечено большое количество женщин в постменопаузе, а также пациентов с вторичным остеопорозом. Данные у мужчин, несмотря на меньшее их количество, свидетельствуют о схожих закономерностях. ТКИ может улучшить прогнозирование переломов по сравнению с изолированной денситометрией, но остается неясным, действительно ли рост ТКИ, связанный с лечением остеопороза, отражает эффективность этого лечения в отношении предотвращения переломов. Наконец, ТКИ включен в алгоритм FRAX наряду с МПК в шейке бедра, и эти показатели дополняют друг друга. Важно обращать внимание на индекс массы тела пациентов и распределение подкожно-жировой клетчатки, так как, возможно, метод неинформативен у людей с индексом массы тела более 35 кг/м<sup>2</sup> и абдоминальным ожирением, а также при многих других известных факторах, влияющих на качество результатов рентгеновской денситометрии, хотя остеохондроз позвоночника и влияет на ТКИ в меньшей степени, чем на МПК. ☺

## Информация о финансировании

Работа выполнена при поддержке Гранта Президента РФ для молодых ученых МД-3332.2015.7.

## Литература

1. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17(12):1726–33. doi: 10.1007/s00198-006-0172-4.
2. Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level [Internet]. Sheffield, UK: WHO Scientific Group Technical Report; 2007. Available from: [http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO\\_Technical\\_Report.pdf](http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf).
3. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):23–57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y.



4. Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Kanis JA. Assessing the impact of osteoporosis on the burden of hip fractures. *Calcif Tissue Int.* 2013;92(1):42–9. doi: 10.1007/s00223-012-9666-6.
5. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cummings SR. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med.* 1996;156(14):1521–5. doi: 10.1001/archinte.1996.00440130053006.
6. Hannan EL, Magaziner J, Wang JJ, Eastwood EA, Silberzweig SB, Gilbert M, Morrison RS, McLaughlin MA, Orosz GM, Siu AL. Mortality and locomotion 6 months after hospitalization for hip fracture: risk factors and risk-adjusted hospital outcomes. *JAMA.* 2001;285(21):2736–42. doi: 10.1001/jama.285.21.2736.
7. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94(6):646–50. doi: 10.1016/0002-9343(93)90218-E.
8. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1–129.
9. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, Meunier PJ, Melton LJ 3<sup>rd</sup>, O'Neill T, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res.* 2005;20(7):1185–94. doi: 10.1359/JBMR.050304.
10. Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone.* 2003;32(1):78–85. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282\(02\)00919-5](http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282(02)00919-5).
11. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Pols HA, Reeve J, Silman AJ, Tenenhouse A. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone.* 2004;35(5):1029–37. doi: 10.1016/j.bone.2004.06.017.
12. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone.* 2004;35(2):375–82. doi: 10.1016/j.bone.2004.03.024.
13. Беляя ЖЕ, Рожинская ЛЯ. Падения – важная социальная проблема пожилых людей. Основные механизмы развития и пути предупреждения. *Русский медицинский журнал.* 2009;17(24):1614–9.
14. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6508–15. doi: 10.1210/jc.2005-1258.
15. Genant HK, Engelke K, Prevrhal S. Advanced CT bone imaging in osteoporosis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47 Suppl 4:iv9–16. doi: 10.1093/rheumatology/ken180.
16. Bredella MA, Misra M, Miller KK, Madisch I, Sarwar A, Cheung A, Klibanski A, Gupta R. Distal radius in adolescent girls with anorexia nervosa: trabecular structure analysis with high-resolution flat-panel volume CT. *Radiology.* 2008;249(3):938–46. doi: 10.1148/radiol.2492080173.
17. Krug R, Carballido-Gamio J, Banerjee S, Burghardt AJ, Link TM, Majumdar S. In vivo ultra-high-field magnetic resonance imaging of trabecular bone microarchitecture at 7 T. *J Magn Reson Imaging.* 2008;27(4):854–9. doi: 10.1002/jmri.21325.
18. Bonnick S. *Bone densitometry in clinical practice: application and interpretation.* 2<sup>nd</sup> edition. Totowa, NJ: Human Press Inc; 2004. 436 p.
19. Duboeuf F, Bauer DC, Chapurlat RD, Dintén JM, Delmas P. Assessment of vertebral fracture using densitometric morphometry. *J Clin Densitom.* 2005;8(3):362–8. doi: 10.1385/JCD:8:3:362.
20. Faulkner KG, Cummings SR, Black D, Palermo L, Glüer CC, Genant HK. Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 1993;8(10):1211–7. doi: 10.1002/jbmr.5650081008.
21. Center JR, Nguyen TV, Poock NA, Noakes KA, Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN. Femoral neck axis length, height loss and risk of hip fracture in males and females. *Osteoporos Int.* 1998;8(1):75–81. doi: 10.1007/s001980050051.
22. Bousson V, Bergot C, Sutter B, Levitz P, Cortet B; Scientific Committee of the Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int.* 2012;23(5):1489–501. doi: 10.1007/s00198-011-1824-6.
23. Pothuaud L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone.* 2008;42(4):775–87. doi: 10.1016/j.bone.2007.11.018.
24. Winzenrieth R, Michelet F, Hans D. Three-dimensional (3D) microarchitecture correlations with 2D projection image gray-level variations assessed by trabecular bone score using high-resolution computed tomographic acquisitions: effects of resolution and noise. *J Clin Densitom.* 2013;16(3):287–96. doi: 10.1016/j.jocd.2012.05.001.
25. Hans D, Barthe N, Boutroy S, Pothuaud L, Winzenrieth R, Krieg MA. Correlations between trabecular bone score, measured using anteroposterior dual-energy X-ray absorptiometry acquisition, and 3-dimensional parameters of bone microarchitecture: an experimental study on human cadaver vertebrae. *J Clin Densitom.* 2011;14(3):302–12. doi: 10.1016/j.jocd.2011.05.005.
26. Cormier C, Lamy O, Poriau S. TBS in routine clinical practice: proposals of use [Internet]. Plan-les-Ortes, Switzerland: Medimaps Group; 2012. Available from: <http://www.medimaps-group.com/upload/MEDIMAPS-UK-WEB.pdf>.
27. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Беляя ЖЕ, Рожинская ЛЯ. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX–XXI века. Проблемы эндокринологии. 2011;57(1):35–45.
28. Silva BC, Boutroy S, Zhang C, McMahon DJ, Zhou B, Wang J, Udesky J, Cremers S, Sarquis M, Guo XD, Hans D, Bilezikian JP. Trabecular bone score (TBS) – a novel method to evaluate bone microarchitectural texture in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):1963–70. doi: 10.1210/jc.2012-4255.
29. Silva BC, Walker MD, Abraham A, Boutroy S, Zhang C, McMahon DJ, Liu G, Hans D, Bilezikian JP. Trabecular bone score is associated with volumetric bone density and microarchitecture as assessed by central QCT and HRpQCT in Chinese American and white women. *J Clin Densitom.* 2013;16(4):554–61. doi: 10.1016/j.jocd.2013.07.001.
30. Simonelli C, Leib E, McClung M, Winzenrieth R, Hans D. Creation of the age-related TBS curve at lumbar spine in US Caucasian women derived from DXA [abstract]. *J Clin Densitom.* 2013;16(Suppl):272–3. doi: 10.1016/j.jocd.2013.05.034.
31. Leslie WD, Krieg MA, Hans D; Manitoba Bone Density Program. Clinical factors associated with trabecular bone score. *J Clin Densitom.* 2013;16(3):374–9. doi: 10.1016/j.jocd.2013.01.006.
32. El Hage R, Khairallah W, Bachour F, Issa M, Eid R, Fayad F, Yared C, Zakhem E, Adib G, Maalouf G. Influence of age, morphological characteristics, and lumbar spine bone mineral density on lumbar spine trabecular bone score in Lebanese women. *J Clin Densitom.* 2014;17(3):434–5. doi: 10.1016/j.jocd.2013.03.012.
33. Dufour R, Winzenrieth R, Heraud A, Hans D, Mehsen N. Generation and validation of a normative, age-specific reference curve for lumbar spine trabecular bone score (TBS) in French women. *Osteoporos Int.* 2013;24(11):2837–46. doi: 10.1007/s00198-013-2384-8.
34. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS pre-



- dicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res.* 2011;26(11):2762–9. doi: 10.1002/jbmr.499.
35. Briot K, Paternotte S, Kolta S, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Glüer CC, Roux C. Added value of trabecular bone score to bone mineral density for prediction of osteoporotic fractures in postmenopausal women: the OPUS study. *Bone.* 2013;57(1):232–6. doi: 10.1016/j.bone.2013.07.040.
36. Popp AW, Guler S, Lamy O, Senn C, Buffat H, Perrelet R, Hans D, Lippuner K. Effects of zoledronate versus placebo on spine bone mineral density and microarchitecture assessed by the trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis: a three-year study. *J Bone Miner Res.* 2013;28(3):449–54. doi: 10.1002/jbmr.1775.
37. Laplante BL, DePalma MJ. Spine osteoarthritis. *PM R.* 2012;4(5 Suppl):S28–36. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.03.005.
38. Peel NF, Barrington NA, Blumsohn A, Colwell A, Hannon R, Eastell R. Bone mineral density and bone turnover in spinal osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1995;54(11):867–71. doi: 10.1136/ard.54.11.867.
39. Pothuau L, Barthe N, Krieg MA, Mehsen N, Carceller P, Hans D. Evaluation of the potential use of trabecular bone score to complement bone mineral density in the diagnosis of osteoporosis: a preliminary spine BMD-matched, case-control study. *J Clin Densitom.* 2009;12(2):170–6. doi: 10.1016/j.jocd.2008.11.006.
40. Winzenrieth R, Dufour R, Pothuau L, Hans D. A retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score in postmenopausal Caucasian women with osteopenia: analyzing the odds of vertebral fracture. *Calcif Tissue Int.* 2010;86(2):104–9. doi: 10.1007/s00223-009-9322-y.
41. Rabier B, Héraud A, Grand-Lenoir C, Winzenrieth R, Hans D. A multicentre, retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score (TBS) in menopausal Caucasian women with low areal bone mineral density (BMDa): Analysing the odds of vertebral fracture. *Bone.* 2010;46(1):176–81. doi: 10.1016/j.bone.2009.06.032.
42. Del Rio LM, Winzenrieth R, Cormier C, Di Gregorio S. Is bone microarchitecture status of the lumbar spine assessed by TBS related to femoral neck fracture? A Spanish case-control study. *Osteoporos Int.* 2013;24(3):991–8. doi: 10.1007/s00198-012-2008-8.
43. Krueger D, Fidler E, Libber J, Aubry-Rozier B, Hans D, Binkley N. Spine trabecular bone score subsequent to bone mineral density improves fracture discrimination in women. *J Clin Densitom.* 2014;17(1):60–5. doi: 10.1016/j.jocd.2013.05.001.
44. Lamy O, Krieg MA, Stoll D, Aubry-Rozier B, Metzger M, Hans D. The Osteo Laus Cohort Study: bone mineral density, micro-architecture score and vertebral fracture assessment extracted from a single DXA device in combination with clinical risk factors improve significantly the identification of women at high risk of fracture. *Osteologie.* 2012;21:77–82.
45. Silva BC, Bilezikian JP. Trabecular bone score: perspectives of an imaging technology coming of age. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(5):493–503. doi: http://dx.doi.org/10.1590/0004-2730000003456.
46. Boutroy S, Hans D, Sornay-Rendu E, Vilayphiou N, Winzenrieth R, Chapurlat R. Trabecular bone score improves fracture risk prediction in non-osteoporotic women: the OFELY study. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):77–85. doi: 10.1007/s00198-012-2188-2.
47. Iki M, Tamaki J, Kadowaki E, Sato Y, Dongmei N, Winzenrieth R, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H. Trabecular bone score (TBS) predicts vertebral fractures in Japanese women over 10 years independently of bone density and prevalent vertebral deformity: the Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) cohort study. *J Bone Miner Res.* 2014;29(2):399–407. doi: 10.1002/jbmr.2048.
48. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, Barkmann R, Boutroy S, Brown J, Chapurlat R, Elders PJ, Fujita Y, Glüer CC, Goltzman D, Iki M, Karlsson M, Kindmark A, Kotowicz M, Kurumatani N, Kwok T, Lamy O, Leung J, Lippuner K, Ljunggren Ö, Lorentzon M, Mellström D, Merlijn T, Oei L, Ohlsson C, Pasco JA, Rivadeneira F, Rosengren B, Sornay-Rendu E, Szulc P, Tamaki J, Kanis JA. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016;31(5):940–8. doi: 10.1002/jbmr.2734.
49. Krieg MA, Aubry-Rozier B, Hans D, Leslie WD. Manitoba Bone Density Program. Effects of anti-resorptive agents on trabecular bone score (TBS) in older women. *Osteoporos Int.* 2013;24(3):1073–8. doi: 10.1007/s00198-012-2155-y.
50. Günther B, Popp A, Stoll D, Rosier B, Perrelet R, Hans D, Lippuner K. Beneficial effect of PTH on spine BMD and microarchitecture (TBS) parameters in postmenopausal women with osteoporosis. A 2-year study [abstract]. *Osteoporos Int.* 2012;23(Suppl 2):S332–3. doi: 10.1007/s00198-012-1928-7.
51. McClung M, Lippuner K, Brandi M, Kaufman JM, Zanchetta J, Krieg M, Bone HG, Chapurlat R, Hans D, Wang A, Yun J, Zapalowski C, Libanati C. Denosumab significantly improved trabecular bone score (TBS), an index of trabecular microarchitecture, in postmenopausal women with osteoporosis [abstract]. *J Bone Miner Res.* 2012;27(Suppl 1):S58–9.
52. Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Мельниченко ГА, Ильин АВ, Драгунова НВ, Колесникова ГС, Бутрова СА, Трошина ЕА. Возможности маркера костного обмена – остеокальцина – для диагностики эндогенного гиперкортицизма и вторичного остеопороза. *Остеопороз и остеопатии.* 2011;(2):7–10.
53. Драгунова НВ, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ. Состояние костно-мышечной системы при эндогенном гиперкортицизме. *Остеопороз и остеопатии.* 2012;(3):18–24.
54. Белая ЖЕ, Драгунова НВ, Рожинская ЛЯ, Мельниченко ГА, Дзеранова ЛК, Дедов ИИ. Низкотравматичные переломы у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Предикторы и факторы риска, влияние на качество жизни. *Остеопороз и остеопатии.* 2013;(1):7–13.
55. de Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):1713–20. doi: 10.1007/s00198-005-1909-1.
56. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, Nevitt MC, Resnick HE, Bauer DC, Tylavsky FA, de Rekeneire N, Harris TB, Newman AB. Non-traumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med.* 2005;165(14):1612–7. doi: 10.1001/archinte.165.14.1612.
57. Ялочкина ТО, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Дзеранова ЛК, Анциферов МБ, Шестакова МВ, Мельниченко ГА. Распространенность переломов и факторы риска их возникновения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, наблюдаемых в амбулаторном медицинском учреждении города Москвы. В: Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий. Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. М.; 2015. с. 334–5.
58. Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Мельниченко ГА. Влияние манифестного и субклинического тиреотоксикоза на костную систему взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2007;53(2):9–15.
59. Рожинская ЛЯ, Белая ЖЕ. Остеопороз в практике врача-эндокринолога: современные методы лечения. *Фарматека.* 2010;(3):39–45.
60. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D; Manitoba Bone Density Program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):602–9. doi: 10.1210/jc.2012-3118.
61. Bréban S, Briot K, Kolta S, Paternotte S, Ghazi M, Fechtenbaum J, Roux C. Identification of rheumatoid arthritis patients with vertebral fractures using bone mineral density and trabecular bone score. *J Clin Densitom.* 2012;15(3):260–6. doi: 10.1016/j.jocd.2012.01.007.



62. Romagnoli E, Cipriani C, Nofroni I, Castro C, Angelozzi M, Scarpello A, Pepe J, Diacinti D, Piemonte S, Carnevale V, Minisola S. "Trabecular Bone Score" (TBS): an indirect measure of bone micro-architecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. *Bone*. 2013;53(1):154–9. doi: 10.1016/j.bone.2012.11.041.
63. Eller-Vainicher C, Filopanti M, Palmieri S, Olivieri FM, Morelli V, Zhukouskaya VV, Cairoli E, Pino R, Naccarato A, Verga U, Scillitani A, Beck-Peccoz P, Chiodini I. Bone quality, as measured by trabecular bone score, in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(2):155–62. doi: 10.1530/EJE-13-0305.
64. Eller-Vainicher C, Morelli V, Olivieri FM, Palmieri S, Zhukouskaya VV, Cairoli E, Pino R, Naccarato A, Scillitani A, Beck-Peccoz P, Chiodini I. Bone quality, as measured by trabecular bone score in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism. *J Bone Miner Res*. 2012;27(10):2223–30. doi: 10.1002/jbmr.1648.
65. Colson F, Picard A, Rabier B, Piperno M, Vignon E. Trabecular bone microarchitecture alteration in glucocorticoids treated women in clinical routine? A TBS evaluation [abstract]. *J Bone Miner Res*. 2009;24(Suppl 1):129.
66. Leib E, Stoll D, Winzenrieth R, Hans D. Lumbar spine microarchitecture impairment evaluation in chronic kidney disease: a TBS study [abstract]. *J Clin Densitom*. 2013;16(3):266. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2013.05.015>.
67. Belaya ZE, Hans D, Rozhinskaya LY, Dragunova NV, Sasonova NI, Solodovnikov AG, Tsoriev TT, Dzeranova LK, Melnichenko GA, Dedov II. The risk factors for fractures and trabecular bone-score value in patients with endogenous Cushing's syndrome. *Arch Osteoporos*. 2015;10:44. doi: 10.1007/s11657-015-0244-1.
68. Драгунова НВ, Белая ЖЕ, Сазонова НИ, Солдовников АГ, Цориев ТТ, Рожинская ЛЯ, Хэнс Д, Мельниченко ГА, Дедов ИИ. Исследование трабекулярного индекса кости как один из новых способов неинвазивной оценки микроархитектоники костной ткани у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(4):9–16. doi: 10.14341/probl20156149-16.
69. Aaron JE, Makins NB, Sagreya K. The micro-anatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. *Clin Orthop Relat Res*. 1987;(215):260–71.
70. Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ, Oberg AL, McDaniel LJ, Holets M, Peterson JM, Melton LJ 3<sup>rd</sup>. Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment. *J Bone Miner Res*. 2006;21(1):124–31. doi: 10.1359/JBMR.050916.
71. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, McCloskey EV, Kanis JA, Bilezikian JP. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res*. 2014;29(3):518–30. doi: 10.1002/jbmr.2176.
1. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006;17(12):1726–33. doi: 10.1007/s00198-006-0172-4.
2. Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level [Internet]. Sheffield, UK: WHO Scientific Group Technical Report; 2007. Available from: [http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO\\_Technical\\_Report.pdf](http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf).
3. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):23–57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y.
4. Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Kanis JA. Assessing the impact of osteoporosis on the burden of hip fractures. *Calcif Tissue Int*. 2013;92(1):42–9. doi: 10.1007/s00223-012-9666-6.
5. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cummings SR. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med*. 1996;156(14):1521–5. doi: 10.1001/archinte.1996.00440130053006.
6. Hannan EL, Magaziner J, Wang JJ, Eastwood EA, Silberzweig SB, Gilbert M, Morrison RS, McLaughlin MA, Orosz GM, Siu AL. Mortality and locomotion 6 months after hospitalization for hip fracture: risk factors and risk-adjusted hospital outcomes. *JAMA*. 2001;285(21):2736–42. doi: 10.1001/jama.285.21.2736.
7. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993;94(6):646–50. doi: 10.1016/0002-9343(93)90218-E.
8. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1–129.
9. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, Meunier PJ, Melton LJ 3<sup>rd</sup>, O'Neill T, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*. 2005;20(7):1185–94. doi: 10.1359/JBMR.050304.
10. Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone*. 2003;32(1):78–85. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282\(02\)00919-5](http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282(02)00919-5).
11. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Pols HA, Reeve J, Silman AJ, Tenenhouse A. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone*. 2004;35(5):1029–37. doi: 10.1016/j.bone.2004.06.017.
12. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004;35(2):375–82. doi: 10.1016/j.bone.2004.03.024.
13. Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa. Padeniya – vazhnaya sotsial'naya problema pozhilykh lyudey. Osnovnye mekhanizmy razvitiya i puti preduprezhdeniya [Falling as an important social problem for elderly people. Main mechanisms of development and methods of prevention]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]*. 2009;17(24):1614–9 (in Russian).
14. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6508–15. doi: 10.1210/jc.2005-1258.
15. Genant HK, Engelke K, Prevrhal S. Advanced CT bone imaging in osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47 Suppl 4:i9–16. doi: 10.1093/rheumatology/ken180.
16. Bredella MA, Misra M, Miller KK, Madisch I, Sarwar A, Cheung A, Klibanski A, Gupta R. Distal radius in adolescent girls with anorexia nervosa: trabecular structure analysis with high-resolution flat-panel volume CT. *Radiol-*



- ogy. 2008;249(3):938–46. doi: 10.1148/radiol.2492080173.
17. Krug R, Carballido-Gamio J, Banerjee S, Burghardt AJ, Link TM, Majumdar S. In vivo ultra-high-field magnetic resonance imaging of trabecular bone microarchitecture at 7 T. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(4):854–9. doi: 10.1002/jmri.21325.
18. Bonnick S. *Bone densitometry in clinical practice: application and interpretation*. 2<sup>nd</sup> edition. Totowa, NJ: Human Press Inc; 2004. 436 p.
19. Duboeuf F, Bauer DC, Chapurlat RD, Dintzen JM, Delmas P. Assessment of vertebral fracture using densitometric morphometry. *J Clin Densitom*. 2005;8(3):362–8. doi: 10.1385/JCD:8:3:362.
20. Faulkner KG, Cummings SR, Black D, Palermo L, Glüer CC, Genant HK. Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*. 1993;8(10):1211–7. doi: 10.1002/jbmr.5650081008.
21. Center JR, Nguyen TV, Poock NA, Noakes KA, Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN. Femoral neck axis length, height loss and risk of hip fracture in males and females. *Osteoporos Int*. 1998;8(1):75–81. doi: 10.1007/s001980050051.
22. Bousson V, Bergot C, Sutter B, Levitz P, Cortet B; Scientific Committee of the Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int*. 2012;23(5):1489–501. doi: 10.1007/s00198-011-1824-6.
23. Pothuau L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone*. 2008;42(4):775–87. doi: 10.1016/j.bone.2007.11.018.
24. Winzenrieth R, Michelet F, Hans D. Three-dimensional (3D) microarchitecture correlations with 2D projection image gray-level variations assessed by trabecular bone score using high-resolution computed tomographic acquisitions: effects of resolution and noise. *J Clin Densitom*. 2013;16(3):287–96. doi: 10.1016/j.jocd.2012.05.001.
25. Hans D, Barthe N, Boutroy S, Pothuau L, Winzenrieth R, Krieg MA. Correlations between trabecular bone score, measured using anteroposterior dual-energy X-ray absorptiometry acquisition, and 3-dimensional parameters of bone microarchitecture: an experimental study on human cadaver vertebrae. *J Clin Densitom*. 2011;14(3):302–12. doi: 10.1016/j.jocd.2011.05.005.
26. Cormier C, Lamy O, Poriau S. TBS in routine clinical practice: proposals of use [Internet]. Plan-les-Outes, Switzerland: Medimaps Group; 2012. Available from: <http://www.medimaps-group.com/upload/MEDIMAPS-UK-WEB.pdf>.
27. Dedov II, Mel'nichenko GA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa. Osteoporoz – ot redkogo simptoma endokrinnykh bolezney do bezmolvnoy epidemii XX–XXI veka [Osteoporosis: from rare symptom of endocrine diseases to silent epidemic]. *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]*. 2011;57(1):35–45 (in Russian).
28. Silva BC, Boutroy S, Zhang C, McMahon DJ, Zhou B, Wang J, Udesky J, Cremers S, Sarquis M, Guo XD, Hans D, Bilezikian JP. Trabecular bone score (TBS) – a novel method to evaluate bone microarchitectural texture in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):1963–70. doi: 10.1210/jc.2012-4255.
29. Silva BC, Walker MD, Abraham A, Boutroy S, Zhang C, McMahon DJ, Liu G, Hans D, Bilezikian JP. Trabecular bone score is associated with volumetric bone density and microarchitecture as assessed by central QCT and HRpQCT in Chinese American and white women. *J Clin Densitom*. 2013;16(4):554–61. doi: 10.1016/j.jocd.2013.07.001.
30. Simonelli C, Leib E, McClung M, Winzenrieth R, Hans D. Creation of the age-related TBS curve at lumbar spine in US Caucasian women derived from DXA [abstract]. *J Clin Densitom*. 2013;16(Suppl):272–3. doi: 10.1016/j.jocd.2013.05.034.
31. Leslie WD, Krieg MA, Hans D; Manitoba Bone Density Program. Clinical factors associated with trabecular bone score. *J Clin Densitom*. 2013;16(3):374–9. doi: 10.1016/j.jocd.2013.01.006.
32. El Hage R, Khairallah W, Bachour F, Issa M, Eid R, Fayad F, Yared C, Zakhem E, Adib G, Maalouf G. Influence of age, morphological characteristics, and lumbar spine bone mineral density on lumbar spine trabecular bone score in Lebanese women. *J Clin Densitom*. 2014;17(3):434–5. doi: 10.1016/j.jocd.2013.03.012.
33. Dufour R, Winzenrieth R, Heraud A, Hans D, Mehse N. Generation and validation of a normative, age-specific reference curve for lumbar spine trabecular bone score (TBS) in French women. *Osteoporos Int*. 2013;24(11):2837–46. doi: 10.1007/s00198-013-2384-8.
34. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res*. 2011;26(11):2762–9. doi: 10.1002/jbmr.499.
35. Briot K, Paternotte S, Kolta S, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Glüer CC, Roux C. Added value of trabecular bone score to bone mineral density for prediction of osteoporotic fractures in postmenopausal women: the OPUS study. *Bone*. 2013;57(1):232–6. doi: 10.1016/j.bone.2013.07.040.
36. Popp AW, Guler S, Lamy O, Senn C, Buffat H, Perrelet R, Hans D, Lippuner K. Effects of zoledronate versus placebo on spine bone mineral density and microarchitecture assessed by the trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis: a three-year study. *J Bone Miner Res*. 2013;28(3):449–54. doi: 10.1002/jbmr.1775.
37. Laplante BL, DePalma MJ. Spine osteoarthritis. *PM R*. 2012;4(5 Suppl):S28–36. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.03.005.
38. Peel NF, Barrington NA, Blumsohn A, Colwell A, Hannon R, Eastell R. Bone mineral density and bone turnover in spinal osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(11):867–71. doi: 10.1136/ard.54.11.867.
39. Pothuau L, Barthe N, Krieg MA, Mehse N, Carceller P, Hans D. Evaluation of the potential use of trabecular bone score to complement bone mineral density in the diagnosis of osteoporosis: a preliminary spine BMD-matched, case-control study. *J Clin Densitom*. 2009;12(2):170–6. doi: 10.1016/j.jocd.2008.11.006.
40. Winzenrieth R, Dufour R, Pothuau L, Hans D. A retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score in postmenopausal Caucasian women with osteopenia: analyzing the odds of vertebral fracture. *Calcif Tissue Int*. 2010;86(2):104–9. doi: 10.1007/s00223-009-9322-y.
41. Rabier B, Héraud A, Grand-Lenoir C, Winzenrieth R, Hans D. A multicentre, retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score (TBS) in menopausal Caucasian women with low areal bone mineral density (BMDa): Analysing the odds of vertebral fracture. *Bone*. 2010;46(1):176–81. doi: 10.1016/j.bone.2009.06.032.
42. Del Rio LM, Winzenrieth R, Cormier C, Di Gregorio S. Is bone microarchitecture status of the lumbar spine assessed by TBS related to femoral neck fracture? A Spanish case-control study. *Osteoporos Int*. 2013;24(3):991–8. doi: 10.1007/s00198-012-2008-8.
43. Krueger D, Fidler E, Libber J, Aubry-Rozier B, Hans D, Binkley N. Spine trabecular bone score subsequent to bone mineral density improves fracture discrimination in women. *J Clin Densitom*. 2014;17(1):60–5. doi: 10.1016/j.jocd.2013.05.001.
44. Lamy O, Krieg MA, Stoll D, Aubry-Rozier B, Metzger M, Hans D. The Osteo Laus Cohort Study: bone mineral density, micro-architecture score and vertebral fracture assessment



- extracted from a single DXA device in combination with clinical risk factors improve significantly the identification of women at high risk of fracture. *Osteologie*. 2012;21:77–82.
45. Silva BC, Bilezikian JP. Trabecular bone score: perspectives of an imaging technology coming of age. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(5):493–503. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0004-2730000003456>.
  46. Boutroy S, Hans D, Sornay-Rendu E, Vilaythiou N, Winzenrieth R, Chapurlat R. Trabecular bone score improves fracture risk prediction in non-osteoporotic women: the OFELY study. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):77–85. doi: 10.1007/s00198-012-2188-2.
  47. Iki M, Tamaki J, Kadowaki E, Sato Y, Dongmei N, Winzenrieth R, Kagamimori S, Kagawa Y, Yone-shima H. Trabecular bone score (TBS) predicts vertebral fractures in Japanese women over 10 years independently of bone density and prevalent vertebral deformity: the Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) cohort study. *J Bone Miner Res*. 2014;29(2):399–407. doi: 10.1002/jbmr.2048.
  48. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, Barkmann R, Boutroy S, Brown J, Chapurlat R, Elders PJ, Fujita Y, Glüer CC, Goltzman D, Iki M, Karlsson M, Kindmark A, Kotowicz M, Kurumatani N, Kwok T, Lamy O, Leung J, Lippuner K, Ljunggren Ö, Lorentzon M, Mellström D, Merlijn T, Oei L, Ohlsson C, Pasco JA, Rivadeneira F, Rosengren B, Sornay-Rendu E, Szulc P, Tamaki J, Kanis JA. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res*. 2016;31(5):940–8. doi: 10.1002/jbmr.2734.
  49. Krieg MA, Aubry-Rozier B, Hans D, Leslie WD. Manitoba Bone Density Program. Effects of anti-resorptive agents on trabecular bone score (TBS) in older women. *Osteoporos Int*. 2013;24(3):1073–8. doi: 10.1007/s00198-012-2155-y.
  50. Günther B, Popp A, Stoll D, Rosier B, Perrelet R, Hans D, Lippuner K. Beneficial effect of PTH on spine BMD and microarchitecture (TBS) parameters in postmenopausal women with osteoporosis. A 2-year study [abstract]. *Osteoporos Int*. 2012;23(Suppl 2):S332–3. doi: 10.1007/s00198-012-1928-7.
  51. McClung M, Lippuner K, Brandi M, Kaufman JM, Zanchetta J, Krieg M, Bone HG, Chapurlat R, Hans D, Wang A, Yun J, Zapalowski C, Libanati C. Denosumab significantly improved trabecular bone score (TBS), an index of trabecular microarchitecture, in postmenopausal women with osteoporosis [abstract]. *J Bone Miner Res*. 2012;27(Suppl 1):S58–9.
  52. Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, Mel'nichenko GA, Il'in AV, Dragunova NV, Kolesnikova GS, Butrova SA, Troshina EA. Vozmozhnosti markera kostnogo obmena – osteokal'tsina – dlya diagnostiki endogennoho giperkortitsizma i vtorichnogo osteoporoza [Capability of bone metabolism marker – osteocalcin – for diagnosis of endogenous hypercortisolism and secondary osteoporosis]. *Osteoporoz i osteopatii* [Osteoporosis and osteopathy]. 2011;(2):7–10 (in Russian).
  53. Dragunova NV, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa. Sostoyanie kostno-myshechnoy sistemy pri endogennom giperkortitsizme [Musculoskeletal system in the endogenous hypercortisolism]. *Osteoporoz i osteopatii* [Osteoporosis and osteopathy]. 2012;(3):18–24 (in Russian).
  54. Belaya ZhE, Dragunova NV, Rozhinskaya LYa, Mel'nichenko GA, Dzeranova LK, Dedov II. Nizkotravmatichnye perelomy u patsientov s endogennym giperkortitsizmom. Prediktor i faktory riska, vliyaniye na kachestvo zhizni [Low-traumatic fractures in patients with endogenous hypercortisolism. Predictors and risk factors, the impact on quality of life]. *Osteoporoz i osteopatii* [Osteoporosis and osteopathy]. 2013;(1):7–13 (in Russian).
  55. de Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int*. 2005;16(12):1713–20. doi: 10.1007/s00198-005-1909-1.
  56. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, Nevitt MC, Resnick HE, Bauer DC, Tylavsky FA, de Rekeneire N, Harris TB, Newman AB. Non-traumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med*. 2005;165(14):1612–7. doi: 10.1001/archinte.165.14.1612.
  57. Yalochkina TO, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, Dzeranova LK, Antsiferov MB, Shestakova MV, Mel'nichenko GA. Rasprostranennost' perelomov i faktory riska ikh vozniknoveniya u patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa, nablyudaemykh v ambulatornom meditsinskom uchrezhdenii goroda Moskvy [Prevalence of fractures and their risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus in an out-patient facility in Moscow]. In: Sakharnyy diabet v XXI veke – vremya ob"edineniya usilyi. Sbornik tezisov VII Vserossiyskogo diabetologicheskogo kongressa [Diabetes mellitus in the XXI century: time to joint efforts. Abstracts of VII Russian Congress of Diabetology]. Moscow; 2015. p. 334–5 (in Russian).
  58. Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, Mel'nichenko GA. Vliyaniye manifestnogo i subklinicheskogo tireotoksikoza na kostnyuyu sistemu vzroslykh [The influence of manifest subclinical thyrotoxicosis on the bone system in adults]. *Problemy endokrinologii* [Problems of Endocrinology]. 2007;53(2):9–15 (in Russian).
  59. Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE. Osteoporoz v praktike vracha-endokrinologa: sovremennyye metody lecheniya [Osteoporosis in the practice of the physician-endocrinologist: modern methods of treatment]. *Farmateka* [Pharmateca]. 2010;(3):39–45 (in Russian).
  60. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D; Manitoba Bone Density Program. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(2):602–9. doi: 10.1210/jc.2012-3118.
  61. Bréban S, Briot K, Kolta S, Paternotte S, Ghazi M, Fechtenbaum J, Roux C. Identification of rheumatoid arthritis patients with vertebral fractures using bone mineral density and trabecular bone score. *J Clin Densitom*. 2012;15(3):260–6. doi: 10.1016/j.jocd.2012.01.007.
  62. Romagnoli E, Cipriani C, Nofroni I, Castro C, Angelozzi M, Scarpiello A, Pepe J, Diacinti D, Piemonte S, Carnevale V, Minisola S. "Trabecular Bone Score" (TBS): an indirect measure of bone micro-architecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. *Bone*. 2013;53(1):154–9. doi: 10.1016/j.bone.2012.11.041.
  63. Eller-Vainicher C, Filopanti M, Palmieri S, Ulivieri FM, Morelli V, Zhukouskaya VV, Cairoli E, Pino R, Naccarato A, Verga U, Scillitani A, Beck-Peccoz P, Chiodini I. Bone quality, as measured by trabecular bone score, in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(2):155–62. doi: 10.1530/EJE-13-0305.
  64. Eller-Vainicher C, Morelli V, Ulivieri FM, Palmieri S, Zhukouskaya VV, Cairoli E, Pino R, Naccarato A, Scillitani A, Beck-Peccoz P, Chiodini I. Bone quality, as measured by trabecular bone score in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism. *J Bone Miner Res*. 2012;27(10):2223–30. doi: 10.1002/jbmr.1648.
  65. Colson F, Picard A, Rabier B, Piperno M, Vignon E. Trabecular bone microarchitecture alteration in glucocorticoids treated women in clinical routine? A TBS evaluation [abstract]. *J Bone Miner Res*. 2009;24(Suppl 1):129.
  66. Leib E, Stoll D, Winzenrieth R, Hans D. Lumbar spine microarchitecture impairment evaluation in chronic kidney disease: a TBS study [abstract]. *J Clin Densitom*. 2013;16(3):266. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2013.05.015>.
  67. Belaya ZE, Hans D, Rozhinskaya LY, Dragunova NV, Sasonova NI, Solodovnikov AG, Tsoriev TT, Dzeranova LK, Melnichenko GA, Dedov II. The risk factors for fractures and trabecular bone-score value in patients with endogenous Cushing's syndrome. *Arch Osteo-*



oporos. 2015;10:44. doi: 10.1007/s11657-015-0244-1.

68. Dragunova NV, Belaya ZhE, Sazonova NI, Solodovnikov AG, Tsoriev TT, Rozhinskaya LYa, Khens D, Mel'nichenko GA, Dedov II. Issledovanie trabekulyarnogo indeksa kosti kak odin iz novykh sposobov neinvazivnoy otsenki mikroarkhitektoniki kostnoy tkani u pacientov s endogennym giperkortitsizmom [Trabecular bone score as one of the new methods of non-invasive evaluation of bone microarchitecture in patients with Cushing's syndrome]. *Problemy endokrinologii* [Problems of Endocrinology]. 2015;61(4):9–16 (in Russian). doi: 10.14341/probl20156149-16.
69. Aaron JE, Makins NB, Sagreiya K. The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. *Clin Orthop Relat Res*. 1987;(215):260–71.
70. Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ, Oberg AL, McDaniel LJ, Holets M, Peterson JM, Melton LJ 3<sup>rd</sup>. Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment. *J Bone Miner Res*. 2006;21(1):124–31. doi: 10.1359/JBMR.050916.
71. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, McCloskey EV, Kanis JA, Bilezikian JP. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res*. 2014;29(3):518–30. doi: 10.1002/jbmr.2176.

## Trabecular bone score – a non-invasive analytical method to evaluate bone quality based on routine dual-energy absorptiometry. Perspectives of its use in clinical practice

Tsoriev T.T.<sup>1</sup> • Belaya Zh.E.<sup>1</sup> • Mel'nichenko G.A.<sup>1</sup>

Two-dimensional dual-energy X-ray absorptiometry (DXA, osteodensitometry) is currently considered as the gold standard for diagnosis of osteoporosis. However, despite good operational characteristics, this type of investigation cannot help to assess bone microarchitecture and the degree of its derangement in osteoporosis. Therefore, trabecular bone score (TBS) has been developed as a non-invasive method of indirect description of bone microarchitecture based on data derived from a standard DXA of the lumbar spine. Not being a direct mapping of the physical measurements of trabecular microarchitecture, TBS nevertheless shows a positive correlation with quantitative values obtained from micro-computed tomography and high resolution peripheral quantitative computed tomography, i.e. with the bone volume fraction, junction density, trabecular numbers and their disintegration. There is also an association between the ability of the bone tissue to resist stress in experimental studies *ex vivo* and TBS measurement. Due to TBS, there is a possibility to detect bone microarchitecture impairment even in individuals with normal bone mineral density (BMD), i.e. higher TBS values correlate with improved bone microstructure, whereas a reduced

TBS shows its deterioration. Limitation of TBS use are primarily related to the DXA image quality: image faults caused either by technical reasons or by too low or too high body mass index can lead to an overestimation/underestimation of the index. Assessment of the lumbar TBS has been repeatedly performed in cross-sectional and prospective studies in representative patient samples (mainly postmenopausal women) and significant numbers of healthy subjects, and proved to be a predictor (independent of BMD) of fracture risk. An evaluation of the possibility to use TBS for early diagnosis of secondary osteoporosis (related to various endocrine disorders) would be of great interest, as BMD, as known from clinical practice, is not always a reliable measurement of the bone endurance, especially in diabetes, steroid osteoporosis and acromegaly. The use of TBS along with BMD as a marker of efficacy of current treatment for secondary osteoporosis is also possible, but it is not yet evidence-based; therefore, research has to be continued.

**Key words:** trabecular bone score, low-traumatic fracture, bone mineral density, microarchitecture

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-462-476

**Tsoriev Timur T.** – MD, Postgraduate Student, Department of Neuroendocrinology and Osteopathies<sup>1</sup>  
✉ 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 631 92 60.  
E-mail: timurtsoriev@gmail.com

**Belaya Zhanna E.** – MD, PhD, Chief Research Fellow, Head of Department of Neuroendocrinology and Osteopathies<sup>1</sup>

**Mel'nichenko Galina A.** – Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Institute of Clinical Endocrinology<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Center; 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation



# Гипопаратиреоз: этиология, клиническая картина, современные методы диагностики и лечения

Мокрышева Н.Г.<sup>1</sup> • Еремкина А.К.<sup>1</sup> • Ковалева Е.В.<sup>1</sup>

**Мокрышева Наталья Георгиевна** – д-р мед. наук, руководитель Центра патологии околощитовидных желез<sup>1</sup>

**Еремкина Анна Константиновна** – канд. мед. наук, науч. сотр., Центр патологии околощитовидных желез<sup>1</sup>

✉ 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 500 00 63.

E-mail: parathyroid.enc@gmail.com

**Ковалева Елена Владимировна** – клинический ординатор<sup>1</sup>

Главным регулятором фосфорно-кальциевого обмена является паратиреоидный гормон (паратгормон, ПТГ). Недостаточность ПТГ или резистентность тканей к его действию приводит к развитию гипопаратиреоза, характеризующегося гипокальциемией и гиперфосфатемией. Наиболее часто встречается послеоперационный гипопаратиреоз, обусловленный повреждением или удалением околощитовидных желез, нарушением их кровоснабжения в ходе хирургического вмешательства в области шеи, в основном по поводу заболеваний щитовидной железы. Вторая по распространенности форма заболевания, обусловленная иммуноопосредованным разрушением клеток околощитовидных желез, – аутоиммунный гипопаратиреоз. К более редким причинам гипопаратиреоза относят различные генетические нарушения, дефекты митохондриального генома, гипомагниемия. Основные клинические проявления гипопаратиреоза обусловлены гипокальциемией и гиперфосфатемией, приводящими к увеличению нервно-мышечной возбудимости и общей вегетативной реактивности, и включают в себя парестезии в акральных областях, фибриллярные подергивания, тонические судороги, ларинго- и бронхоспазм, невроты. Проявление этих симптомов тесно связано с уровнем кальция в сыворотке крови; степень их выраженности зависит от тяжести гипокальциемии. Лабораторными показателями, подтверждающими диагноз гипопаратиреоза, являются гипокальциемия, гиперфосфатемия, снижение уровня ПТГ в сыворотке крови.

Лечение гипопаратиреоза подразделяется на купирование тетанического гипокальциемического криза и поддерживающую терапию. Для купирования острой гипокальциемии используют внутривенное введение глюконата кальция с одновременным назначением препаратов кальция и активных метаболитов. Стандартная терапия хронического гипопаратиреоза включает в себя пероральное применение солей кальция и активных метаболитов/аналогов витамина D и направлена на поддержание баланса между оптимальной низконормальной концентрацией кальция в сыворотке крови и нормокальциурией. Повышение экскреции кальция с мочой часто недооценивается специалистами, хотя гиперкальциурия может приводить к развитию тяжелой почечной патологии – нефрокальциноза и нефролитиаза. Гипопаратиреоз – одна из немногих эндокринопатий, для которых заместительная терапия рекомбинантным паратгормоном пока не нашла широкого применения. Заместительная терапия препаратами рекомбинантного человеческого ПТГ – перспективное направление, особенно в тяжелых клинических случаях, рефрактерных к традиционной терапии.

**Ключевые слова:** гипопаратиреоз, псевдогипопаратиреоз, паратиреоидный гормон, гипокальциемия, гиперфосфатемия, рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон 1-84

<sup>1</sup> ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация



**Г**ипопаратиреоз – состояние, характеризующееся сниженной продукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) околощитовидными железами или резистентностью тканей к его действию, что приводит к различным нарушениям, прежде всего фосфорно-кальциевого обмена.

Паратиреоидный гормон (паратгормон) – главный регулятор обмена кальция и фосфора – представляет собой одноцепочечный полипептид из 84 аминокислотных остатков. Его действие направлено на повышение концентрации ионов кальция и снижение концентрации фосфатов в плазме крови. В свою очередь, секреция ПТГ регулируется за счет воздействия ионов кальция на G-белок кальцийчувствительного рецептора (calcium-sensing receptor – CASR), локализованного на мембране клеток околощитовидных желез. Гипокальциемия приводит к усилению секреции ПТГ, гиперкальциемия – к снижению его выработки [1, 2].

Основными органами-мишенями для ПТГ становятся почки и костная ткань. В органах-мишенях локализованы специфические рецепторы PTH/PTHrP, которые взаимодействуют с ПТГ, вследствие чего инициируется каскад событий с активацией аденилатциклазы. Внутри клетки возрастает концентрация молекул циклического аденозинмонофосфата, действие которых стимулирует мобилизацию ионов кальция из внутриклеточных запасов. В почках ПТГ действует преимущественно в восходящем отделе петли Генле и дистальных извитых канальцах. ПТГ увеличивает реабсорбцию кальция путем увеличения активности  $\text{Ca}^{2+}$ -аденозинтрифосфатазы и  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ -противотока, а также посредством стимуляции  $1\alpha$ -гидроксилазы и синтеза кальцитриола. В костной ткани рецепторы PTH/PTHrP локализованы на остеобластах и остеоцитах, но отсутствуют на остеокластах. Тем не менее при повышении уровня ПТГ происходит активация остеокластов и усиливается резорбция костной ткани. Этот эффект ПТГ опосредуется остеобластами: под влиянием ПТГ стимулируется секреция инсулиноподобного фактора роста 1 и цитокинов (интерлейкина-1 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора), которые активируют остеокласты [2–4].

Еще один важнейший регулятор фосфорно-кальциевого обмена – кальцитриол. Подобно другим стероидным гормонам, он связывается с внутриклеточным рецептором клетки-мишени. Образуется комплекс «гормон – рецептор», который взаимодействует с хроматином и индуцирует

транскрипцию структурных генов, в результате чего синтезируются белки, опосредующие действие кальцитриола. В энтероцитах кальцитриол индуцирует синтез  $\text{Ca}^{2+}$ -переносящих белков, обеспечивающих реабсорбцию ионов кальция и фосфатов из полости кишечника в эпителиальную клетку кишечника. Далее кальцитриол контролирует транспорт ионов кальция из клетки в кровь. Благодаря этому их концентрация во внеклеточной жидкости поддерживается на уровне, необходимом для минерализации органического матрикса костной ткани. В почках кальцитриол стимулирует реабсорбцию ионов кальция и фосфатов [2–4].

В кальциевом обмене также участвует кальцитонин – полипептид, состоящий из 32 аминокислотных остатков с одной дисульфидной связью. Гормон секретируется парафолликулярными клетками щитовидной железы и C-клетками околощитовидных желез в виде высокомолекулярного белка-предшественника. Секреция кальцитонина возрастает при повышении сывороточной концентрации кальция и, наоборот, уменьшается при его снижении. Кальцитонин – антагонист паратгормона, он ингибирует высвобождение  $\text{Ca}^{2+}$  из кости, снижая активность остеокластов. Кроме того, кальцитонин подавляет канальцевую реабсорбцию ионов кальция в почках, тем самым стимулируя их экскрецию почками с мочой [4].

### Эпидемиология и этиология

Последние данные о распространенности гипопаратиреоза представлены в крупном датском исследовании (обследовано 2000 человек), согласно результатам которого частота составляет около 22 случаев на 100 000 населения в год. Основное место среди причин гипопаратиреоза занимают послеоперационные нарушения функции околощитовидных желез. Другие формы гипопаратиреоза встречаются значительно реже – в 8% наблюдений (2/100 000 населения) [5]. Представленные данные согласуются с результатами эпидемиологического исследования американской популяции. Распространенность заболевания составила около 37 случаев на 100 000 населения с преобладанием послеоперационного гипопаратиреоза [6]. В России подобных данных нет в связи с отсутствием скрининга гипокальциемии.

Послеоперационный гипопаратиреоз

Наиболее часто встречается гипопаратиреоз, обусловленный повреждением или удалением околощитовидных желез, нарушением их



кровообращения в ходе хирургического вмешательства [6]. Предрасполагающими факторами считаются: большой объем операции, отсутствие опыта хирурга, реоперации, отсутствие четких топических данных о локализации околощитовидных желез. Наиболее часто послеоперационный гипопаратиреоз развивается после хирургического лечения рака щитовидной железы и диффузного токсического зоба [7–9]. Он может также возникать после хирургического лечения по поводу первичного гиперпаратиреоза, когда удаляется доминирующая паратиреоидная ткань и оставшиеся околощитовидные железы не способны восстановить достаточную продукцию ПТГ [10].

Послеоперационный гипопаратиреоз проявляется в виде гипокальциемии, обнаруживаемой в течение 24 часов после проведенного хирургического вмешательства на области шеи у 30–60% пациентов. Около 60–70% случаев послеоперационной гипокальциемии имеют транзиторный характер и разрешаются в течение 4–6 недель после операции (транзиторный гипопаратиреоз). Стойкая гипокальциемия в сочетании с уровнем ПТГ ниже референсных значений спустя 6 месяцев и более после хирургического лечения свидетельствует о развитии хронического гипопаратиреоза [2, 11]. Риск хронического гипопаратиреоза тесно связан с количеством оставшихся *in situ* функционирующих околощитовидных желез во время операции: 16% при сохраненных 1–2 железах, 6% при 3 железах и 2,5% при 4 [12, 13].

#### Аутоиммунный гипопаратиреоз

Вторая по распространенности форма гипопаратиреоза, обусловленная иммуноопосредованным разрушением клеток околощитовидных желез, – аутоиммунный гипопаратиреоз. Он может быть изолированным заболеванием, однако значительно чаще встречается в рамках наследственного аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС) 1-го типа, также известного как кандидо-эктодермальная дистрофия (Autoimmune Polyendocrinopathy with Candidiasis and Ectodermal Dystrophy – APECED) [6].

АПС 1-го типа – моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежит нарушение структуры гена аутоиммунного регулятора (*AIRE*). Ген *AIRE* располагается на длинном плече 21-й хромосомы, кодирует ядерный фактор транскрипции и играет одну из ключевых ролей в формировании иммунотолерантности. В основе патогенеза лежит аутоиммунная деструкция различных эндокринных желез [14]. Для АПС 1-го типа характерна классическая

триада: слизисто-кожный кандидоз, гипопаратиреоз, хроническая надпочечниковая недостаточность. Заболевание дебютирует, как правило, в детском возрасте. В подавляющем большинстве случаев начальным проявлением становится слизисто-кожный кандидоз, развивающийся в первые 10 лет жизни, чаще в возрасте около 2 лет. На фоне слизисто-кожного кандидоза у 84% пациентов появляется гипопаратиреоз, при этом в 88% случаев он дебютирует в возрасте до 10 лет. К другим компонентам синдрома относятся сахарный диабет 1-го типа, тиреоидит Хашимото, целиакия, витилиго, аутоиммунный гепатит, гипогонадизм и другие [15].

В настоящее время остается неизвестным, что выступает мишенью для аутоиммунного повреждения клеток околощитовидных желез. В литературе рассматривается несколько антигенов, аутоантитела к которым могут быть ответственны за развитие гипопаратиреоза. В 1996 г. Y. Li и соавт. впервые выявили активирующие антитела к кальцийчувствительному рецептору CASR. В исследовании были включены 25 пациентов, среди которых у 17 причиной гипопаратиреоза был АПС 1-го типа, а у 8 человек отмечалось сочетание гипопаратиреоза и аутоиммунного тиреоидита. В результате у 56% пациентов с гипопаратиреозом определялись высокие титры антител к CASR, тогда как в группе контроля эти антитела не были найдены ни у одного человека [16]. Однако в ряде других работ корреляции между активирующими антителами к CASR и гипопаратиреозом у пациентов с АПС 1-го типа выявлено не было [17]. Антитела к CASR, но обладающие блокирующей способностью, также были обнаружены при аутоиммунной гипокальциурической гиперкальциемии [18].

NALP5 – мультипротеиновый комплекс, активирующий внутриклеточные киназы и синтез провоспалительных цитокинов, включает в себя: NACHT (neuronal apoptosis inhibitor protein), C2TA (MHC class 2 transcription activator), HET-E (incompatibility locus protein from *Podospira anserina*) и TPI (telomerase-associated protein), впервые обнаружен M. Alimohammadi и соавт. [19] в качестве специфического антигена околощитовидных желез. Всего были обследованы 87 пациентов с АПС 1-го типа, из которых у 73 отмечался гипопаратиреоз. Среди пациентов с гипопаратиреозом антитела к NALP5 идентифицированы в 49% наблюдений, у пациентов с АПС 1-го типа без снижения функции околощитовидных желез данные антитела обнаружены не были [19]. Подобные результаты получены в работе A. Meloni и соавт.: антитела к NALP5 выявлены



у 64,3% пациентов с гипопаратиреозом и не определялись у пациентов без гипопаратиреоза [20]. Тем не менее вопрос о роли специфических антигенов в развитии аутоиммунного поражения околотитовидных желез остается открытым и требует дальнейшего изучения [21].

#### Генетические варианты изолированного гипопаратиреоза

В зависимости от патогенеза заболевания генетические варианты изолированного гипопаратиреоза условно могут быть разделены на три основные группы. В первую группу входят заболевания, характеризующиеся нормальным развитием околотитовидных желез, но нарушенной секрецией ПТГ. К данной группе относится аутосомно-доминантная гипокальциемия, в основе которой лежат активирующие точечные мутации гена *CASR*, например, делеция изолейцина внутри рамки считывания консервативного фрагмента *Gal11*. В настоящее время описано около 40 активирующих мутаций. Ген *CASR* впервые клонирован в 1993 г. [22]. Он локализован в длинном плече 3-й хромосомы. Продукт гена представляет собой рецептор из суперсемейства рецепторов, сопряженных с G-белками. Связывание *CASR* с лигандами стимулирует активность фосфолипазы C, что приводит к аккумуляции инозитол-1,4,5-трифосфата и к возрастанию концентрации кальция ( $Ca^{2+}$ ) в цитозоле [23]. Активация рецепторного белка приводит к нарушению регуляции секреции ПТГ по принципу обратной связи, когда нормальные или низкие показатели уровня кальция сопровождаются снижением выработки гормона. Для заболевания характерна умеренная гипокальциемия в сочетании со снижением уровня ПТГ, у большинства пациентов наблюдается гипомagneмия. Течение заболевания сопровождается судорогами, иногда карпопедальными спазмами, но может быть и асимптоматичным. Чрезвычайно важно отличить аутосомно-доминантную гипокальциемию от первичного гипопаратиреоза, так как назначение витамина D может приводить к появлению гиперкальциурии, развитию нефрокальциноза и нарушению почечных функций. Описаны также пациенты, у которых активирующие ген *CASR* мутации вызывают Барттер-подобный синдром, то есть наряду со снижением уровня магния, кальция и ПТГ у них наблюдается нефрогенная потеря минеральных солей и воды, ассоциированная с гипокалиемическим алкалозом [24, 25]. В этих случаях  $Ca^{2+}/Mg^{2+}$ -чувствительные рецепторы активированы даже при физиологической концентрации кальция

в сыворотке. При этом уменьшение реабсорбции NaCl в толстом сегменте восходящей части петли Генле приводит к вторичному гиперальдостеронизму и гипокалиемии.

Аномалии развития околотитовидных желез относятся ко второй группе заболеваний, возникающих в результате мутации транскрипционных факторов. Дефект гена *GCM2* (glial cell missing 2) лежит в основе нарушения формирования околотитовидных желез и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. X-сцепленный рецессивный вариант связывают с делециями и инсерциями на участке Xq27.1. Предположительно, указанные мутации влияют на функцию белка SoX9 – транскрипционного фактора, имеющего значение в развитии околотитовидных желез [26].

В третью группу можно включить мутации гена ПТГ, приводящие к нарушению его процессинга и секреции и сопровождающиеся развитием изолированного гипопаратиреоза. Данные мутации встречаются достаточно редко, имеют аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный типы наследования. Нарушается посттрансляционная обработка молекулы препаратгормона и/или трансляции матричной рибонуклеиновой кислоты. Секвенирование дезоксирибонуклеиновой кислоты у пациентов с аутосомно-доминантным изолированным гипопаратиреозом выявило единственную миссенс-мутацию с заменой тимина на цитозин во 2-м экзоне, 18-м кодоне [27]. Гомозиготные мутации гена препаратгормона приводят к значимому снижению уровня ПТГ (вплоть до неопределяемых значений) в сочетании с симптоматической гипокальциемией и гиперфосфатемией [28].

#### Гипопаратиреоз в составе поликомпонентных генетических заболеваний

Гипопаратиреоз может входить в состав поликомпонентных генетических заболеваний. Синдром Ди Джорджи вызван делецией 22q11. Для данного заболевания характерны дисморфия, врожденные пороки сердца и тяжелый иммунодефицит. Гипопаратиреоз связан с врожденной дисгенезией околотитовидных желез. Аплазия или дисплазия околотитовидных желез, дисплазия тимуса возникают вследствие нарушений эмбриогенеза 3-го и 4-го глоточных карманов. Больные обычно погибают в детском возрасте [29]. Синдром Бараката, или HDR-синдром (hypoparathyroidism, deafness and renal dysplasia syndrome) – аутосомно-доминантное заболевание, вызванное дефектом гена *GATA3*, локализованного в коротком плече 10-й хромосомы

**Таблица 1.** Основные генетические причины развития гипопаратиреоза

Заболевание	Дефекты в гене / локус
<b>Изолированный гипопаратиреоз</b>	
аутосомно-рецессивный	<i>PTH</i> /11p15 <i>GCMB</i> /6p24.2
аутосомно-доминантный	<i>PTH</i> /11p15 <i>CsSR</i> /3q21.1 <i>GCMB</i> /6p24.2
X-сцепленный	<i>SOX3</i> /Xq26-27
<b>Гипопаратиреоз в составе поликомпонентных генетических заболеваний</b>	
синдром Ди Джорджи	<i>TBX1</i> /22q11
синдром Бараката (HDR-синдром)	<i>GATA3</i> /10p15
синдром Саньяд – Сакати (HRD-синдром)	<i>TBCE</i> /1q42-43
Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа	<i>AIRE</i> /21q22.3
<b>Гипопаратиреоз и дефекты митохондриального генома</b>	
синдром Кернса – Сейра	Дефекты митохондриального генома
синдром MELAS	
синдром MTPD	
<b>Резистентность к действию паратгормона</b>	
псевдогипопаратиреоз	<i>GNAS</i> /20q13.3
тип 1a	
тип 1b	
хондродисплазия Бломстранда	<i>PTHR1</i> /3p22-p21.1

HDR – hypoparathyroidism, deafness and renal dysplasia (гипопаратиреоз, глухота и дисплазия почек), HRD – hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism (гипопаратиреоз, задержка развития, дисморфизм), MELAS – mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (митохондриальная миопатия и энцефалопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами), MTPD – mitochondrial trifunctional protein deficiency syndrome (недостаточность митохондриального трифункционального белка)

(10p15). Ген кодирует белок, отвечающий за развитие паратиреоидных желез, внутреннего уха, почек. Уровень ПТГ колеблется от нижней границы нормы до неопределяемого [30]. Синдром Кенни – Каффи включает в себя низкорослость, аномалии глаз, остеосклероз. Синдром Саньяд – Сакати, или синдром HRD (hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism), часто рассматривается как вариант синдрома Кенни – Каффи. Он проявляется гипопаратиреозом, тяжелой задержкой физического и психомоторного развития, микроцефалией, особенностями фенотипа.

У пациентов с синдромами Кенни – Каффи 1-го типа (аутосомно-рецессивное наследование) и Саньяд – Сакати выявляют мутации в гене *TBCE* (tubulin-specific chaperone E) [31].

Гипопаратиреоз является компонентом некоторых болезней митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты и особенно характерен для синдрома Кернса – Сейра в сочетании с наружной офтальмоплегией, пигментной дегенерацией сетчатки, миопатией, кардиомиопатией. При синдроме MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) гипопаратиреоз сочетается с митохондриальной энцефалопатией, лактат-ацидозом, инсультоподобными эпизодами. Несмотря на то что при этих заболеваниях гипопаратиреоз, как правило, не выступает единственным или основным проявлением, в ряде случаев в дебюте развиваются гипокальциемические судороги, что служит поводом для обследования [32]. Дефицит магния может привести к развитию гипокальциемии и функционального гипопаратиреоза.

#### Псевдогипопаратиреоз

Наследственная остеоидистрофия Олбрайта, или псевдогипопаратиреоз, – генетически гетерогенное заболевание. В большинстве случаев его развитие связано с мутациями гена *GNAS1* (расположен на 20-й хромосоме, локус 20q13), который кодирует белок Gs-альфа, связанный с рецептором ПТГ. В основе патогенеза псевдогипопаратиреоза лежит генетически детерминированная резистентность тканей-мишеней (скелета и почек) к эффектам ПТГ в результате дефекта комплекса «специфический клеточный рецептор – ПТГ – аденилатциклаза». У одних пациентов определяются дефекты самого клеточного рецептора, связывающего ПТГ (тип 1A псевдогипопаратиреоза), у других отмечается дефект нуклеотидсвязывающего белка, локализованного в липидном бислое клеточной мембраны и функционально связывающего рецептор с аденилатциклазой (тип 1B псевдогипопаратиреоза). У некоторых больных наблюдается ферментативная недостаточность аденилатциклазы (псевдогипопаратиреоз 2-го типа). Дефицит циклического аденозинмонофосфата, развивающийся вследствие этих дефектов, ведет к нарушению синтеза специфических белков, определяющих биологический эффект ПТГ. Таким образом, теряется чувствительность органов-мишеней к действию гормона [33, 34]. Основные генетические причины развития гипопаратиреоза представлены в табл. 1.

**Таблица 2.** Клинические симптомы гипопаратиреоза

Системы органов	Клинические проявления
Опорно-двигательная система	Фибриллярные подергивания, тонические судороги, тетания, карпопедальный спазм, симптомы Хвостека и Труссо
Дыхательная система	Ларингоспазм и бронхоспазм
Желудочно-кишечный тракт	Дисфагия, рвота, диарея и запоры
Сердечно-сосудистая система	Удлинение интервала Q–T и неспецифические изменения зубца T, гипокальциемическая кардиомиопатия
Вегетативная нервная система	Жар, озноб, головокружения, головные боли, парестезии (чаще пальцев рук, ног, области вокруг рта), потливость, стойкий дермографизм, нарушения зрительной аккомодации, боли в области сердца с картиной коронарноспазма и нарушениями ритма
Центральная нервная система	Невроз, снижение памяти, бессонница, депрессия

### Гипопаратиреоз и гипомагниемия

Паратгормон усиливает реабсорбцию магния в дистальном канальце и в клетках мозговой части дистального извитого канальца. Повышение концентрации магния или кальция в плазме активирует внеклеточные  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -чувствительные рецепторы, что сопровождается ингибированием накопления циклического аденозинмонофосфата и уменьшением поглощения магния клетками мозговой части дистального извитого канальца. Снижение концентрации магния в плазме увеличивает реабсорбцию  $\text{Mg}^{2+}$ , не влияя на абсорбцию кальция. Такая селективность клеток обеспечивает чувствительный контроль транспорта магния в дистальных извитых канальцах. Исходя из вышеизложенного, при снижении уровня магния в сыворотке, как и при гипокальциемии, секреция ПТГ должна усиливаться, однако дефицит магния приводит к патологическому снижению уровня ПТГ и развитию резистентности костной ткани и почек к его эффектам [35]. Патогенетический механизм развития гипопаратиреоза при гипомагниемии остается неизвестным. Потеря магния наблюдается вследствие желудочно-кишечных расстройств, при алкоголизме и ряде других состояний. Существуют наследственные формы гипомагниемии.

Аутосомно-рецессивная гипомагниемия с вторичной гипокальциемией впервые описана L. Raunier и соавт. [36]. Заболевание проявляется в младенческом возрасте и характеризуется исключительно низкими уровнями магния и кальция сыворотки крови. Оно обусловлено мутациями в гене *TRPM6*, приводящими к нарушению активного транспорта магния клетками кишечного эпителия. Механизм

вторичной гипокальциемии остается неясным. Гипокальциемия у данной группы пациентов не поддается лечению препаратами кальция, витамином D или рекомбинантным ПТГ. Нормализация уровня кальция и ПТГ достигается только после коррекции сывороточного магния. Предполагается, что выраженная гипомагниемия приводит к определенной резистентности органов-мишеней к эффектам ПТГ.

В развитии гипомагниемии определенная роль отводится активирующим мутациям гена *CASR*, так как снижение уровня магния выявляется в рамках аутосомно-доминантной гипокальциемии (см. выше) [22]. Мутации, инактивирующие ген *CASR* (у пациентов с семейной гиперкальциемией и гипокальциурией), наоборот, приводят к снижению экскреции кальция и магния почками, что может также сопровождаться развитием гипермагниемии [37]. Вероятно, дальнейшее изучение наследственных нарушений гомеостаза магния сможет пролить свет на патогенетические основы формирования гипокальциемии при снижении его уровня.

### Клиническая картина

Основные клинические проявления гипопаратиреоза обусловлены гипокальциемией и гиперфосфатемией, приводящими к увеличению нервно-мышечной возбудимости и общей вегетативной реактивности, и включают в себя парестезии в акральных областях, фибриллярные подергивания, тонические судороги, ларинго- и бронхоспазм, неврозы. Проявление этих симптомов тесно связано с уровнем кальция в сыворотке крови; степень их выраженности зависит от тяжести гипокальциемии. Однако клинические проявления гипокальциемии могут быть весьма



многообразными: от малосимптомных при стабильно низких показателях уровня кальция в сыворотке крови в течение многих лет вплоть до развития тетании при неустойчивых показателях кальция в сыворотке крови [1, 2].

При снижении уровня кальция сыворотки крови до 2–2,2 ммоль/л (средние нормативные значения составляют от 2,25 до 2,75 ммоль/л) гипокальциемия может протекать бессимптомно [1]. Клинические симптомы гипопаратиреоза обобщены в табл. 2.

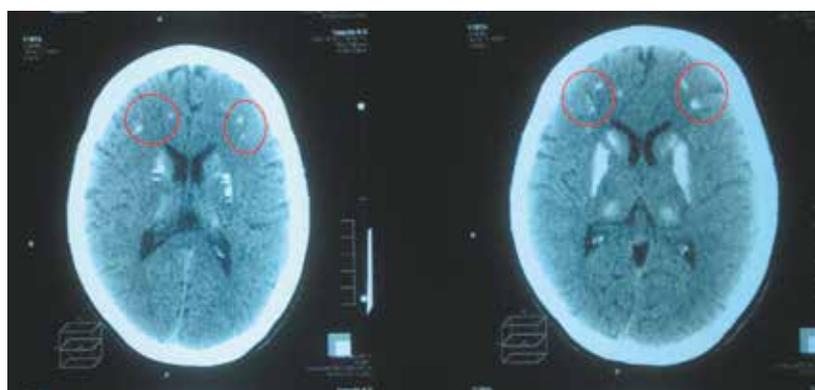
Умеренное повышение нервно-мышечной возбудимости проявляется скрытой тетанией, характеризующейся положительными симптомами Труссо и Хвостека. Положительный симптом Труссо предполагает появление судорог в кисти («рука акушера») через 1–3 минуты после сдавления плеча манжетой для измерения артериального давления [38]. Данный симптом – высокочувствительный и специфичный признак гипокальциемии – выявляется у 94% пациентов с гипокальциемией и у 1% людей с нормокальциемией [39]. Симптом Хвостека – сокращение мышц лица при постукивании в месте выхода лицевого нерва – менее чувствительный и специфичный признак. Отрицательный симптом Хвостека наблюдается у 30% пациентов, имеющих гипокальциемию, положительный – у 10% человек без этой патологии [1, 2, 38].

При длительной выраженной гипокальциемии возникают трофические нарушения и могут развиваться катаракта, дефекты эмали зубов, сухость кожи, ломкость ногтей. Достаточно быстро развиваются изменения психики, проявляющиеся неврозом, снижением памяти, бессонницей, депрессией. Могут отмечаться вегетативные нарушения (жар, озноб, головокружения, боли

в области сердца). Хроническая гипокальциемия лежит в основе кальцификации мягких тканей, что, вероятнее всего, может быть следствием усиления реабсорбции фосфора в проксимальных почечных канальцах и хронической гиперфосфатемии. Наиболее типичная локализация кальцификации – головной мозг (базальные ганглии, рис. 1) и почки (нефрокальциноз). В ряде случаев отмечается эктопическое отложение кальция в хрящевую ткань, глаза, кожу, сосуды и другие органы и системы [2].

Важное значение для прогноза риска летальности пациентов с гипопаратиреозом имеют сердечно-сосудистые нарушения. Гипокальциемическая кардиомиопатия, возникающая при гипопаратиреозе, чаще относится к дилатационной кардиомиопатии, сопровождается расширением камер сердца и снижением фракции выброса. В среднем по данным литературы фракция выброса снижается на 25–30% от исходных значений, однако в ряде случаев фракция выброса составляла 17%. Возникновение и нарастание явлений сердечной недостаточности могут происходить как остро, так и постепенно, причем в любом возрасте (средний возраст – 49 лет) [40]. Кардиомиопатия при гипопаратиреозе сопровождается электрокардиографическими признаками гипокальциемии: удлинением интервала Q–T, изменениями T-зубца (сходные изменения при инфаркте миокарда без Q-зубца), желудочковыми нарушениями ритма, которые нередко могут быть единственными проявлениями сердечно-сосудистой патологии [41]. Описаны случаи значительного удлинения интервала Q–T и развития желудочковых нарушений ритма, вплоть до фибрилляции желудочков [42]. Застойная сердечная недостаточность у пациентов с гипокальциемией развивается редко, чаще не поддается традиционному лечению, но частично или полностью обратима после нормализации уровня кальция.

В литературе представлено крайне мало исследований, посвященных анализу факторов риска и патогенеза кальцификации и атеросклеротических изменений сосудов при гипопаратиреозе. У пациентов с гипопаратиреозом отмечается увеличение толщины комплекса интима-медиа в сонных, почечных артериях и аорте, таким образом, значимо повышены маркеры сердечно-сосудистого риска. Но убедительные данные о взаимосвязи указанных изменений с показателями фосфорно-кальциевого обмена отсутствуют [43, 44]. По данным P. Agarwal и соавт. [45], в 10% случаев при гипопаратиреозе



**Рис. 1.** Компьютерная томография пациента Ц. с хроническим гипопаратиреозом в рамках аутоиммунного полигланулярного синдрома 1-го типа, красным выделены кальцификаты базальных ганглиев (источник – архив Н.Г. Мокрышевой и соавт.)

отмечается повышение уровня коронарного кальция той или иной степени выраженности. Согласно результатам исследования, индекс коронарного кальция коррелирует с уровнем альбуминскорректированного кальция; связи с гиперфосфатемией, низким уровнем паратгормона и высоким сердечно-сосудистым риском продемонстрировано не было. Не исключено, что выявленные авторами изменения в сонных, почечных артериях и аорте, а также повышение индекса коронарного кальция у пациентов с гипопаратиреозом обусловлены длительным приемом препаратов кальция и витамина D [45]. Результаты метаанализа трех плацебоконтролируемых исследований продемонстрировали статистически значимое повышение риска развития инфаркта миокарда ( $p=0,05$ ) и комбинации инфаркта миокарда и инсульта ( $p=0,02$ ) на фоне длительного приема препаратов кальция и витамина D [46]. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение механизмов сердечно-сосудистого риска у пациентов с хроническим гипопаратиреозом.

Состояние костного обмена при гипопаратиреозе характеризуется замедлением костного ремоделирования и нарушением микроархитектоники костной ткани у пациентов с гипопаратиреозом, что ведет к повышению риска переломов [47, 48]. В связи с отсутствием полномасштабных исследований риска переломов у пациентов с гипопаратиреозом клиническое значение аномальной микроархитектоники остается предметом дискуссий [49–54]. Оценка минеральной плотности кости (МПК) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии свидетельствует о некотором повышении этого показателя, особенно в участках с преобладанием трабекулярной

ткани (рис. 2 [54]). Гистоморфометрический анализ подтверждает увеличение плотности трабекулярной кости, 3D-микрокомпьютерная томография подвздошной кости демонстрирует нетипичное преобладание пластинчатых трабекул [49–51]. Изображения, полученные с помощью периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения, так же как и гистоморфометрический анализ биопсийного материала из подвздошной кости, показывают, что изменениям подвергается и кортикальная ткань [52, 53].

### Диагностика

Лабораторными показателями, подтверждающими диагноз гипопаратиреоза, являются гипокальциемия, гиперфосфатемия, снижение уровня ПТГ в сыворотке крови.

Наиболее распространенный тест для диагностики гипокальциемии – определение уровня общего кальция в сыворотке крови не менее 2–3 раз с перерывом между исследованиями в 2 недели. Чтобы исключить ложноотрицательные или ложноположительные результаты кальциемии при изменении концентрации плазменных белков, требуется корректировка кальция на уровень альбумина крови. Для расчета скорректированного кальция применяют формулу: общий кальций плазмы (с поправкой) (ммоль/л) = измеренный уровень кальция плазмы (ммоль/л) +  $0,02 \times (40 - \text{измеренный уровень альбумина плазмы (г/л)})$ . При сомнительных результатах рекомендовано определение уровня ионизированной фракции кальция в сыворотке крови, который в норме находится в референсном диапазоне 1,03–1,29 ммоль/л.

Измерение содержания ПТГ в крови дает существенную информацию, но вместе с тем его результаты должны быть корректно интерпретированы, так как гипокальциемия может приводить к компенсаторному относительному повышению секреции ПТГ и маскировать истинный гипопаратиреоз. Таким образом, гипокальциемия на фоне нормальной концентрации ПТГ – повод для динамического наблюдения и дообследования пациента.

Согласно европейским клиническим рекомендациям по лечению хронического гипопаратиреоза у взрослых, следует определять уровни магния и 25-гидроксивитамина D как возможные причины гипокальциемии. Рекомендуются исследование почечной функции с оценкой скорости клубочковой фильтрации и суточной экскреции кальция с мочой [55].

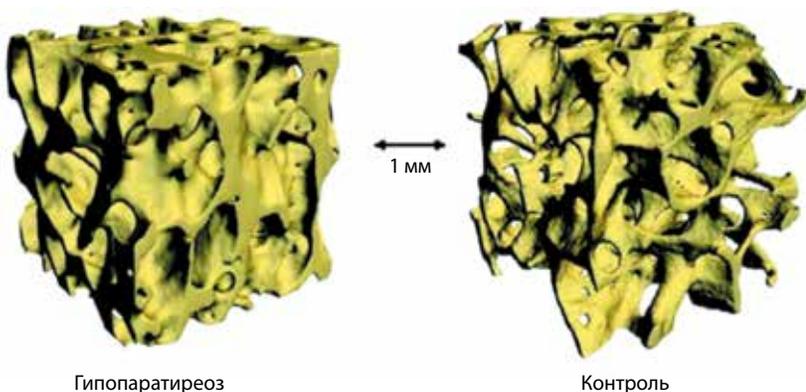


Рис. 2. Реконструкция 3D-микрокомпьютерной томографии трабекулярной кости у 52-летнего мужчины с гипопаратиреозом (А) и 59-летнего мужчины без костной патологии (Б) (по материалам M.R. Rubin и соавт., 2010 [54])



## Лечение

Целью терапии является контроль симптомов и минимизация осложнений гипокальциемии.

### Острая гипокальциемия

Снижение уровня альбуминскорректированного общего кальция менее 1,9 ммоль/л и/или наличие клинических симптомов гипокальциемии рассматривается как острое состояние и требует проведения экстренных мероприятий [56].

Гипокальциемический криз характеризуется повышенной нервно-рефлекторной возбудимостью. Клинически он проявляется приступами тетании, которым могут предшествовать парестезии лица, кистей и стоп, чувство страха, беспокойство, фибриллярные подергивания отдельных мышц. Чаще всего судороги возникают в мышцах верхних конечностей, реже – в нижних. Вследствие спазма мускулатуры лица возникает сардоническая улыбка, губы приобретают форму «рыбьего рта». При спазме жевательных мышц возникает судорожное сжатие челюстей (тризм). Судороги в мышцах верхних конечностей приводят к характерному положению руки: пальцы сжаты и слегка приведены к ладони, I палец сведен, кисть согнута в лучезапястном суставе («рука акушера»). При спазме мускулатуры нижних конечностей бедра и голени вытянуты, стопы подворачиваются внутрь, туловище выгибается кзади (опистотонус). Вследствие судорожных сокращений межреберных мышц, мышц живота и диафрагмы резко нарушается дыхание. Изменения органов и систем при тетании зависят от преобладания тонуса симпатической или парасимпатической системы. Преобладание тонуса симпатической системы ведет к тахикардии, повышению артериального давления, бледности вследствие спазма периферических сосудов, а парасимпатической – к рвоте, брадикардии, снижению артериального давления, диарее, полиурии. Спазмы гладкой мускулатуры внутренних органов и сосудов могут имитировать сердечно-сосудистые заболевания (приступы стенокардии, эндартериита, мигрени и т.д.), заболевания органов дыхания (например, бронхиальная астма), желудочно-кишечного тракта (холецистит, панкреатит, аппендицит, язва желудка), мочеполовой системы (цистит, нефрит и др.) [57].

Для купирования острой гипокальциемии рекомендуется установка центрального венозного катетера, это позволит предотвратить склерозирование периферических вен вследствие инфузии кальция. Предпочтительно использование глюконата кальция, так как хлорид кальция

оказывает более выраженное раздражающее действие на окружающие ткани. Для купирования острой гипокальциемии используется введение глюконата кальция либо болюсно внутривенно 20–40 мл, либо в виде инфузий 60–100 мл в 100–150 мл 0,9% раствора NaCl (или 5% водного раствора декстрозы) с одновременным назначением препаратов кальция и активных метаболитов/аналогов витамина D. При необходимости продолжения инфузионной терапии введение глюконата кальция может быть продолжено по схеме: 15 мг/кг элементарного кальция (в среднем 10 г глюконата кальция) в 1000 мл 0,9% раствора NaCl (или 5% раствора декстрозы) со скоростью 1–3 мг/кг/час (в среднем в течение 8–10 часов). Цель терапии – нормализация показателей общего и ионизированного кальция на нижней границе референсных значений или несколько ниже в отсутствие клинических симптомов гипокальциемии [56]. Для коррекции терапии необходим частый контроль уровня кальция крови (каждые 6–12 часов в начале лечения, после стабилизации состояния пациента – каждые 24 часа).

Внутривенное введение кальция требует осторожности у больных с гипокалиемией и у пациентов, принимающих дигоксин, в связи с повышенным риском аритмий [2].

### Хроническая гипокальциемия

Лечение проводится всем пациентам с хроническим гипопаратиреозом с симптомами гипокальциемии с уровнем альбуминскорректированного общего кальция сыворотки крови менее 1 ммоль/л. В случае бессимптомного течения хронического гипопаратиреоза с уровнем общего кальция между 2 ммоль/л и нижней границей референсного диапазона предлагается пробная терапия с последующей оценкой общего самочувствия [55].

Основная цель терапии хронической гипокальциемии – устранение клинической симптоматики и поддержание концентрации общего кальция в сыворотке в пределах 2,1–2,4 ммоль/л при кальциурии не более 10 ммоль/сут. Длительное поддержание кальция на верхней границе референсного диапазона может приводить к выраженной гиперкальциурии вследствие отсутствия эффекта ПТГ на почечные канальцы. В результате возникает риск развития нефролитиаза, нефрокальциноза и хронической почечной недостаточности [49, 58].

Стандартная терапия хронической гипокальциемии включает в себя пероральное



использование солей кальция и препаратов/аналогов витамина D. Как правило, применяется карбонат (40% элементарного кальция) или цитрат кальция (21% элементарного кальция) в среднесуточных дозах 1–3 г. К наиболее часто используемым активным метаболитам витамина D относят альфакальцидол в суточной дозе 0,5–3 мкг (возможно повышение дозы до 6 мкг/сут) и кальцитриол 0,25–2 мкг/сут в 1 или 2 приема [50, 51]. У пациентов с хроническим гипопаратиреозом необходимо поддерживать нормальный уровень 25-гидроксивитамина D – 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л). Суточная доза колекальциферола составляет 1000–2000 МЕ, по показаниям назначают насыщающие дозы препарата. При выявлении стойкой гиперфосфатемии требуется введение гипофосфатной диеты, при необходимости – в сочетании с фосфатбиндерами и коррекцией доз препарата кальция и витамина D [51, 55].

Тиазидные диуретики используются для усиления реабсорбции кальция в дистальных почечных канальцах и уменьшения кальциурии. Присоединение тиазидных диуретиков в ряде случаев позволяет добиться снижения дозы препаратов кальция и активного метаболита витамина D [51, 55].

Пациенты с хроническим гипопаратиреозом нуждаются в постоянном динамическом контроле в связи с риском возникновения осложнений, в том числе почечной патологии и кальцификации мягких тканей. Результаты крупного исследования 120 пациентов с хроническим гипопаратиреозом подтверждают высокий риск развития патологии почек на фоне длительной терапии активными метаболитами витамина D и препаратами кальция, средний срок наблюдения составил  $7,4 \pm 5,1$  года. У 38% больных гиперкальциурия более 8 ммоль/сут (300 мг/сут) отмечалась как минимум в одном измерении. В 31% наблюдений (у 17 пациентов из 54) по данным ультразвукового исследования и/или компьютерной томографии почек отмечены признаки нефрокальциноза или нефролитиаза. В 52% случаев (у 16 пациентов из 31) при компьютерной томографии головного мозга диагностирована кальцификация базальных ганглиев. Трети пациентов (42 человека, 33%) как минимум однократно экстренно потребовался визит к врачу или госпитализация в специализированный стационар в связи с осложнениями гипопаратиреоза. Причины обращения включали в себя симптоматическую гипокальциемию (62%), симптоматическую гиперкальциемию (12%) и другие (26%), в том числе приступы почечной колики и почечных камней и осложнения гемодиализа [50].

Уровни сывороточного кальция, фосфора и креатинина следует определять ежемесячно при первоначальных корректировках доз, с контрольной оценкой 2 раза в год после того, как режим будет стабилизирован. Кальций в моче и уровень креатинина требуется определять 2 раза в год для обнаружения любых почечных токсических эффектов гиперкальциурии. Рекомендуются ежегодные обследования с помощью щелевой лампы, а также офтальмоскопическое исследование у всех пациентов для исключения катаракты [51, 55]. Согласно рекомендациям европейской рабочей группы по ведению пациентов с хроническим гипопаратиреозом, проведение компьютерной томографии почек показано при наличии у пациента симптомов мочекаменной болезни или в случае роста уровня креатинина. Ввиду повышения показателей МПК при хроническом гипопаратиреозе не рекомендуется регулярное выполнение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Отсутствуют четкие рекомендации о показаниях к выполнению компьютерной томографии головного мозга, тем не менее данное исследование должно проводиться при развитии специфической неврологической симптоматики (головная боль, утомляемость, дизартрия, деградация двигательных функций, деменция, судороги, мышечная спастичность), а также у пациентов с персистирующей гиперфосфатемией [50, 51, 55].

Гипопаратиреоз – одна из немногих эндокринопатий, для которых заместительная терапия рекомбинантным паратгормоном пока не нашла широкого применения. В настоящее время синтезированы различные препараты рекомбинантного ПТГ, однако вопрос патогенетической терапии и широкого использования синтетического ПТГ у пациентов с гипопаратиреозом остается спорным. Европейская рабочая группа по ведению пациентов с хроническим гипопаратиреозом не рекомендует назначение рекомбинантного паратгормона в рутинной практике, однако не исключается его назначение по индивидуальным показаниям в случае тяжелых, рефрактерных к традиционной терапии форм заболевания [55]. Необходимо отметить, что в США рекомбинантный человеческий паратгормон (1-84) одобрен как дополнение к терапии препаратами кальция и витамина D для контроля гипокальциемии у пациентов с гипопаратиреозом с января 2015 г. [59].

Впервые патогенетическая терапия с использованием синтетического человеческого ПТГ 1–34 (препарат ПТГ (1–34)) при хроническом гипопаратиреозе была изучена в пилотном перекрестном исследовании с участием 10 взрослых



пациентов. Согласно полученным результатам (срок наблюдения составил 10 недель), при подкожном введении ПТГ (1–34) удается достичь стойкой нормокальциемии и нормокальциурии при назначении препарата 1 раз в сутки. На фоне терапии кальцитриолом по сравнению с ПТГ (1–34) стойкая нормокальциемия сочеталась с увеличением экскреции кальция с мочой, представляющим собой фактор риска развития нефрокальциноза и нефролитиаза [60]. В последующем рандомизированном исследовании продемонстрировано преимущество двукратных инъекций ПТГ (1–34) (по  $25 \pm 15$  мкг) в терапии гипопаратиреоза по сравнению с режимом дозирования 1 раз в сутки ( $58 \pm 28$  мкг), что проявлялось более быстрым достижением нормокальциемии при использовании меньшей суточной дозы препарата [61].

В трехлетнем сравнительном рандомизированном исследовании 27 пациентов с гипопаратиреозом в возрасте от 18 до 70 лет проводилась оценка эффективности терапии ПТГ (1–34) в режиме двукратных инъекций и комбинированного лечения кальцитриолом и препаратами кальция. В обеих группах сывороточный уровень кальция сохранялся в пределах референсных значений или несколько ниже нормы ( $1,9$ – $2,2$  ммоль/л). Однако выявлена статистически достоверная разница в средних показателях кальциурии, которая была выше в группе кальцитриола. Несмотря на то что терапия ПТГ (1–34) способствовала значительному увеличению биохимических маркеров костного обмена (по сравнению с отсутствием существенных изменений при лечении кальцитриолом), различий в МПК между группами не наблюдалось. Клиренс креатинина существенно не различался и в ходе исследования оставался стабильным в обеих группах [62].

М.Р. Rubin и соавт. оценили эффективность использования интактного ПТГ (1–84) у пациентов с хроническим гипопаратиреозом. Всего в исследование, продолжительность которого составила 24 месяца, включены 30 пациентов с аутоиммунным и послеоперационным гипопаратиреозом. ПТГ (1–84) вводился подкожно через день в дозе 100 мкг/сут. До момента включения в исследование у всех пациентов отмечалась стойкая нормокальциемия на фоне терапии препаратами витамина D и кальция, показатели МПК были нормальными или несколько выше возрастных норм. Согласно результатам исследования, значительно уменьшилась потребность в препаратах кальция (с  $3,03 \pm 2,325$  до  $1,661 \pm 1,267$  мг/сут;  $p < 0,05$ ), так же как и в препарате кальцитриола

(с  $0,68 \pm 0,5$  до  $0,4 \pm 0,5$  мкг/сут;  $p < 0,05$ ). При этом уровни сывороточного кальция и кальциурии оставались в референсном диапазоне на протяжении всего исследования. При оценке МПК выявлен прирост в поясничном отделе позвоночника на  $2,9 \pm 4\%$  от исходного уровня ( $p < 0,05$ ), тогда как в проксимальном отделе бедренной кости показатели остались без изменений. В дистальной трети лучевой кости, наоборот, отмечено снижение МПК на  $2,4 \pm 4\%$  ( $p < 0,05$ ). Данные изменения МПК свидетельствуют о возможности гормонопосредованного увеличения плотности в трабекулярной костной ткани и вероятной эндостальной резорбции [63]. Подобные эффекты наблюдаются при лечении остеопороза препаратами ПТГ (1–34) [64]. Некоторое снижение показателей МПК не отражает уменьшение общей прочности костной ткани, но говорит об изменении ее объема и микроархитектоники. 3D-микрокомпьютерная томография костей у пациентов с гипопаратиреозом демонстрирует увеличение объема губчатой костной ткани, а также прирост количества и толщины трабекул [54]. Однако влияние этих изменений на прочность кости остается неизвестным.

В 2013 г. проведено двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование III фазы (REPLACE) продолжительностью более 18 месяцев [59]. В совокупности в него включены 134 пациента в возрасте от 18 до 85 лет из 33 медицинских учреждений. Доза препарата составляла от 50 до 100 мкг в сутки. Результаты показали: терапия ПТГ (1–84) позволяет достичь стойкой нормокальциемии, а также снижения потребности в активных метаболитах витамина D и препаратах кальция. У 54,8% пациентов, получавших стандартную терапию (кальций, активный метаболит витамина D) в сочетании с ПТГ (1–84), дозы препаратов кальция и витамина D были сокращены на 50% и более, при этом уровень альбуминскорректированного общего кальция сохранялся в диапазоне от 1,9 до 2,6 ммоль/л. Количество пациентов, которые имели по крайней мере одно нежелательное явление, было сопоставимо: 84 (93%) пациента в группе лечения ПТГ (1–84) против 44 (100%) в группе плацебо. К наиболее частым нежелательным явлениям относились гипокальциемия, мышечные спазмы, парестезии, головная боль, тошнота. Доля пациентов с серьезными побочными эффектами также была сопоставима в обеих группах: 10 (11%) пациентов на терапии ПТГ (1–84) и 4 (9%) в группе плацебо [59].

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о перспективах



использования препаратов рекомбинантного человеческого паратгормона в лечении пациентов с хроническим гипопаратиреозом, особенно в случае тяжелых форм заболевания и наличия сочетанной патологии почечной системы. Однако требуются дополнительные исследования на больших выборках и с более продолжительным периодом наблюдения. Интересными представляются работы, посвященные оценке воздействия рекомбинантного ПТГ на прочность и метаболизм костной ткани у данной группы больных.

## Заключение

В основе успешной терапии гипопаратиреоза лежит понимание причин развития заболевания. Первоначальное обследование пациента с гипокальциемией должно обязательно включать подробный сбор анамнеза. Это позволит вовремя

диагностировать аутоиммунные и редкие генетические формы гипопаратиреоза.

Назначение и применение препаратов кальция и витамина D должно быть направлено на поддержание баланса между оптимальной концентрацией кальция в сыворотке крови и нормокальциурией. Часто гиперкальциурия недооценивается специалистами, что в последующем приводит к развитию тяжелой почечной патологии – нефрокальциноза и нефролитиаза. Отсутствие своевременной диагностики гипокальциемической кардиомиопатии сопровождается прогрессирующей сердечной недостаточностью и последующей тяжелой инвалидизацией пациента.

Заместительная терапия препаратами рекомбинантного человеческого ПТГ – перспективное направление, особенно в случае тяжелых, рефрактерных к традиционной терапии форм заболевания. ☺

### Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

## Литература

1. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2008;359(4):391–403. doi: 10.1056/NEJMcп0803050.
2. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, Jüppner H, D'Amour P, Fox J, Rejnmark L, Mosekilde L, Rubin MR, Dempster D, Gafni R, Collins MT, Sliney J, Sanders J. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2317–37. doi: 10.1002/jbmr.483.
3. Мокрышева НГ. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения. Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2011. 253 с.
4. Мирная СС, Пигарова ЕА, Беляева АВ, Мокрышева НГ, Тюльпаков АН, Рожинская ЛЯ. Роль кальций-чувствительного рецептора в поддержании системы кальциевого гомеостаза. Остеопороз и остеопатии. 2010;(3):32–6.
5. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA, Mannstadt MM, Bilezikian JP, Romanischen AF, Thakker RV. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2284–99. doi: 10.1210/jc.2015-3908.
6. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *J Bone Miner Res.* 2013;28(12):2570–6. doi: 10.1002/jbmr.2004.
7. Kakava K, Tournis S, Papadakis G, Karelis I, Stampoulouglou P, Kassi E, Triantafillopoulos I, Villiotou V, Karatzas T. Postsurgical hypoparathyroidism: a systematic review. *In Vivo.* 2016;30(3):171–9.
8. Edefe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg.* 2014;101(4):307–20. doi: 10.1002/bjs.9384.
9. Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjón H, Duenñas JP, Sancho JJ. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg.* 2010;97(11):1687–95. doi: 10.1002/bjs.7219.
10. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med.* 2000;343(25):1863–75. doi: 10.1056/NEJM200012213432508.
11. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Muñoz-Nova JL, Sánchez-Velázquez P, Sitges-Serra A. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. *Gland Surg.* 2015;4(1):82–90. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.04.
12. Grodski S, Serpell J. Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcaemia. *World J Surg.* 2008;32(7):1367–73. doi: 10.1007/s00268-008-9545-5.
13. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, Sitges-Serra A. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Br J Surg.* 2015;102(4):359–67. doi: 10.1002/bjs.9676.
14. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350(20):2068–79. doi: 10.1056/NEJMr030158.
15. Orlova EM, Bukina AM, Kuznetsova ES, Kareva MA, Zakharova EU, Peterkova VA, Dedov II. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 in Russian patients: clinical variants and autoimmune regulator mutations. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(6):449–57. doi: 10.1159/000313585.
16. Li Y, Song YH, Rais N, Connor E, Schatz D, Muir A, Maclaren N. Autoantibodies to the extracellular domain of the calcium sensing receptor in patients with acquired hypoparathyroidism. *J Clin Invest.* 1996;97(4):910–4. doi: 10.1172/JCI118513.
17. Kemp EH, Habibullah M, Kluger N, Ranki A, Sandhu HK, Krohn KJ, Weetman AP. Prevalence and clinical associations of calcium-sensing receptor and NALP5 autoantibodies in Finnish APECED patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):1064–71. doi: 10.1210/jc.2013-3723.
18. Kifor O, Moore FD Jr, Delaney M, Garber J, Hendy GN, Butters R, Gao P, Cantor TL, Kifor I, Brown EM, Wysolmerski J. A syndrome of hypocalciuric hypercalcemia caused by autoantibodies directed at the calcium-sensing receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):60–72. doi: 10.1210/jc.2002-020249.
19. Alimohammadi M, Björklund P, Hallgren A, Pöntynen N, Szinnai G, Shikama N, Keller MP, Ekwall O, Kinkel SA, Husebye ES, Gustafsson J, Rorsman F, Peltonen L, Betterle C, Perheentupa J, Akerström G, Westin G, Scott HS, Hölländer GA, Kämpe O. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and NALP5, a parathyroid autoantigen. *N Engl J Med.* 2008;358(10):1018–28. doi: 10.1056/NEJMoa0706487.
20. Meloni A, Willcox N, Meager A, Atzeni M, Wolff AS, Husebye ES, Furcas M, Rosatelli MC, Cao A, Congia M. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an extensive longitudinal study in Sardinian patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1114–24. doi: 10.1210/jc.2011-2461.
21. Kifor O, McElduff A, LeBoff MS, Moore FD Jr, Butters R, Gao P, Cantor TL, Kifor I, Brown EM.



- Activating antibodies to the calcium-sensing receptor in two patients with autoimmune hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):548–56. doi: 10.1210/jc.2003-031054.
22. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, Hebert SC. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature.* 1993;366(6455): 575–80. doi: 10.1038/366575a0.
23. Thakker RV. Diseases associated with the extracellular calcium-sensing receptor. *Cell Calcium.* 2004;35(3):275–82.
24. Watanabe S, Fukumoto S, Chang H, Takeuchi Y, Hasegawa Y, Okazaki R, Chikatsu N, Fujita T. Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome. *Lancet.* 2002;360(9334):692–4. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09842-2.
25. Vargas-Poussou R, Huang C, Hulin P, Houillier P, Jeunemaitre X, Paillard M, Planelles G, Déchaux M, Miller RT, Antignac C. Functional characterization of a calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with a Bartter-like syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(9):2259–66.
26. Grigorieva IV, Thakker RV. Transcription factors in parathyroid development: lessons from hypoparathyroid disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1237:24–38. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06221.x.
27. Datta R, Waheed A, Shah GN, Sly WS. Signal sequence mutation in autosomal dominant form of hypoparathyroidism induces apoptosis that is corrected by a chemical chaperone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(50):19989–94. doi: 10.1073/pnas.0708725104.
28. Mannstadt M, Kronenberg HM. Parathyroid hormone gene: structure, evolution, and regulation. In: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, Claudio Marcocci C, Silverberg SJ, Potts JT. *The parathyroids: basic and clinical concepts.* 3<sup>rd</sup> edition. Elsevier; 2015. p. 590–3.
29. Goldmuntz E. DiGeorge syndrome: new insights. *Clin Perinatol.* 2005;32(4):963–78, ix–x. doi: 10.1016/j.clp.2005.09.006.
30. Thakker RV. Genetic developments in hypoparathyroidism. *Lancet.* 2001;357(9261): 974–6. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04254-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04254-9).
31. Sanjad SA, Sakati NA, Abu-Osba YK, Kaddoura R, Milner RD. A new syndrome of congenital hypoparathyroidism, severe growth failure, and dysmorphic features. *Arch Dis Child.* 1991;66(2):193–6.
32. Maceluch JA, Niedziela M. The clinical diagnosis and molecular genetics of kearns-sayre syndrome: a complex mitochondrial encephalomyopathy. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006–2007;4(2):117–37.
33. Mantovani G. Clinical review: Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):3020–30. doi: 10.1210/jc.2011-1048.
34. Bastepe M. The GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. *Adv Exp Med Biol.* 2008;626:27–40.
35. Vetter T, Lohse MJ. Magnesium and the parathyroid. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002;11(4):403–10.
36. Paunier L, Radde IC, Kooh SW, Conen PE, Fraser D. Primary hypomagnesemia with secondary hypocalcemia in an infant. *Pediatrics.* 1968;41(2):385–402.
37. Okazaki R, Chikatsu N, Nakatsu M, Takeuchi Y, Ajima M, Miki J, Fujita T, Arai M, Totsuka Y, Tanaka K, Fukumoto S. A novel activating mutation in calcium-sensing receptor gene associated with a family of autosomal dominant hypocalcemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(1): 363–6. doi: 10.1210/jcem.84.1.5385.
38. Потемкин ВВ, ред. Эндокринология: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство; 2013. 776 с.
39. Schaaf M, Payne CA. Effect of diphenylhydantoin and phenobarbital on overt and latent tetany. *N Engl J Med.* 1966;274(22):1228–33. doi: 10.1056/NEJM196606022742203.
40. Ballane GT, Sfeir JG, Dakik HA, Brown EM, El-Hajj Fuleihan G. Use of recombinant human parathyroid hormone in hypocalcemic cardiomyopathy. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(6): 1113–20. doi: 10.1530/EJE-11-1094.
41. Murros J, Luomanmäki K. A case of hypocalcemia, heart failure and exceptional repolarization disturbances. *Acta Med Scand.* 1980;208(1–2):133–6. doi: 10.1111/j.0954-6820.1980.tb01166.x.
42. Rentoukas E, Lazaros G, Sotiriou S, Athanasiou M, Tsiachris D, Deftereos S, Stefanadis C. Extreme but not life-threatening QT interval prolongation? Take a closer look at the neck! *J Electrocardiol.* 2013;46(2):128–30. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2012.10.007.
43. Meena D, Prakash M, Gupta Y, Bhadada SK, Khandelwal N. Carotid, aorta and renal arteries intima-media thickness in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(2):262–6. doi: 10.4103/2230-8210.149320.
44. Cohen GI, Aboufakher R, Bess R, Frank J, Othman M, Doan D, Mesiha N, Rosman HS, Szpunar S. Relationship between carotid disease on ultrasound and coronary disease on CT angiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(11):1160–7. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.06.007.
45. Agarwal P, Prakash M, Singhal M, Bhadada SK, Gupta Y, Khandelwal N. To assess vascular calcification in the patients of hypoparathyroidism using multidetector computed tomography scan. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(6): 785–90. doi: 10.4103/2230-8210.167545.
46. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d2040. doi: 10.1136/bmj.d2040.
47. Srirangarajan S, Satyanarayan A, Ravindra S, Thakur S. Dental manifestation of primary idiopathic hypoparathyroidism. *J Indian Soc Periodontol.* 2014;18(4):524–6. doi: 10.4103/0972-124X.138755.
48. Minisola S, Dionisi S, Pacitti MT, Paglia F, Carnevale V, Scillitani A, Mazzaferro S, De GS, Pepe J, Derasmo E, Romagnoli E. Gender differences in serum markers of bone resorption in healthy subjects and patients with disorders affecting bone. *Osteoporos Int.* 2002;13(2):171–5.
49. Rubin MR, Dempster DW, Zhou H, Shane E, Nickolas T, Sliney J Jr, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2008;23(12):2018–24. doi: 10.1359/jbmr.080803.
50. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, Lauter KB, Vrla MC, Becker CB, Burnett-Bowie SA, Mannstadt M. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4507–14. doi: 10.1210/jc.2012-1808.
51. Stack BC Jr, Bimston DN, Bodenner DL, Brett EM, Dralle H, Orloff LA, Pallota J, Snyder SK, Wong RJ, Randolph GW. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease state clinical review: postoperative hypoparathyroidism – definitions and management. *Endocr Pract.* 2015;21(6):674–85. doi: 10.4158/EP14462.DSC.
52. Chen Q, Kaji H, Lu MF, Nomura R, Sowa H, Yamachi M, Tsukamoto T, Sugimoto T, Chihara K. Effects of an excess and a deficiency of endogenous parathyroid hormone on volumetric bone mineral density and bone geometry determined by peripheral quantitative computed tomography in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4655–8. doi: 10.1210/jc.2003-030470.
53. Dempster D. Bone histomorphometry in hypoparathyroidism. In: Brandi ML, Brown EM, editors. *Hypoparathyroidism.* New York: Springer; 2015. p. 287–96.
54. Rubin MR, Dempster DW, Kohler T, Stauber M, Zhou H, Shane E, Nickolas T, Stein E, Sliney J Jr, Silverberg SJ, Bilezikian JP, Müller R. Three dimensional cancellous bone structure in hypoparathyroidism. *Bone.* 2010;46(1):190–5. doi: 10.1016/j.bone.2009.09.020.
55. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, Dekkers OM; European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):G1–20. doi: 10.1530/EJE-15-0628.



56. Society for Endocrinology. Emergency Endocrine Guidance – Acute hypocalcaemia (for use in adult patients), 2013 [Internet]. Available from: <http://www.gloshospitals.nhs.uk/Diabetes/Diabetes%20Web%20Documents/Emergency%20Guidance%20Acute%20Hypocalcaemia%20in%20Adults.pdf>.

57. Fong J, Khan A. Hypocalcemia: updates in diagnosis and management for primary care. *Can Fam Physician*. 2012;58(2):158–62.

58. Arlt W, Fremerey C, Callies F, Reincke M, Schneider P, Timmermann W, Allolio B. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(2):215–22.

59. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser WD, Lakatos P, Bajnok L, Garceau R, Mosekilde L, Lagast H, Shoback D,

Bilezikian JP. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(4):275–83. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70106-2.

60. Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB Jr. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA*. 1996;276(8):631–6. doi: 10.1001/jama.1996.03540080053029.

61. Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler GB Jr. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(10):3480–6. doi: 10.1210/jcem.83.10.5185.

62. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, Dowdy K, Keil M, Peterson D, Gerber LH, McGarvey C,

Cutler GB Jr. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4214–20. doi: 10.1210/jc.2002-021736.

63. Rubin MR, Sliney J Jr, McMahon DJ, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. *Osteoporos Int*. 2010;21(11):1927–34. doi: 10.1007/s00198-009-1149-x.

64. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1434–41. doi: 10.1056/NEJM200105103441904.

## References

- Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008;359(4):391–403. doi: 10.1056/NEJMc0803050.
- Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, Jüppner H, D'Amour P, Fox J, Rejnmark L, Mosekilde L, Rubin MR, Dempster D, Gafni R, Collins MT, Sliney J, Sanders J. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res*. 2011;26(10):2317–37. doi: 10.1002/jbmr.483.
- Mokrysheva NG. Pervichnyy giperparatireoz. Epidemiologiya, klinika, sovremennye printsipy diagnostiki i lecheniya [Primary hypoparathyroidism. Epidemiology, clinical manifestation, current principles of diagnosis and treatment] [dissertation]. Moscow; 2011. 253 p. (in Russian).
- Mirnyaya SS, Pigarova EA, Belyaeva AV, Mokrysheva NG, Tyul'pakov AN, Rozhinskaya LYa. Rol' kal'tsiy-chuvstvitel'nogo retseptora v podderzhanii sistemy kal'tsievogo gomeostaza [The role of calcium-sensitive receptor in maintenance of calcium homeostasis]. *Osteoporoz i osteopatii* [Osteoporosis and osteopathy]. 2010;(3):32–6 (in Russian).
- Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA, Mannstadt MM, Bilezikian JP, Romanischen AF, Thakker RV. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2284–99. doi: 10.1210/jc.2015-3908.
- Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *J Bone Miner Res*. 2013;28(12):2570–6. doi: 10.1002/jbmr.2004.
- Kakava K, Tournis S, Papadakis G, Karelis I, Stampoglou P, Kassi E, Triantafyllopoulos I, Villiotou V, Karatzas T. Postsurgical hypoparathyroidism: a systematic review. *In Vivo*. 2016;30(3):171–9.
- Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg*. 2014;101(4):307–20. doi: 10.1002/bjs.9384.
- Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjón H, Dueñas JP, Sancho JJ. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg*. 2010;97(11):1687–95. doi: 10.1002/bjs.7219.
- Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med*. 2000;343(25):1863–75. doi: 10.1056/NEJM200012213432508.
- Lorente-Poch L, Sancho JJ, Muñoz-Nova JL, Sánchez-Velázquez P, Sitges-Serra A. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. *Gland Surg*. 2015;4(1):82–90. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.04.
- Grodski S, Serpell J. Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcaemia. *World J Surg*. 2008;32(7):1367–73. doi: 10.1007/s00268-008-9545-5.
- Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, Sitges-Serra A. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Br J Surg*. 2015;102(4):359–67. doi: 10.1002/bjs.9676.
- Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(20):2068–79. doi: 10.1056/NEJMra030158.
- Orlova EM, Bukina AM, Kuznetsova ES, Kareva MA, Zakharova EU, Peterkova VA, Devov II. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 in Russian patients: clinical variants and autoimmune regulator mutations. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(6):449–57. doi: 10.1159/000313585.
- Li Y, Song YH, Rais N, Connor E, Schatz D, Muir A, Maclaren N. Autoantibodies to the extracellular domain of the calcium sensing receptor in patients with acquired hypoparathyroidism. *J Clin Invest*. 1996;97(4):910–4. doi: 10.1172/JCI118513.
- Kemp EH, Habibullah M, Kluger N, Ranki A, Sandhu HK, Krohn KJ, Weetman AP. Prevalence and clinical associations of calcium-sensing receptor and NALP5 autoantibodies in Finnish APECED patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):1064–71. doi: 10.1210/jc.2013-3723.
- Kifor O, Moore FD Jr, Delaney M, Garber J, Hendy GN, Butters R, Gao P, Cantor TL, Kifor I, Brown EM, Wysolmerski J. A syndrome of hypocalcemic hypercalcemia caused by autoantibodies directed at the calcium-sensing receptor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(1):60–72. doi: 10.1210/jc.2002-020249.
- Alimohammadi M, Björklund P, Hallgren A, Pöntynen N, Szinnai G, Shikama N, Keller MP, Ekwall O, Kinkel SA, Husebye ES, Gustafsson J, Rorsman F, Peltonen L, Betterle C, Perheentupa J, Akerström G, Westin G, Scott HS, Hölländer GA, Kämpe O. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and NALP5, a parathyroid autoantigen. *N Engl J Med*. 2008;358(10):1018–28. doi: 10.1056/NEJMoa0706487.
- Meloni A, Willcox N, Meager A, Atzeni M, Wolff AS, Husebye ES, Furcas M, Rosatelli MC, Cao A, Congia M. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an extensive longitudinal study in Sardinian patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1114–24. doi: 10.1210/jc.2011-2461.
- Kifor O, McElduff A, LeBoff MS, Moore FD Jr, Butters R, Gao P, Cantor TL, Kifor I, Brown EM.



- Activating antibodies to the calcium-sensing receptor in two patients with autoimmune hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):548–56. doi: 10.1210/jc.2003-031054.
22. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, Hebert SC. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature.* 1993;366(6455): 575–80. doi: 10.1038/366575a0.
  23. Thakker RV. Diseases associated with the extracellular calcium-sensing receptor. *Cell Calcium.* 2004;35(3):275–82.
  24. Watanabe S, Fukumoto S, Chang H, Takeuchi Y, Hasegawa Y, Okazaki R, Chikatsu N, Fujita T. Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome. *Lancet.* 2002;360(9334):692–4. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09842-2.
  25. Vargas-Poussou R, Huang C, Hulin P, Houillier P, Jeunemaitre X, Paillard M, Planelles G, Déchaux M, Miller RT, Antignac C. Functional characterization of a calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with a Bartter-like syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(9):2259–66.
  26. Grigorieva IV, Thakker RV. Transcription factors in parathyroid development: lessons from hypoparathyroid disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1237:24–38. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06221.x.
  27. Datta R, Waheed A, Shah GN, Sly WS. Signal sequence mutation in autosomal dominant form of hypoparathyroidism induces apoptosis that is corrected by a chemical chaperone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(50):19989–94. doi: 10.1073/pnas.0708725104.
  28. Mannstadt M, Kronenberg HM. Parathyroid hormone gene: structure, evolution, and regulation. In: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, Claudio Marcocci C, Silverberg SJ, Potts JT. *The parathyroids: basic and clinical concepts.* 3<sup>rd</sup> edition. Elsevier; 2015. p. 590–3.
  29. Goldmuntz E. DiGeorge syndrome: new insights. *Clin Perinatol.* 2005;32(4):963–78, ix–x. doi: 10.1016/j.clp.2005.09.006.
  30. Thakker RV. Genetic developments in hypoparathyroidism. *Lancet.* 2001;357(9261): 974–6. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04254-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04254-9).
  31. Sanjad SA, Sakati NA, Abu-Osba YK, Kaddoura R, Milner RD. A new syndrome of congenital hypoparathyroidism, severe growth failure, and dysmorphic features. *Arch Dis Child.* 1991;66(2):193–6.
  32. Maceluch JA, Niedziela M. The clinical diagnosis and molecular genetics of kearns-sayre syndrome: a complex mitochondrial encephalomyopathy. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006–2007;4(2):117–37.
  33. Mantovani G. Clinical review: Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):3020–30. doi: 10.1210/jc.2011-1048.
  34. Bastepe M. The GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. *Adv Exp Med Biol.* 2008;626:27–40.
  35. Vetter T, Lohse MJ. Magnesium and the parathyroid. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002;11(4):403–10.
  36. Paunier L, Radde IC, Kooh SW, Conen PE, Fraser D. Primary hypomagnesemia with secondary hypocalcemia in an infant. *Pediatrics.* 1968;41(2):385–402.
  37. Okazaki R, Chikatsu N, Nakatsu M, Takeuchi Y, Ajima M, Miki J, Fujita T, Arai M, Totsuka Y, Tanaka K, Fukumoto S. A novel activating mutation in calcium-sensing receptor gene associated with a family of autosomal dominant hypocalcemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(1): 363–6. doi: 10.1210/jcem.84.1.5385.
  38. Potemkin VV, editor. *Endokrinologiya: rukovodstvo dlya vrachey [Endocrinology: a manual for physicians].* Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2013. 776 p. (in Russian).
  39. Schaaf M, Payne CA. Effect of diphenylhydantoin and phenobarbital on overt and latent tetany. *N Engl J Med.* 1966;274(22):1228–33. doi: 10.1056/NEJM196606022742203.
  40. Ballane GT, Sfeir JG, Dakik HA, Brown EM, El-Hajj Fuleihan G. Use of recombinant human parathyroid hormone in hypocalcemic cardiomyopathy. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(6): 1113–20. doi: 10.1530/EJE-11-1094.
  41. Murros J, Luomanmäki K. A case of hypocalcemia, heart failure and exceptional repolarization disturbances. *Acta Med Scand.* 1980;208(1–2):133–6. doi: 10.1111/j.0954-6820.1980.tb01166.x.
  42. Rentoukas E, Lazaros G, Sotiriou S, Athanasios M, Tsiachris D, Deftereos S, Stefanadis C. Extreme but not life-threatening QT interval prolongation? Take a closer look at the neck! *J Electrocardiol.* 2013;46(2):128–30. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2012.10.007.
  43. Meena D, Prakash M, Gupta Y, Bhadada SK, Khandelwal N. Carotid, aorta and renal arteries intima-media thickness in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(2):262–6. doi: 10.4103/2230-8210.149320.
  44. Cohen GI, Aboufakher R, Bess R, Frank J, Othman M, Doan D, Meshi N, Rosman HS, Szpunar S. Relationship between carotid disease on ultrasound and coronary disease on CT angiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(11):1160–7. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.06.007.
  45. Agarwal P, Prakash M, Singhal M, Bhadada SK, Gupta Y, Khandelwal N. To assess vascular calcification in the patients of hypoparathyroidism using multidetector computed tomography scan. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(6): 785–90. doi: 10.4103/2230-8210.167545.
  46. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d2040. doi: 10.1136/bmj.d2040.
  47. Srirangarajan S, Satyanarayan A, Ravindra S, Thakur S. Dental manifestation of primary idiopathic hypoparathyroidism. *J Indian Soc Periodontol.* 2014;18(4):524–6. doi: 10.4103/0972-124X.138755.
  48. Minisola S, Dionisi S, Pacitti MT, Paglia F, Carnevale V, Scillitani A, Mazzaferro S, De GS, Pepe J, Derasmo E, Romagnoli E. Gender differences in serum markers of bone resorption in healthy subjects and patients with disorders affecting bone. *Osteoporos Int.* 2002;13(2):171–5.
  49. Rubin MR, Dempster DW, Zhou H, Shane E, Nickolas T, Sliney J Jr, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2008;23(12):2018–24. doi: 10.1359/jbmr.080803.
  50. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, Lauter KB, Vrla MC, Becker CB, Burnett-Bowie SA, Mannstadt M. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4507–14. doi: 10.1210/jc.2012-1808.
  51. Stack BC Jr, Bimston DN, Bodenner DL, Brett EM, Dralle H, Orloff LA, Pallota J, Snyder SK, Wong RJ, Randolph GW. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease state clinical review: postoperative hypoparathyroidism – definitions and management. *Endocr Pract.* 2015;21(6):674–85. doi: 10.4158/EP14462.DSC.
  52. Chen Q, Kaji H, lu MF, Nomura R, Sowa H, Yamachi M, Tsukamoto T, Sugimoto T, Chihara K. Effects of an excess and a deficiency of endogenous parathyroid hormone on volumetric bone mineral density and bone geometry determined by peripheral quantitative computed tomography in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4655–8. doi: 10.1210/jc.2003-030470.
  53. Dempster D. *Bone histomorphometry in hypoparathyroidism.* In: Brandt ML, Brown EM, editors. *Hypoparathyroidism.* New York: Springer; 2015. p. 287–96.
  54. Rubin MR, Dempster DW, Kohler T, Stauber M, Zhou H, Shane E, Nickolas T, Stein E, Sliney J Jr, Silverberg SJ, Bilezikian JP, Müller R. Three dimensional cancellous bone structure in hypoparathyroidism. *Bone.* 2010;46(1):190–5. doi: 10.1016/j.bone.2009.09.020.
  55. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, Dekkers OM; European Society of Endocrinology. *European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults.* *Eur J Endocri-*



56. Society for Endocrinology. Emergency Endocrine Guidance – Acute hypocalcaemia (for use in adult patients), 2013 [Internet]. Available from: <http://www.gloshospitals.nhs.uk/Diabetes/Diabetes%20Web%20Documents/Emergency%20Guidance%20Acute%20Hypocalcaemia%20in%20Adults.pdf>.
57. Fong J, Khan A. Hypocalcemia: updates in diagnosis and management for primary care. *Can Fam Physician*. 2012;58(2):158–62.
58. Arlt W, Fremerey C, Callies F, Reincke M, Schneider P, Timmermann W, Alolio B. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(2):215–22.
59. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser WD, Lakatos P, Bajnok L, Garceau R, Mosekilde L, Lagast H, Shoback D, Bilezikian JP. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(4):275–83. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70106-2.
60. Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB Jr. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA*. 1996;276(8):631–6. doi:10.1001/jama.1996.03540080053029.
61. Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler GB Jr. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(10):3480–6. doi: 10.1210/jcem.83.10.5185.
62. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, Dowdy K, Keil M, Peterson D, Gerber LH, McGarvey C, Cutler GB Jr. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4214–20. doi: 10.1210/jc.2002-021736.
63. Rubin MR, Sliney J Jr, McMahon DJ, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. *Osteoporos Int*. 2010;21(11):1927–34. doi: 10.1007/s00198-009-1149-x.
64. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksson EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1434–41. doi: 10.1056/NEJM200105103441904.

## Hypoparathyroidism: etiology, clinical manifestation, current diagnostics and treatment

Mokrysheva N.G.<sup>1</sup> • Eremkina A.K.<sup>1</sup> • Kovaleva E.V.<sup>1</sup>

Parathyroid hormone (PTH) is the main regulator of calcium and phosphorus metabolism. PTH deficiency or tissue resistance to its effects results in hypoparathyroidism characterized by low serum calcium and elevated serum phosphate levels. The most common is post-operative hypoparathyroidism caused by an inadvertent damage or removal of the parathyroid glands, deterioration of blood supply to the neck region, most often during thyroid surgery. The second common form of the disease is the autoimmune one related with immune destruction of parathyroid cells. Less frequent causes of hypoparathyroidism include a variety of genetic syndromes, mitochondrial genome defects, and hypomagnesemia. The main signs and symptoms of hypoparathyroidism are related to hypocalcaemia and hyperphosphatemia and result in increased neuromuscular irritability and general autonomic reactivity, with finger and toe tingling, muscle cramps, tonic seizures, laryngo- and bronchospasm, and neurosis. These symptoms are closely associated with serum calcium levels; their severity depends on the degree of hypocalcaemia. Laboratory parameters confirming the diagnosis of hypoparathyroidism are hypocalcaemia, hyperphosphatemia, and reduced serum PTH. Treatment

of hypoparathyroidism involves management of hypocalcaemic crisis and maintenance therapy. Acute hypocalcaemia, a potentially life-threatening condition, is treated as an emergency with intravenous calcium combined with oral calcium and active vitamin D. Standard chronic treatment for hypoparathyroidism is based on oral calcium and active metabolites of vitamin D / vitamin D analogs and is aimed at the balance between optimal low-normal serum calcium concentrations and normocalciuria. Worsening hypercalciuria is often underestimated by specialists, although it can cause severe renal problems, such as nephrocalcinosis and nephrolithiasis. Hypoparathyroidism is one of the few endocrine deficiencies for which replacement treatment with recombinant PTH is not widely used. Replacement therapy with recombinant human PTH is a promising area, especially in severe clinical cases, refractory to conventional treatment.

**Key words:** hypoparathyroidism, pseudohypoparathyroidism, parathyroid hormone (PTH), hypocalcaemia, hyperphosphatemia, recombinant human PTH 1-84

**Mokrysheva Natalia G.** – MD, PhD, Head of Parathyroid Glands Pathology Centre<sup>1</sup>

**Eremkina Anna K.** – MD, PhD, Research Fellow, Parathyroid Glands Pathology Centre<sup>1</sup>

✉ 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 500 00 63. E-mail: parathyroid.enc@gmail.com

**Kovaleva Elena V.** – Resident<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Center; 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation



# Апноэ сна при эндокринной патологии

Мисникова И.В.<sup>1</sup>

**Мисникова Инна Владимировна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., отделение терапевтической эндокринологии; профессор кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 688 95 93.  
E-mail: inna-misnikova@mail.ru

В последние годы установлена связь между апноэ сна и некоторыми эндокринными заболеваниями. Секретция многих гормонов существенно изменяется после засыпания по сравнению с периодом бодрствования. При эндокринопатиях изменения в секреции ряда гормонов и следующие за ними патологические процессы могут способствовать развитию апноэ сна. Фрагментация сна и прерывистая гипоксия, возникающие при синдроме обструктивного апноэ сна, ведут к уменьшению чувствительности к инсулину, что способствует развитию сахарного диабета 2-го типа. Распространенность апноэ сна повышается при акромегалии. Это может оказывать влияние на риск сердечно-легочных осложнений у таких пациентов.

Обнаружены ассоциации между апноэ сна и терапией тестостероном у мужчин, а также периодом менопаузы у женщин. Апноэ сна при гипотиреозе чаще всего обусловлено развитием самого гипотиреоза и поэтому может иметь обратное развитие при назначении заместительной терапии тиреоидными гормонами. Своевременное выявление и лечение апноэ сна у пациентов с эндокринной патологией может улучшить прогноз выживаемости и качество жизни.

**Ключевые слова:** эндокринные заболевания, апноэ сна, осложнения

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-493-500

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

**С**егодня проблема нарушения дыхания во сне, или апноэ сна, все больше привлекает внимание исследователей и врачей. Апноэ сна называют повторяющиеся паузы в дыхании (длительностью 10 секунд и более) во время сна. В результате эпизодов апноэ насыщение артериальной крови кислородом снижается, в то время как напряжение крови диоксидом углерода повышается. Диагноз и степень тяжести апноэ сна определяют по индексу апноэ/гипопноэ (ИАГ), который рассчитывается исходя из количества эпизодов (событий) апноэ/гипопноэ за час. Диагноз апноэ сна может быть установлен

при ИАГ, равном 5 соб/час и более. Легкая степень апноэ сна диагностируется при ИАГ более 5, но менее 15 соб/час, среднетяжелая – при ИАГ более 15, но менее 30 соб/час, тяжелая – при ИАГ 30 соб/час и более. Апноэ сна нарушает физиологическую архитектуру сна: увеличивается продолжительность поверхностного сна, снижается продолжительность глубокого (медленноволнового) и быстрого (rapid eye movement – REM) сна.

Паузы в дыхании могут возникать вследствие коллапса глоточного отдела дыхательных путей, это нарушение носит название «синдром обструктивного апноэ сна» (СОАС). Основной



причиной СОАС выступает снижение тонуса гладкой мускулатуры верхних дыхательных путей и повышение сопротивления потоку воздуха. Нарушения дыхания во сне могут быть вызваны изменениями в механизмах центральной регуляции дыхания, обусловленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы или головного мозга. В этом случае возникает центральное апноэ сна. Распространенность апноэ сна достаточно велика. По данным Висконсинского когортного исследования в возрастной группе от 30 до 60 лет, она составляет 24% у мужчин и 9% у женщин. Примечательно, что среднетяжелая и тяжелая форма апноэ сна (ИАГ >5 соб/час) выявлена у 4% женщин и 9% мужчин [1], при этом гораздо чаще возникает СОАС.

В последние годы была установлена связь между апноэ сна и целым рядом эндокринных заболеваний. Секреция многих гормонов существенно изменяется после засыпания по сравнению с периодом бодрствования. Еще в 1983 г. E.D. Weitzman и соавт. обнаружили, что глубокая фаза сна (медленноволновой сон) оказывает ингибирующее воздействие на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось [2]. Часто возникающие пробуждения ассоциированы с активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и повышением секреции кортизола. Секреция гормона роста в норме подчинена циркадным ритмам: в период сна она примерно втрое превышает таковую во время бодрствования и особенно выражена в фазу глубокого сна [3]. Под влиянием циркадных ритмов изменяется уровень тестостерона плазмы: он выше при пробуждении и уменьшается до минимального перед сном. С наступлением сна уровень тестостерона плазмы начинает постепенно увеличиваться, достигая пиковых концентраций в первый эпизод REM-сна. Чем позже наступает REM-сон, тем медленнее увеличивается уровень тестостерона.

Оказалось, что изменение в секреции ряда гормонов ассоциировано с нарушениями дыхания во сне, а апноэ сна, со своей стороны, существенно влияет на гормональный профиль пациента. Цель настоящего обзора – представить данные исследований, посвященных связи нарушений сна, в первую очередь апноэ сна, с различными эндокринными патологиями.

### **Сахарный диабет 2-го типа**

Распространенность апноэ сна при сахарном диабете (СД) 2-го типа очень высока и достигает 70% [4]. Взаимосвязь между СД 2-го типа и нарушением дыхания во сне была хорошо изучена

в клинических исследованиях. Установлено, что риск апноэ сна повышен не только у больных с длительным анамнезом СД по сравнению с людьми с нормогликемией, но и у пациентов со скрыто протекающим СД 2-го типа (выявленным во время скрининга) – в 2,8 раза, у людей с нарушением толерантности к глюкозе – в 1,9 раза и с нарушением метаболизма глюкозы натошак – в 1,6 раза [5].

СОАС является независимым фактором риска развития СД 2-го типа. Фрагментация сна и прерывистая гипоксия, возникающие при СОАС, способствуют уменьшению чувствительности к инсулину. Гипоксия адипоцитов ассоциирована с увеличением инфильтрации жировой ткани макрофагами и другими клетками иммунной системы, некрозом клетки, стрессом эндоплазматического ретикулома, а также развитием или увеличением лептинорезистентности [6]. Одновременно идет усиление процессов липолиза и повышение концентрации свободных жирных кислот в крови. В результате возникает инсулинорезистентность мышечной и других тканей.

В эксперименте 5-часовое воздействие острой интермиттирующей гипоксии у здоровых добровольцев (периодическая подача смеси с пониженным содержанием кислорода) во время бодрствования было ассоциировано с уменьшением чувствительности к инсулину и повышением активности симпатической нервной системы [7]. При этом не происходило компенсаторного увеличения секреции инсулина. В другом эксперименте у здоровых добровольцев посредством акустических и электрических стимулов вызывалась фрагментация сна. Наутро это приводило к снижению чувствительности к инсулину на 25,2% и повышению секреции кортизола на 12% [8].

Прерывистая гипоксия и сокращение времени глубокого сна могут привести к избыточной активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и повышению уровня кортизола крови [9]. Так, у пациентов с СОАС без выраженного ожирения 24-часовой уровень кортизола был достоверно выше по сравнению с людьми без СОАС [10]. Это, в свою очередь, может ухудшить показатели углеводного обмена.

Симпатическая нервная система играет важнейшую роль в регуляции углеводного и жирового обменов. Усиление симпатической активации при СОАС обусловлено эпизодами ночной гипоксемии, а также пробуждениями после эпизодов апноэ. У пациентов с СОАС увеличение симпатической активности наблюдается не только в период сна, но и бодрствования [11].



Большинство больных СД 2-го типа имеют избыточную массу тела или ожирение. Риск СОАС у людей с ожирением повышен в 12–30 раз [12], а индекс массы тела является более значимым предиктором СОАС, чем возраст и мужской пол. Это во многом объясняет высокую распространенность СОАС при СД 2-го типа.

У пациентов с СД 2-го типа и высоким риском СОАС риск не достичь целевого уровня гликемического контроля на 84% выше, чем у больных СД 2-го типа, но без высокого риска СОАС [13], что свидетельствует о необходимости своевременной диагностики и лечения апноэ сна у пациентов с диабетом. Последствия апноэ сна и микро-макрососудистых осложнений СД очень схожи: прогрессирование эндотелиальной дисфункции, усиление окислительного стресса, системное воспаление, развитие неалкогольного стеатогепатоза. Ряд исследований, опубликованных в последние годы, посвящены влиянию СОАС на развитие и течение диабетической ретинопатии. Данные метаанализа, проведенного W.B. Leong и соавт. [14], подтвердили, что СОАС повышает риск развития диабетической макулопатии. Кроме того, у пациентов с СОАС снижение минимальных уровней ночной сатурации ассоциировано с диабетической ретинопатией [14]. Возможно, риск развития диабетической ретинопатии возрастает не столько из-за количества эпизодов апноэ сна, сколько из-за выраженной интермиттирующей гипоксемии. В свою очередь поздние осложнения диабета, в частности автономная нейропатия, могут способствовать развитию апноэ сна.

## Акромегалия

Нарушение дыхания во сне часто возникает у больных акромегалией. Развитие акромегалии обусловлено избыточной продукцией соматотропного гормона (СТГ), наиболее часто вследствие опухоли гипофиза. К основным клиническим проявлениям акромегалии относят укрупнение (огрубение) черт лица, увеличение размеров кистей и стоп, головную боль, мышечную слабость. Из-за роста клеточной массы происходит нарушение в функционировании внутренних органов. Многие авторы отмечают наличие избыточной дневной сонливости у пациентов с акромегалией. Сегодня это обычно связывают с наличием у них апноэ сна, тем не менее не исключен и другой – нереспираторный – генез, заключающийся в прямом влиянии СТГ на увеличение продолжительности сна.

Проведено много исследований, доказывающих высокую распространенность апноэ сна при

акромегалии (50–87%) [15]. Патогенез нарушений дыхания во сне при акромегалии сложен и еще недостаточно изучен. Неконтролируемое высвобождение СТГ после закрытия эпифизарных зон роста приводит к асимметричному росту органов и тканей, в частности, отеку и гипертрофии слизистой оболочки верхних дыхательных путей, росту хрящей глотки и гортани, развитию носовых полипов и макроглоссии, что может способствовать возникновению СОАС вследствие сужения просвета верхних дыхательных путей. При этом у некоторых пациентов с акромегалией выявляется центральное апноэ сна. По всей видимости, это сопряжено с целым рядом патологических процессов, ведущих к нарушениям в центральной регуляции дыхания. Установлено наличие прямой корреляции между гиперсекрецией гормона роста и центральным апноэ сна. При этом уровни СТГ и инсулиноподобного фактора роста 1 у больных акромегалией с центральным апноэ сна были выше по сравнению с больными акромегалией с СОАС. Выдвинуто предположение, что гиперпродукция гормона роста может влиять на регуляцию дыхательного центра напрямую или опосредованно через нарушения в метаболизме. Наряду с гиперсекрецией СТГ у части пациентов с акромегалией апноэ сна может быть вызвано другими причинами (старение, изменение гормонального фона и пр.), так как распространенность СОАС в популяции достаточно велика.

Смертность от респираторных и кардиальных нарушений у больных с акромегалией значительно превышает популяционную. Сердечно-сосудистые осложнения при акромегалии включают концентрическую бивентрикулярную гипертрофию и кардиомиопатию, артериальную гипертензию, порок сердца, аритмии. При этом развитие нарушения обмена веществ (сахарный диабет, дислипидемия) дополнительно увеличивает риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий. Апноэ сна может способствовать прогрессированию сердечно-сосудистой дисфункции у больных акромегалией [16]. У пациентов как с акромегалией, так и с апноэ сна гораздо чаще по сравнению с популяцией встречается артериальная гипертензия. При СОАС повышение артериального давления обусловлено выбросом адреналина и развитием эндотелиальной дисфункции на фоне гипоксемии. При акромегалии в результате гиперсекреции СТГ происходит задержка натрия и воды и повышение сосудистого тонуса.

Лечение акромегалии аналогами соматостатина ассоциировано со снижением степени



тяжести апноэ сна [17]. Вместе с тем в некоторых исследованиях не было отмечено изменений в тяжести апноэ сна у пациентов с акромегалией после операций на гипофизе [18]. В литературе практически отсутствуют данные проспективных исследований о течении СОАС и центрального апноэ сна у пациентов после лечения акромегалии.

У пациентов с акромегалией проведение терапии апноэ сна постоянным положительным давлением в дыхательных путях (continuous positive airway pressure – CPAP) может способствовать повышению чувствительности к инсулину, что подтверждает связь апноэ сна с нарушениями углеводного обмена [19].

### Дефицит гормона роста

Опубликованы единичные работы, посвященные распространенности апноэ сна при дефиците СТГ. При обследовании 19 пациентов с СТГ-недостаточностью апноэ сна было выявлено у 12 (в 63% случаев) [20]. Влияние СТГ-недостаточности на риск апноэ сна в настоящее время не изучено.

Вместе с тем у людей с апноэ сна отмечено относительное снижение секреции СТГ [21], так как гормон роста секретируется ночью преимущественно в фазу медленноволнового сна, продолжительность которой значительно сокращена у больных с апноэ сна. Гормон роста оказывает большое влияние на метаболизм углеводов, жиров и белков, поэтому снижение его секреции может в определенной степени объяснить метаболические нарушения при апноэ сна. CPAP-терапия у больных апноэ сна увеличивает общую и пульсовую секрецию гормона роста, а также секрецию инсулиноподобного фактора роста 1 [22].

### Терапия тестостероном и дефицит тестостерона

Ряд исследований указывают на взаимосвязь между апноэ сна и терапией тестостероном [23]. С.М. Ноуос и соавт. провели рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах, чтобы оценить влияние терапии тестостероном на сон у 67 тучных больных с тяжелой формой СОАС. На 6–7-й неделях терапии тестостероном было отмечено ухудшение со стороны ключевого маркера ночной гипоксемии – общего времени сна со снижением насыщения крови кислородом менее 90% и увеличением среднего ИАГ. При этом уже к 18-й неделе таких изменений не отмечалось [24]. Иными словами, ухудшение течения апноэ

сна на фоне терапии тестостероном носит обратимый характер.

Вместе с тем у мужчин с апноэ сна часто является снижение уровня тестостерона независимо от возраста, степени ожирения, наличия гипоксемии и гиперкапнии. Фрагментация сна, возникающая вследствие СОАС, предотвращает увеличение уровня тестостерона плазмы. Имеются убедительные доказательства, что снижение уровня тестостерона при СОАС ассоциировано с ожирением [25].

Уровень тестостерона также влияет на структуру сна. У людей с нелеченым гипогонадизмом отмечено снижение процента глубокого (медленного) сна по сравнению с пациентами, получающими заместительную терапию тестостероном. В свою очередь депривация сна или его фрагментация уменьшают уровень тестостерона, поскольку фрагментация сна – следствие апноэ. Но развитию апноэ сна могут способствовать и андрогены, поэтому, вероятно, снижение уровня андрогенов при апноэ сна является частью адаптационного механизма для уменьшения выраженности нарушений дыхания во сне.

По некоторым данным, CPAP-терапия улучшает эректильную функцию у больных СОАС. Однако некоторые исследователи это опровергают. Так, P. Celes и соавт. показали, что через 1 и 6 месяцев CPAP-терапии у 67 пациентов с тяжелой формой СОАС не было отмечено изменений в секреции тестостерона [26].

### Менопауза

У женщин наступление менопаузы ассоциировано с инсомнией, вызываемой целым рядом причин: «приливами», нарушением настроения, нарушением дыхания во сне. В нескольких исследованиях показано повышение распространенности апноэ сна у женщин в постменопаузе, что, предположительно, связано со снижением эстрадиола [27]. В эксперименте было доказано, что введение тестостерона женщинам приводит к дыхательной нестабильности во время сна [28]. Кроме того, после наступления менопаузы снижается секреция прогестерона. Выявлена ассоциативная связь между снижением уровня прогестерона и расслаблением мышц глотки. Однако нет доказательств, свидетельствующих о терапевтическом эффекте прогестерона при апноэ сна. Следует отметить, что мощным фактором, повышающим риск апноэ сна, является ожирение, которое чаще развивается у женщин в постменопаузе [29], а также у женщин с гиперандрогенией и отсутствием овуляций.



## Пролактинома

Распространенность СОАС у пациентов с пролактиномами коррелирует с индексом массы тела, окружностью талии и объемом висцерального жира, но не с уровнем пролактина, и не изменяется после лечения пролактиномы [30]. Пациенты с пролактиномами отмечали хорошее качество сна, что связано с увеличением продолжительности глубокого (медленного) сна при повышенной секреции пролактина [31]. Напротив, апноэ сна ассоциировано с уменьшением частоты пульсовой секреции пролактина.

## Гипотиреоз

Избыточная сонливость – хорошо известный симптом гипотиреоза. Ее причиной может быть как апноэ сна, так и центральный эффект. Апноэ сна встречается у пациентов с гипотиреозом в 30% случаев [32].

Механизм развития апноэ сна при гипотиреозе не ясен. Предполагается, что к обструкции верхних дыхательных путей может привести микседематозный отек, обусловленный отложением мукополисахаридов и экстравазацией белков в тканях языка и глотки. Сочетание гипотиреоза и СОАС ассоциировано с большей частотой и тяжестью легочной гипертензии [33].

По данным ряда авторов, апноэ сна при гипотиреозе чаще всего обусловлено самим гипотиреозом и поэтому может иметь обратное развитие при назначении заместительной терапии тиреоидными гормонами. Тем не менее у больных с СОАС достижение эутиреоза на фоне терапии тироксином часто не ведет к исчезновению дыхательных расстройств, и таким больным требуется назначение CPAP-терапии [34].

Гипотиреоз достаточно редко выявляется у пациентов с СОАС (4,7%) [35]. В популяции распространенность гипотиреоза несколько выше и достигает 10–12%, при этом данный показатель выше среди женщин [36]. СОАС, напротив, чаще выявляется у мужчин. Возможно, эти гендерные различия объясняют относительно низкую распространенность гипотиреоза среди пациентов с СОАС. Именно поэтому обязательный скрининг на гипотиреоз у пациентов с апноэ сна нецелесообразен.

Не было обнаружено существенной разницы в уровне тиреотропного гормона, трийодтиронина, свободного тироксина в зависимости от степени тяжести апноэ сна [37].

## Гиперкортицизм

Риск апноэ сна повышен у пациентов с гиперкортицизмом. В исследовании J.E. Shipley и соавт. с участием 22 пациентов с гиперкортицизмом в 32% наблюдений диагностировано апноэ сна, при этом у 18% апноэ сна было среднетяжелой и тяжелой степени (ИАГ > 17,5 соб/час) [38]. Вместе с тем у пациентов с гиперкортицизмом с апноэ сна и без него не было существенных различий по степени ожирения или особенностям строения черепа. У пациентов с гиперкортицизмом без апноэ сна отмечено уменьшение продолжительности сна, сокращение латенции к REM-фазе сна. В литературе нет данных о повышении риска апноэ сна при тиреотоксикозе и надпочечниковой недостаточности.

## Заключение

Апноэ сна ассоциировано с целым рядом эндокринных заболеваний. Его распространенность особенно велика среди пациентов с СД 2-го типа и акромегалией. Чаще, чем в среднем в популяции, апноэ сна встречается при гипотиреозе и гиперкортицизме. Частота апноэ сна увеличивается у женщин в постменопаузальном периоде и у мужчин в первые месяцы после начала терапии тестостероном. Сочетание апноэ сна с эндокринопатиями увеличивает риск развития сердечно-сосудистых и респираторных осложнений, а следовательно, снижает продолжительность жизни пациентов. Проведение проспективных исследований по оценке эффективности лечения апноэ сна у пациентов с эндокринопатиями позволит оптимизировать подходы к терапии, а значит – улучшить прогноз выживаемости и качество жизни таких больных. Необходима разработка алгоритмов выявления и лечения нарушений дыхания во сне у пациентов с СД, акромегалией, гипотиреозом, гиперкортицизмом, а также у женщин в менопаузе и у мужчин, получающих терапию тестостероном. ☺

## Литература

1. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 Pt 1):608–13. doi: 10.1164/ajrccm.163.3.9911064.
2. Weitzman ED, Zimmerman JC, Czeisler CA, Ronda J. Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56(2):352–8. doi: 10.1210/jcem-56-2-352.
3. Ковальзон ВМ. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствования».



- ние – сон». 3-е изд. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2014. 239 с.
- Einhorn D, Stewart DA, Erman MK, Gordon N, Philis-Tsimikas A, Casal E. Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2007;13(4):355–62. doi: 10.4158/EP.13.4.355.
  - Древаль АВ, Мисникова ИВ, Губкина ВА, Агальцов МВ, Федорова СИ. Оценка распространенности нарушений дыхания во сне у лиц с различными нарушениями углеводного обмена. *Сахарный диабет*. 2013;(1): 71–7.
  - Яковлев АВ, Маянская СД, Вергазова АН, Плуталова ЛП, Мазина ПБ, Маянская НН, Яковлева НФ. Маркеры дисфункции жировой ткани у пациентов с ожирением и синдромом обструктивного апноэ сна. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(2):134–7.
  - Louis M, Punjabi NM. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *J Appl Physiol* (1985). 2009;106(5):1538–44. doi: 10.1152/jappphysiol.91523.2008.
  - Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest*. 2010;137(1):95–101. doi: 10.1378/chest.09-0791.
  - Chrousos G, Vgontzas AN, Kritikou I. HPA axis and sleep [updated 2016 Jan 18]. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279071/>.
  - Kritikou I, Basta M, Vgontzas AN, Pejovic S, Fernandez-Mendoza J, Liao D, Bixler EO, Gaines J, Chrousos GP. Sleep apnoea and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in men and women: effects of continuous positive airway pressure. *Eur Respir J*. 2016;47(2):531–40. doi: 10.1183/13993003.00319-2015.
  - Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand*. 2003;177(3):385–90. doi: 10.1046/j.1365-201X.2003.01091.x.
  - Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(4):1592–9. doi: 10.1152/jappphysiol.00587.2005.
  - Keskin A, Ünalacak M, Bilge U, Yildiz P, Güler S, Selçuk EB, Bilgin M. Effects of Sleep Disorders on Hemoglobin A1c Levels in Type 2 Diabetic Patients. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(24):3292–7. doi: 10.4103/0366-6999.171415.
  - Leong WB, Jadhakhan F, Taheri S, Chen YF, Adab P, Thomas GN. Effect of obstructive sleep apnoea on diabetic retinopathy and maculopathy: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2016;33(2):158–68. doi: 10.1111/dme.12817.
  - Akkoyunlu ME, Ilhan MM, Bayram M, Taşan E, Yakar F, Özçelik HK, Karaköse F, Kart L. Does hormonal control obviate positive airway pressure therapy in acromegaly with sleep-disordered breathing? *Respir Med*. 2013;107(11):1803–9. doi: 10.1016/j.rmed.2013.08.043.
  - Powlson AS, Gurnell M. Cardiovascular disease and sleep-disordered breathing in acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):75–85. doi: 10.1159/000438903.
  - Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N, Elkhwad M, Moir S, Khan F, Maki-Petaja K, Gayton EL, Strey CH, O'Toole S, Ariyaratnam S, Halsall DJ, Chaudhry AN, Berman L, Scoffings DJ, Antoun NM, Dutka DP, Wilkinson IB, Shneerson JM, Pickard JD, Simpson HL, Gurnell M. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1040–50. doi: 10.1210/jc.2012-3072.
  - Sakai A, Toga H, Tachibana O, Miwa T. Assessment of treatment effect for acromegaly with sleep disordered breathing. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 2013;116(5):612–8.
  - Duarte FH, Jallad RS, Amaro AC, Drager LF, Lorenzi-Filho G, Bronstein MD. The impact of sleep apnea treatment on carbohydrate metabolism in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2013;16(3):341–50. doi: 10.1007/s11102-012-0430-8.
  - Peker Y, Svensson J, Hedner J, Grote L, Johannsson G. Sleep apnoea and quality of life in growth hormone (GH)-deficient adults before and after 6 months of GH replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(1):98–105. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02555.x.
  - Liu PY, Yee BJ, Phillips CL, Grunstein RR. Sleep apnea and neuroendocrine function. *Sleep Medicine Clinics*. 2007;2(2):225–36.
  - Hoyos CM, Killick R, Keenan DM, Baxter RC, Veldhuis JD, Liu PY. Continuous positive airway pressure increases pulsatile growth hormone secretion and circulating insulin-like growth factor-1 in a time-dependent manner in men with obstructive sleep apnea: a randomized sham-controlled study. *Sleep*. 2014;37(4):733–41. doi: 10.5665/sleep.3580.
  - Liu PY, Yee B, Wishart SM, Jimenez M, Jung DG, Grunstein RR, Handelsman DJ. The short-term effects of high-dose testosterone on sleep, breathing, and function in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3605–13. doi: 10.1210/jc.2003-030236.
  - Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Grunstein RR, Liu PY. Effects of testosterone therapy on sleep and breathing in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(4):599–607. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04413.x.
  - Luboshitzky R, Lavie L, Shen-Orr Z, Herer P. Altered luteinizing hormone and testosterone secretion in middle-aged obese men with obstructive sleep apnea. *Obes Res*. 2005;13(4):780–6. doi: 10.1038/oby.2005.88.
  - Celec P, Mucska I, Ostatníková D, Hodosy J. Testosterone and estradiol are not affected in male and female patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(1):9–12. doi: 10.1007/s40618-013-0003-3.
  - Galvan T, Camuso J, Sullivan K, Kim S, White D, Redline S, Joffe H. Association of estradiol with sleep apnea in depressed perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary study. *Menopause*. 2016 Sep 19 [Epub ahead of print]. doi: 10.1097/GME.0000000000000737.
  - Zhou XS, Rowley JA, Demirovic F, Diamond MP, Badr MS. Effect of testosterone on the apneic threshold in women during NREM sleep. *J Appl Physiol* (1985). 2003;94(1):101–7. doi: 10.1152/jappphysiol.00264.2002.
  - Donato GB, Fuchs SC, Oppermann K, Bastos C, Spritzer PM. Association between menopause status and central adiposity measured at different cutoffs of waist circumference and waist-to-hip ratio. *Menopause*. 2006;13(2):280–5. doi: 10.1097/01.gme.0000177907.32634.ae.
  - Barbosa FR, Silva CM, Lima GA, Warszawski L, Domingues RC, Dominic M, Fontes R, Vieira Neto L, Gadelha MR. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Pituitary*. 2014;17(5):441–9. doi: 10.1007/s11102-013-0524-y.
  - Frieboes RM, Murck H, Stalla GK, Antonijevic IA, Steiger A. Enhanced slow wave sleep in patients with prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2706–10. doi: 10.1210/jcem.83.8.5016.
  - Jha A, Sharma SK, Tandon N, Lakshmy R, Kadhiravan T, Handa KK, Gupta R, Pandey RM, Chaturvedi PK. Thyroxine replacement therapy reverses sleep-disordered breathing in patients with primary hypothyroidism. *Sleep Med*. 2006;7(1):55–61. doi: 10.1016/j.sleep.2005.05.003.
  - Araz O, Yilmazel Ucar E, Yalcin A, Pulur D, Acemoglu H, Tas H, Saglam L, Akgun M, Mirici A. The incidence and severity of pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea with hypothyroidism. *Med Sci Monit*. 2013;19:883–7. doi: 10.12659/MSM.889619.
  - Фадеева МИ, Савельева ЛВ, Фадеев ВВ. Синдром обструктивного апноэ сна в практике врача-эндокринолога. *Ожирение и метаболизм*. 2010;(1):3–10.
  - Bielicki P, Przybyłowski T, Kumor M, Barnaś M, Wiercioch M, Chazan R. Thyroid Hormone Levels and TSH Activity in Patients with



- Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2016;878:67–71. doi: 10.1007/5584\_2015\_180.
36. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1985;145(8):1386–8. doi: 10.1001/archinte.1985.00360080056006.
37. Takeuchi S, Kitamura T, Ohbuchi T, Koizumi H, Takahashi R, Hohchi N, Suzuki H. Relationship between sleep apnea and thyroid function. *Sleep Breath.* 2015;19(1):85–9. doi: 10.1007/s11325-014-0966-0.
38. Shipley JE, Schteingart DE, Tandon R, Starkman MN. Sleep architecture and sleep apnea in patients with Cushing's disease. *Sleep.* 1992;15(6):514–8.
- ## References
- Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 Pt 1):608–13. doi: 10.1164/ajrcm.163.3.9911064.
  - Weitzman ED, Zimmerman JC, Czeisler CA, Ronda J. Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56(2):352–8. doi: 10.1210/jcem-56-2-352.
  - Kovalzon VM. *Osnovy somnologii: fiziologiya i neyrokhimiya tsikla «bodrstvovanie – son»* [Basics of somnology: physiology and neurochemistry of the sleep-wakefulness cycle]. 3<sup>rd</sup> edition. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2014. 239 p. (in Russian).
  - Einhorn D, Stewart DA, Erman MK, Gordon N, Philis-Tsimikas A, Casal E. Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2007;13(4):355–62. doi: 10.4158/EP.13.4.355.
  - Dreval AV, Misnikova IV, Gubkina VA, Agal'tsov MV, Fedorova SI. Otsenka rasprostranennosti narusheniy dykhaniya vo sne u lits s razlichnymi narusheniyami uglevodnogo obmena [Incidence of sleep apnea in patients with various types of glycemic disturbances]. *Sakharnyy diabet [Diabetes mellitus].* 2013;(1):71–7 (in Russian).
  - Yakovlev AV, Mayanskaya SD, Vergazova AN, Plutalova LP, Mazina PB, Mayanskaya NN, Yakovleva NF. Markery disfunktsii zhirovoy tkani u patsientov s ozhireniem i sindromom obstruktivnogo apnoe sna [Adipose tissue dysfunction markers in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal [Kazan Medical Journal].* 2015;96(2):134–7 (in Russian).
  - Louis M, Punjabi NM. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *J Appl Physiol* (1985). 2009;106(5):1538–44. doi: 10.1152/jappphysiol.91523.2008.
  - Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest.* 2010;137(1):95–101. doi: 10.1378/chest.09-0791.
  - Chrousos G, Vgontzas AN, Kritikou I. HPA axis and sleep [updated 2016 Jan 18]. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dun- gan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279071/>.
  - Kritikou I, Basta M, Vgontzas AN, Pejovic S, Fernandez-Mendoza J, Liao D, Bixler EO, Gaines J, Chrousos GP. Sleep apnoea and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in men and women: effects of continuous positive airway pressure. *Eur Respir J.* 2016;47(2):531–40. doi: 10.1183/13993003.00319-2015.
  - Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand.* 2003;177(3):385–90. doi: 10.1046/j.1365-201X.2003.01091.x.
  - Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(4):1592–9. doi: 10.1152/jappphysiol.00587.2005.
  - Keskin A, Ünalacak M, Bilge U, Yildiz P, Güler S, Selçuk EB, Bilgin M. Effects of Sleep Disorders on Hemoglobin A1c Levels in Type 2 Diabetic Patients. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(24):3292–7. doi: 10.4103/0366-6999.171415.
  - Leong WB, Jadhakhan F, Taheri S, Chen YF, Adab P, Thomas GN. Effect of obstructive sleep apnoea on diabetic retinopathy and maculopathy: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2016;33(2):158–68. doi: 10.1111/dme.12817.
  - Akkoyunlu ME, İlhan MM, Bayram M, Taşan E, Yakar F, Özçelik HK, Karaköse F, Kart L. Does hormonal control obviate positive airway pressure therapy in acromegaly with sleep-disordered breathing? *Respir Med.* 2013;107(11):1803–9. doi: 10.1016/j.rmed.2013.08.043.
  - Powlson AS, Gurnell M. Cardiovascular disease and sleep-disordered breathing in acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1):75–85. doi: 10.1159/000438903.
  - Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N, Elkhwad M, Moir S, Khan F, Maki-Petaja K, Gayton EL, Strey CH, O'Toole S, Ariyaratnam S, Halsall DJ, Chaudhry AN, Berman L, Scoffings DJ, Antoun NM, Dutka DP, Wilkinson IB, Shneerson JM, Pickard JD, Simpson HL, Gurnell M. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1040–50. doi: 10.1210/jc.2012-3072.
  - Sakai A, Toga H, Tachibana O, Miwa T. Assessment of treatment effect for acromegaly with sleep disordered breathing. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 2013;116(5):612–8.
  - Duarte FH, Jallad RS, Amaro AC, Drager LF, Lorenzi-Filho G, Bronstein MD. The impact of sleep apnea treatment on carbohydrate metabolism in patients with acromegaly. *Pituitary.* 2013;16(3):341–50. doi: 10.1007/s11102-012-0430-8.
  - Pecker Y, Svensson J, Hedner J, Grote L, Johansson G. Sleep apnoea and quality of life in growth hormone (GH)-deficient adults before and after 6 months of GH replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(1):98–105. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02555.x.
  - Liu PY, Yee BJ, Phillips CL, Grunstein RR. Sleep apnea and neuroendocrine function. *Sleep Medicine Clinics.* 2007;2(2):225–36.
  - Hoyos CM, Killick R, Keenan DM, Baxter RC, Veldhuis JD, Liu PY. Continuous positive airway pressure increases pulsatile growth hormone secretion and circulating insulin-like growth factor-1 in a time-dependent manner in men with obstructive sleep apnea: a randomized sham-controlled study. *Sleep.* 2014;37(4):733–41. doi: 10.5665/sleep.3580.
  - Liu PY, Yee B, Wishart SM, Jimenez M, Jung DG, Grunstein RR, Handelsman DJ. The short-term effects of high-dose testosterone on sleep, breathing, and function in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3605–13. doi: 10.1210/jc.2003-030236.
  - Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Grunstein RR, Liu PY. Effects of testosterone therapy on sleep and breathing in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(4):599–607. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04413.x.
  - Luboshitzky R, Lavie L, Shen-Orr Z, Herer P. Altered luteinizing hormone and testosterone secretion in middle-aged obese men with obstructive sleep apnea. *Obes Res.* 2005;13(4):780–6. doi: 10.1038/oby.2005.88.



26. Celec P, Mucska I, Ostatníková D, Hodosy J. Testosterone and estradiol are not affected in male and female patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(1):9–12. doi: 10.1007/s40618-013-0003-3.
27. Galvan T, Camuso J, Sullivan K, Kim S, White D, Redline S, Joffe H. Association of estradiol with sleep apnea in depressed perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary study. *Menopause*. 2016 Sep 19 [Epub ahead of print]. doi: 10.1097/GME.0000000000000737.
28. Zhou XS, Rowley JA, Demirovic F, Diamond MP, Badr MS. Effect of testosterone on the apneic threshold in women during NREM sleep. *J Appl Physiol* (1985). 2003;94(1):101–7. doi: 10.1152/jappphysiol.00264.2002.
29. Donato GB, Fuchs SC, Oppermann K, Bastos C, Spritzer PM. Association between menopause status and central adiposity measured at different cutoffs of waist circumference and waist-to-hip ratio. *Menopause*. 2006;13(2):280–5. doi: 10.1097/01.gme.0000177907.32634.ae.
30. Barbosa FR, Silva CM, Lima GA, Warszawski L, Domingues RC, Dominic M, Fontes R, Vieira Neto L, Gadelha MR. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Pituitary*. 2014;17(5):441–9. doi: 10.1007/s11102-013-0524-y.
31. Frieboes RM, Murck H, Stalla GK, Antonijevic IA, Steiger A. Enhanced slow wave sleep in patients with prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2706–10. doi: 10.1210/jcem.83.8.5016.
32. Jha A, Sharma SK, Tandon N, Lakshmy R, Kadiravan T, Handa KK, Gupta R, Pandey RM, Chaturvedi PK. Thyroxine replacement therapy reverses sleep-disordered breathing in patients with primary hypothyroidism. *Sleep Med*. 2006;7(1):55–61. doi: 10.1016/j.sleep.2005.05.003.
33. Araz O, Yilmazel Ucar E, Yalcin A, Pulur D, Acemoglu H, Tas H, Saglam L, Akgun M, Mirici A. The incidence and severity of pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea with hypothyroidism. *Med Sci Monit*. 2013;19:883–7. doi: 10.12659/MSM.889619.
34. Fadeeva MI, Savel'eva LV, Fadeev VV. Sindrom obstruktivnogo apnoe sna v praktike vracha-endokrinologa [The syndrome of obstructive sleep apnea in the practice of an endocrinologist]. *Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]*. 2010;(1):3–10 (in Russian).
35. Bielicki P, Przybyłowski T, Kumor M, Barnaś M, Wiercioch M, Chazan R. Thyroid Hormone Levels and TSH Activity in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2016;878:67–71. doi: 10.1007/5584\_2015\_180.
36. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1985;145(8):1386–8. doi: 10.1001/archinte.1985.00360080056006.
37. Takeuchi S, Kitamura T, Ohbuchi T, Koizumi H, Takahashi R, Hohchi N, Suzuki H. Relationship between sleep apnea and thyroid function. *Sleep Breath*. 2015;19(1):85–9. doi: 10.1007/s11325-014-0966-0.
38. Shipley JE, Schteingart DE, Tandon R, Starkman MN. Sleep architecture and sleep apnea in patients with Cushing's disease. *Sleep*. 1992;15(6):514–8.

## Sleep apnea in endocrine disorders

Misnikova I.V.<sup>1</sup>

In the recent years, an association between sleep apnea and a number of endocrine diseases has been established. The secretion of many hormones after falling asleep is considerably changed, compared to the period of wakefulness. In patients with endocrine disorders, abnormal hormonal secretion and its pathological consequences may contribute to sleep apnea. Sleep fragmentation and intermittent hypoxia arising in sleep apnea result in a decrease in insulin sensitivity, which contributes to the development of type 2 diabetes mellitus. The prevalence of sleep apnea increases in acromegaly, which may affect the risk of cardio-pulmonary complications. There

is an association between sleep apnea and testosterone treatment in men, as well as in postmenopausal women. Sleep apnea in hypothyroidism is most frequently related to the development of hypothyroidism *per se* and can therefore be reversed with thyroid hormone replacement therapy. Timely detection and treatment of sleep apnea in patients with endocrine disorders can improve their survival prognosis and quality of life.

**Key words:** endocrine disorders, sleep apnea, complications

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-493-500

**Misnikova Inna V.** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology; Professor, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 95 93.

E-mail: inna-misnikova@mail.ru

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



# Вторичная (эндокринная) артериальная гипертензия: лекция для врачей

Юкина М.Ю.<sup>1</sup> • Трошина Е.А.<sup>1</sup> • Бельцевич Д.Г.<sup>1</sup> • Платонова Н.М.<sup>1</sup>

**Юкина Марина Юрьевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела терапевтической эндокринологии<sup>1</sup>  
✉ 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 668 20 73.  
E-mail: endo-yukina@yandex.ru

**Трошина Екатерина Анатольевна** – д-р мед. наук, профессор, заведующая отделом терапевтической эндокринологии<sup>1</sup>

**Бельцевич Дмитрий Германович** – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отделения хирургии<sup>1</sup>

**Платонова Надежда Михайловна** – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отдела терапевтической эндокринологии<sup>1</sup>

Артериальная гипертензия – широко распространенная патология с высоким уровнем заболеваемости, характеризующаяся значительным снижением качества жизни пациентов. Наиболее частой причиной вторичной гипертензии, поражающей около 3% населения, выступают эндокринные заболевания. Значительно чаще других эндокринопатий в рамках вторичной гипертензии выявляется первичный гиперальдостеронизм. К менее распространенным причинам эндокринной артериальной гипертензии относят синдром Кушинга, феохромоцитому, заболевания щитовидной железы и гиперпаратиреоз. Эндокринная гипертензия считается

потенциально курабельным заболеванием, если своевременно диагностирована и назначено патогенетическое лечение. Эндокринный генез гипертензии может быть заподозрен у молодых пациентов, а также у больных, резистентных к многокомпонентной гипотензивной терапии, в совокупности с другими клиническими признаками определенной эндокринной нозологии.

**Ключевые слова:** эндокринная гипертензия, вторичная гипертензия, первичный гиперальдостеронизм, феохромоцитомы, синдром Кушинга

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-501-512

<sup>1</sup> ФБГУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация

**А**ртериальная гипертензия (АГ) – основной фактор риска развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных (хроническая болезнь почек) заболеваний. В структуре смертности населения Российской Федерации на долю сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний,

представленных в официальной статистике как болезни системы кровообращения, приходится более 55%. Распространенность АГ в современном обществе оценивается как значительная, составляя среди взрослого населения по данным зарубежных и российских эпидемиологических исследований 30–45% и около 40% соответственно [1].

У взрослых АГ диагностируют в случае повышения артериального давления более 139/89 мм рт. ст. при двух последовательных

измерениях в положении сидя в разные дни [2]. Артериальная гипертензия – вторая по частоте причина посещения врача. Анализ данных Фремингемского исследования показал, что у пациентов в возрасте от 40 до 69 лет летальность от инсульта (острого нарушения мозгового кровообращения) или острой ишемии миокарда увеличивалась с каждым 20 мм рт. ст. систолического артериального давления. При этом в недавнем Кохрановском обзоре установлено: целевые цифры артериального давления ниже 140/90 мм рт. ст. не приводят к снижению частоты инсульта и острой ишемии миокарда [3].

Несмотря на значительный прогресс в изучении патофизиологии АГ, терапия заболевания часто малоэффективна. Идиопатическая (первичная, эссенциальная) АГ (или, как принято называть в Российской Федерации, гипертоническая болезнь) составляет приблизительно 75–85% диагностированных случаев. Считается, что у 15–25% гипертензивных пациентов имеется заболевание, одним из проявлений которого выступает АГ. В таких ситуациях АГ называется вторичной, или симптоматической [1]. Причины вторичной гипертензии многообразны: заболевание почек, использование противозачаточных средств, синдром апноэ, сердечно-сосудистые заболевания (коарктация аорты) и различные нарушения гормональной секреции (эндокринная АГ).

В этой связи приведем классификацию вторичной АГ [1].

*Артериальная гипертензия при хронических заболеваниях почек:*

- хронический гломерулонефрит;
- хронический пиелонефрит;
- диабетическая нефропатия;
- аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек;
- поражение почек при системных васкулитах;
- амилоидоз почек;
- туберкулез почек;
- опухоли и травмы почек;
- нефропатия беременных (первичная и вторичная);
- врожденные аномалии числа, позиции, формы почек: гипоплазия, удвоение, дистопия почек, гидронефроз, подковообразная почка.

*Вазоренальная АГ:*

- атеросклероз почечных артерий;
- фибромышечная дисплазия почечных артерий;
- неспецифический аортоартериит;

- гематомы и опухоли, сдавливающие почечные артерии;
- врожденная патология: атрезия и гипоплазия почечных артерий, ангиомы и артериовенозные фистулы, аневризмы.

*Эндокринная АГ:*

- поражение коры надпочечников:
  - ✓ гиперсекреция минералокортикоидов (альдостерома надпочечника, гиперплазия коры надпочечников на фоне гиперальдостеронизма, семейные формы гиперальдостеронизма);
  - ✓ гиперсекреция глюкокортикоидов (синдром Кушинга);
- поражение мозгового вещества надпочечников и параганглий:
  - ✓ гиперсекреция катехоламинов (феохромоцитомы, параганглиома);
- нарушение функции щитовидной железы:
  - ✓ гипотиреоз;
  - ✓ гипертиреоз;
- гиперпаратиреоз;
- поражение гипофиза:
  - ✓ болезнь Кушинга;
  - ✓ акромегалия.

*Артериальная гипертензия, обусловленная поражением крупных артериальных сосудов:*

- атеросклероз;
- коарктация аорты;
- стенозирующее поражение аорты и брахиоцефальных артерий при неспецифическом аортоартериите.

*Центрогенные АГ:*

- при органических поражениях центральной нервной системы, повышении внутричерепного давления: опухоли, травмы, энцефалит, полиомиелит, очаговые ишемические поражения;
- при синдроме ночного апноэ;
- интоксикация свинцом;
- острая порфирия.

*Артериальная гипертензия, вызванная лекарственными средствами и экзогенными веществами:*

- гормональные противозачаточные средства;
- кортикостероиды;
- симпатомиметики;
- минералокортикоиды;
- кокаин;
- пищевые продукты, содержащие тирамин или ингибиторы моноаминоксидазы;
- нестероидные противовоспалительные средства;
- циклоспорин;
- эритропоэтин.



Основные клинические признаки заболеваний, ассоциирующихся с эндокринной артериальной гипертензией (адаптировано по [5])

Заболевание	Клинические признаки
Первичный гиперальдостеронизм	Диастолическая гипертензия, мышечная слабость, головная боль, гипокалиемия, метаболический алкалоз
Гиперкортицизм	Слабость, увеличение веса (абдоминальное ожирение), матронизм, проксимальная миопатия, яркие широкие стрии (передняя брюшная стенка, бедра, подмышечные области и т.д.), гирсутизм, «климактерический» горбик
Феохромоцитома	Головная боль, учащенное сердцебиение, повышенное потоотделение, чувство страха и паники
Гипертиреоз	Тремор, тахикардия, мерцательная аритмия, снижение веса, увеличение щитовидной железы, офтальмопатия, претибиальная микседема
Гипотиреоз	Слабость, плохая переносимость холода, увеличение веса, микседематозные отеки
Врожденная гиперплазия коры надпочечников: дефицит 11-бета-гидроксилазы	Вирилизация, гирсутизм, раннее закрытие зон роста костей, аменорея
Врожденная гиперплазия коры надпочечников: дефицит 17-альфа-гидроксилазы	Псевдогермафродитизм (мужской), инфантилизм (женский), гипокалиемия
Синдром Лидлла	Тяжелая гипертензия, гипокалиемия, метаболический алкалоз
Синдром мнимого избытка минералокортикоидов	Низкий рост, злокачественная гипертензия, гипокалиемия, несхарный диабет
Псевдогипоальдостеронизм 2-го типа	Низкий рост, гиперкалиемический метаболический ацидоз, нормальный уровень альдостерона
Резистентность к глюкокортикоидам	Раннее половое развитие, легкая вирилизация, гирсутизм, олиго/ановуляция, дисменорея
Гиперпаратиреоз	Остеопороз, нефролитиаз, желудочно-кишечные, сердечно-сосудистые и психические расстройства
Акромегалия	Головная боль, увеличение (расширение и утолщение) кистей, стоп, черепа, особенно его лицевой части; макроглоссия, аменорея, импотенция, сахарный диабет
Инсулинорезистентность	Абдоминальное (висцеральное) ожирение, дислипидемия

Для диагностики вторичных форм АГ принципиально важно провести детальное обследование больного, начиная с рутинных методов: опроса, осмотра, лабораторной диагностики, и вплоть до выполнения сложных инструментальных исследований.

Эндокринная АГ составляет от 3 до 5% вторичных форм АГ у пациентов с эндокринопатиями [4]. К наиболее распространенным причинам эндокринной АГ относят нарушение секреции (чаще гиперсекреция) минералокортикоидов (первичный гиперальдостеронизм), катехоламинов (феохромоцитома), гормонов щитовидной железы (болезнь Грейвса, гипотиреоз) и глюкокортикоидов (синдром Кушинга). Врач должен исключить у пациента с АГ симптомы и признаки синдрома Кушинга, гипер- или гипотиреоза,

акромегалии, феохромоцитомы и др. (таблица, рисунок) [5]. У молодых пациентов с АГ, резистентной к многокомпонентной антигипертензивной терапии (более 3 гипотензивных средств), необходимо исключить вторичную причину заболевания. Распространенность резистентной АГ очень высокая – от 48 до 53% [6]. Как только установлен диагноз вторичной АГ, появляется возможность назначения патогенетической терапии, а в некоторых случаях к выздоровлению либо отсутствию потребности в пожизненном лечении может привести хирургическое вмешательство.

### Первичный гиперальдостеронизм

Среди больных АГ распространенность первичного гиперальдостеронизма составляет около 6%,

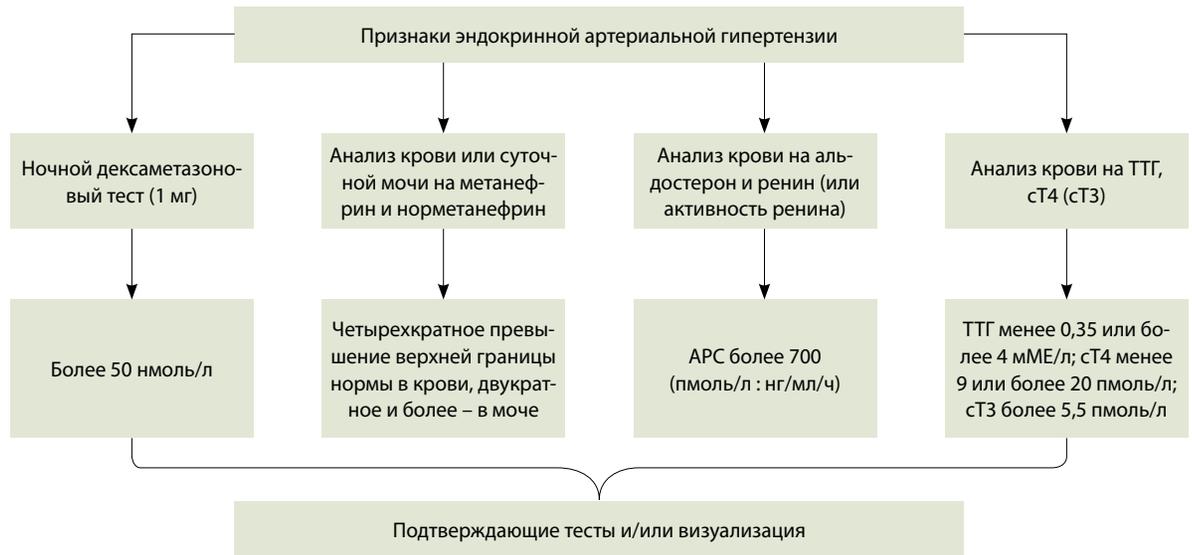


Схема обследования для исключения основных причин эндокринной артериальной гипертензии (адаптировано по [5]); ТТГ – тиреотропный гормон, cT4 – свободный тироксин, cT3 – свободный трийодтиронин, APC – соотношение альдостерона и ренина

причем гипокалиемия (то есть «классический» вариант первичного гиперальдостеронизма) имеется лишь у 41% обследованных [7]. Тяжелая гипокалиемия сопровождается полиурией, миопатией и аритмиями. Распространенность первичного гиперальдостеронизма у больных с умеренной и выраженной АГ без гипокалиемии оценивается в 3%, а у больных с резистентной АГ колеблется от 11 до 23% [8]. У больных с инцидентальной надпочечника и АГ этот показатель не превышает 2%. У 16% пациентов с первичным гиперальдостеронизмом диагностируют кардио- и цереброваскулярные сопутствующие заболевания. Таким образом, скрининг на предмет выявления первичного гиперальдостеронизма целесообразен у пациентов с резистентной АГ, с гипокалиемией, с АГ и с отягощенным семейным анамнезом по манифестации гипертензии или острого нарушения мозгового кровообращения/ острой ишемии миокарда в молодом возрасте, а также у пациентов с АГ и инциденталомой надпочечника [7, 9].

Первичный гиперальдостеронизм может быть спорадическим или генетически обусловленным заболеванием. Ранее считалось, что большинство случаев спорадического первичного гиперальдостеронизма составляет продуцирующая альдостерон надпочечниковая аденома (альдостерома). Однако, согласно результатам последних исследований, наиболее распространена двусторонняя гиперплазия. При этой форме спорадического (идиопатического) первичного гиперальдостеронизма требуется терапия антагонистами

альдостерона, а не адреналэктомия. Для дифференциальной диагностики этих форм следует провести сравнительный селективный забор крови из надпочечниковых вен [10]. Очень редко первичный гиперальдостеронизм может быть следствием аденокарциномы рака или односторонней гиперплазии надпочечников.

Семейный гиперальдостеронизм встречается у 2% пациентов и традиционно разделяется на типы 1 и 2. Семейный гиперальдостеронизм 1-го типа (глюкокортикоид(адренокортикотропный гормон, АКТГ)-зависимый первичный гиперальдостеронизм) – заболевание с аутосомно-доминантным вариантом наследования. При нем мутация химерного гена *CYP11B1/CYPB2*, кодирующего 11-бета-гидроксилазу/альдостеронсинтазу, вызывает ectopic экспрессию активности альдостеронсинтазы в производящей кортизол пучковой зоне, запуская гиперсекрецию минералокортикоидов, регулирующуюся АКТГ. Гибридный ген идентифицирован на хромосоме 8. В норме секреция альдостерона стимулируется главным образом гиперкалиемией и ангиотензином. Увеличение серологического калия на 0,1 ммоль/л повышает уровень альдостерона на 35%. При семейном гиперальдостеронизме 1-го типа мочевые гибридные стероиды, 18-оксикортизол и 18-гидроксиортизол почти в 20 раз выше, чем при спорадических альдостеромах. Заболевание часто ассоциируется с аневризмой головного мозга и геморрагическим инсультом. Семейный гиперальдостеронизм 1-го типа



диагностируется на основании пробы Лиддла (дексаметазон принимают по 0,5 мг каждые 6 часов в течение 48 часов) при супрессии дексаметазоном альдостерона крови до почти неопределяемых уровней (ниже 4 нг/дл) или генетическим тестированием. Семейный гиперальдостеронизм 2-го типа, напротив, – глюкокортикоиднезависимый вариант. В этом случае ответственный ген связан с хромосомой 7p22, но еще не идентифицирован [11].

Недавно выявлен 3-й тип семейного гиперальдостеронизма, который отличается значительной гиперсекрецией 18-гидроксифлудрокортизона и 18-оксифлудрокортизона (в 10–1000 раз выше, чем у пациентов с другими вариантами первичного гиперальдостеронизма), а также устойчивостью к медикаментозному лечению. Таким пациентам проводят двустороннюю адреналэктомию. Кроме того, у пациентов с семейным гиперальдостеронизмом 3-го типа отмечается парадоксальное повышение альдостерона после приема дексаметазона на фоне атрофии клубочковой зоны, диффузной гиперплазии пучковой зоны и тяжелой АГ с раннего детства (приблизительно с 7 лет) [12].

Первичный гиперальдостеронизм диагностируется на основании исследования альдостерона, активности ренина плазмы (или прямой концентрации ренина) и значения альдостерон-ренинового соотношения (АРС). При АРС более 30 (нг/дл: нг/мл/ч) с сопутствующим альдостероном более 20 нг/дл чувствительность в отношении первичного гиперальдостеронизма составляет 90%, а специфичность – 91%. Для дифференциальной диагностики низкорениновой АГ от первичного гиперальдостеронизма ориентируются на уровень альдостерона (не менее 15 нг/дл при первичном гиперальдостеронизме) [13].

Поскольку гипокалиемия уменьшает секрецию альдостерона, она должна быть скорректирована до исследования АРС. Кроме того, если пациент принимает ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецептора ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов, мочегонные препараты, то есть средства, которые увеличивают активность ренина плазмы и снижают АРС (ложноотрицательный результат), то при подавленном уровне ренина и повышенном уровне альдостерона диагноз первичного гиперальдостеронизма наиболее вероятен. Обычно рекомендуется отмена бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецептора ангиотензина, ингибиторов ренина, блокаторов

кальциевых каналов дигидропиридинового ряда и центральных альфа-2-агонистов приблизительно за 2 недели до исследования, а спиронолактона, эплеренона, амилорида, триамтерена и петлевых диуретиков – за 4 недели. Однако часто это невозможно выполнить в клинической практике.

После определения диагностически значимого уровня АРС проводятся подтверждающие тесты: проба с флудрокортизоном, с солевой и водной нагрузкой, с каптоприлом, редко «маршевая» проба [7, 14].

Чтобы клинически определить двусторонний или односторонний патологический процесс, одной компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии бывает недостаточно. В таком случае проводят сравнительный селективный забор крови из надпочечниковых вен с введением (или без) АКТГ для уточнения латерализации процесса. Сравнительный селективный забор крови из надпочечниковых вен и данные компьютерной или магнитно-резонансной томографии надпочечников определяют одностороннее поражение в 60,5 и 56% случаев соответственно, но только в 37% (!) случаев пораженная сторона была одинаковой [15].

При альдостероме показано оперативное лечение. Почти у всех пациентов улучшается течение АГ, а у 60% пациентов и вовсе не требуется антигипертензивная терапия [16]. Конечно, результат зависит от различных факторов, включая возраст, продолжительность АГ, наличие почечной недостаточности, использование больше 2 гипотензивных средств в предоперационный период, семейный анамнез и др.

Если пациент отказывается от адреналэктомии или к ней имеются противопоказания, назначается консервативная (медикаментозная) терапия. При двусторонней гиперплазии и до хирургического удаления альдостеромы используют также спиронолактон, эплеренон, амилорид. Начальная доза спиронолактона составляет 12,5–25 мг в сутки однократно. Необходимо установить минимальную эффективную дозу спиронолактона, постепенно повышая ее до 100 мг в сутки или более. Чтобы избежать необходимости приема более высокой дозы спиронолактона (может сопровождаться побочными эффектами), добавляются небольшие дозы блокатора кальциевых каналов, тиазидного диуретика, триамтерена или амилорида. Эплеренон – новый селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов, не обладающий антиандрогенными и прогестагенными свойствами. Антагонистическая активность

эплеренона составляет 60% от таковой спиронолактона. В связи с небольшой продолжительностью действия препарата его необходимо принимать несколько раз в сутки, с начальной дозы 25 мг 2 раза в сутки [1]. В настоящее время исследуются ингибиторы альдостеронсинтазы, у которых нет отрицательных эффектов, свойственных предыдущим препаратам. Артериальное давление может также корректироваться посредством влияния на центральные (мозговые) минералокортикоидные рецепторы [17].

### Феохромоцитома

В большинстве случаев феохромоцитома – редкая нейроэндокринная опухоль из хромаффинной ткани, секретирующая адреналин и норадреналин, – является опухолью спорадической. Наследственная причина хромаффинных опухолей выявляется более чем у 30–40% больных. Множественная эндокринная неоплазия 1-го и 2-го типов, болезнь Гиппеля – Линдау, нейрофиброматоз 1-го типа, семейные параганглиомы – наиболее изученные семейные синдромы. Учитывая тяжелые заболевания, ассоциирующиеся с этими синдромами, у пациентов из группы риска необходимо проводить генетическое тестирование. Приблизительно у 15% пациентов феохромоцитома не проявляется клиническими симптомами. Артериальная гипертензия может быть пароксизмальной почти у половины пациентов с феохромоцитомой. Большинство пациентов с феохромоцитомой имеют специфические признаки заболевания: головные боли, эпизоды тревоги, паники и учащенного сердцебиения, профузное потоотделение. У пациента с АГ триада признаков – головная боль, учащенное сердцебиение и профузное потоотделение – имеет чувствительность 91% и специфичность 94% для феохромоцитомы.

Диагноз устанавливается исследованием свободных плазменных или фракционированных мочевых уровней метанефрина и норметанефрина. При сомнительных результатах возможно исследование плазменного хромогранина А или проведение пробы с клонидином. Чувствительность комбинации результатов плазменного хромогранина А и мочевых катехоламинов для феохромоцитомы достигает почти 100%. В редких случаях феохромоцитома продуцирует большое количество дофамина. Приблизительно 35% внадпочечниковых и 10% надпочечниковых феохромоцитом являются злокачественными. Риск злокачественного потенциала

значительно увеличивается при мутации в гене *SDHB*. Именно поэтому для таких опухолей предлагается открытая адреналэктомия, а не лапароскопический доступ.

Компьютерная или магнитно-резонансная томография визуализируют опухоль в 95% случаев. Для злокачественной феохромоцитомы позитронно-эмиссионная томография  $^{18}\text{F}$ -фтордопамином имеет больше преимуществ, чем сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ -метайодбензилгуанидином или  $^{131}\text{I}$ -метайодбензилгуанидином. Для пациентов с параганглиомами головы и шеи хорошо зарекомендовала себя сцинтиграфия с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом. Без малого 50% пациентов со злокачественной феохромоцитомой отвечают на терапию  $^{131}\text{I}$ -метайодбензилгуанидином частичной ремиссией или по крайней мере стабилизацией. Химиотерапия обычно применяется согласно так называемому протоколу Авербуха. Для некоторых пациентов возможно использование ингибиторов тирозинкиназы [18–20].

### Врожденная дисфункция коры надпочечников: дефицит 11-бета-гидроксилазы

Артериальная гипертензия может быть одним из клинических симптомов врожденной дисфункции коры надпочечников, около 5% случаев которой являются следствием дефицита 11-бета-гидроксилазы. Этот фермент ответствен за преобразование дезоксикортикостерона в кортикостерон (предшественник альдостерона) и 11-дезоксикортизола в кортизол. До  $\frac{2}{3}$  пациентов имеют низкорениновую АГ с низким уровнем альдостерона вследствие накопления 11-дезоксикортизола и дезоксикортикостерона. Поскольку уровень АКТГ повышен, соответственно, повышается уровень 17-ОН-прогестерона и андростендиона, увеличивается секреция андрогенов, что приводит к пренатальной вирилизации и псевдогермафродитизму у девочек. Для мальчиков характерно раннее начало пубертата. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу наследования. Ответственный ген *CYP11B1* располагается на хромосоме 8. У этих пациентов глюкокортикоидная терапия обычно корректирует АГ [21].

### Врожденная дисфункция коры надпочечников: дефицит 17-альфа-гидроксилазы

Этот редкий синдром характеризуется дефицитом кортизола, альдостерона и надпочечниковых андрогенов. Повышенный уровень АКТГ



стимулирует гиперсекрецию дезоксикортикостерона, 18-гидроксикортикостерона и кортикостерона с развитием АГ, гипокалиемии, гипоальдостеронизма и гипорениемии, псевдогермафродитизма у мальчиков и первичной аменореи у девочек. Уровень 17-гидроксипрогестерона снижен [22]. Артериальное давление корректируется глюкокортикоидной терапией. Ответственный ген цитохрома P450C17 располагается на хромосоме 10q24.

### Синдром мнимого избытка минералокортикоидов

Низкорениновая АГ на фоне гипоальдостеронизма и гипокалиемии может иметь различные варианты течения заболевания. Один из них – синдром мнимого избытка минералокортикоидов, имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, вызван дефицитом 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа (11 $\beta$ -HSD2).

В 1977 г. M.I. New и соавт. впервые описали этот синдром, а в 1995 г. R.C. Wilson и соавт. определили мутацию в гене *11beta-HSD2*, расположенном на хромосоме 16q22. Фермент 11 $\beta$ -HSD2 экспрессируется минералокортикоидными рецепторами в почках и преобразует кортизол в кортизон. Он не обладает минералокортикоидной активностью, то есть не связывается с минералокортикоидными рецепторами, а кортизол и альдостерон, напротив, связываются, причем с равной аффинностью. Но в норме циркулирующие концентрации кортизола в 100–1000 раз выше, чем альдостерона. В условиях, когда фермент 11 $\beta$ -HSD2 дефектный, кортизола еще больше. Заболевание может быть как генетически обусловленным, так и спорадическим. При спорадическом варианте дефицит 11 $\beta$ -HSD2 обусловлен ингибирующим действием глицирризиновой кислоты, которая может встречаться в лакрице и жевательном табаке. У детей синдром мнимого избытка минералокортикоидов часто ассоциируется с задержкой роста, АГ, гипокалиемией, нефрогенным несахарным диабетом и нефрокальцинозом. Сниженная активность фермента может играть роль в патогенезе преэклампсии. Диагноз устанавливается путем исследования соотношения свободных неконъюгированных стероидов в моче (свободный кортизол/свободный кортизон более 0,5) и/или метаболитов стероидов (тетрагидрокортизол + аллотетрагидрокортизол/тетрагидрокортизон) [23]. Пациентам назначают спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид.

### Синдром Геллера

Мутация гена минералокортикоидного рецептора, приводящая к его активации, характеризуется АГ в детском и подростковом возрасте (до 20 лет) [24]. При данном заболевании с аутосомно-доминантным типом наследования антагонисты минералокортикоидных рецепторов становятся агонистами дефектных рецепторов, что используется и при лечении. Ген минералокортикоидного рецептора располагается на хромосоме 4q31.

### Синдром Лиддла

В 1963 г. G.W. Liddle впервые описал пациентов с тяжелой АГ, гипокалиемией и метаболическим алкалозом на фоне гипоальдостеронемии и гипорениемии. Пациентам назначают строгую бессолевую диету и триамтерен, спиронолактон неэффективен. Это заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Ген, расположенный на хромосоме 16p13, кодирует бета- или гамма-субъединицу натриевых эпителиальных каналов почек. Мутация гена приводит к гиперактивации всасывания натрия в почках и последующей гипертонии. Соотношение кортизола/кортизола в суточной моче в пределах нормы [25].

### Псевдогипоальдостеронизм 2-го типа

Синдром Гордона, или псевдогипоальдостеронизм 2-го типа, – редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования (хромосомы 1, 12 и 17), вызванное нарушениями работы амилоридчувствительных натриевых каналов в дистальных почечных трубочках и проявляющееся низкорениновой АГ, гиперкалиемией, метаболическим ацидозом, низким или нормальным уровнем альдостерона. Артериальная гипертензия развивается вследствие увеличенной почечной натриевой реабсорбции, а гиперкалиемия – в результате снижения почечной экскреции калия, как при гипоальдостеронизме. Лечение заключается во введении хлорида натрия вместо бикарбоната натрия и в назначении тиазидов, которые ингибируют реабсорбцию натрия в дистальном нефроне. Рекомендуется строгое ограничение соли. Мутации были идентифицированы в генах киназ семейства WNK – *WNK1* и *WNK4* – на хромосомах 12 и 17 соответственно [26].

### Инсулинорезистентность

Метаболический синдром характеризуется АГ, висцеральным ожирением, дислипидемией и инсулинорезистентностью. По меньшей мере 24% взрослых соответствуют

критериям метаболического синдрома, а для пациентов старше 50 лет эта доля еще больше. Инсулинорезистентность ассоциируется с АГ и вызывает сосудистую дисфункцию. Избыток веса повышает риск АГ на 70%, увеличивает риск терминальной стадии почечной недостаточности. Инсулин, в чувствительных к нему тканях, может непосредственно стимулировать кальциевые каналы, что влечет выведение кальция из клетки. В адипоците повышенные цитозольные концентрации кальция индуцируют инсулинорезистентность. В клетке, резистентной к инсулину, снижен выход кальция из клетки. Такие сосудистые гладкомышечные клетки более активно отвечают на вазоконстрикторы и таким образом приводят к повышению артериального давления. Наряду с этим при инсулинорезистентности отмечена задержка натрия в организме и гиперактивация адренергической нервной системы. При ожирении высокий уровень адипокинов (биоактивные пептиды, секретирующиеся жировой тканью) дополнительно стимулирует инсулинорезистентность, нарушает липидный обмен и ухудшает течение АГ [27].

### **Гиперпаратиреоз**

Пациенты с тяжелой АГ обычно отличаются повышенной экскрецией кальция по сравнению с пациентами без гипертензии, вследствие чего гиперсекретируется паратгормон. Кратковременное повышение паратгормона и кальция оказывает сосудорасширяющее действие, однако хронический гиперпаратиреоз и гиперкальциемия сопровождаются АГ с развитием эндотелиальной дисфункции. У больных с первичным гиперпаратиреозом АГ наблюдается в 40% случаев. Для коррекции артериального давления может потребоваться многокомпонентная антигипертензивная терапия. После паратиреоидэктомии возможно уменьшение количества и дозы гипотензивных препаратов или их полная отмена. При синдромах множественной эндокринной неоплазии АГ у больных с гиперпаратиреозом может быть связана с наличием феохромоцитомы [28].

### **Гиперкортицизм**

Пациенты с синдромом Кушинга часто жалуются на изменение внешности, увеличение веса, повышение гликемии, бессонницу, депрессию, слабость, угревую сыпь, экхимозы и гирсутизм (у женщин).

Артериальная гипертензия ассоциируется с гиперкортицизмом приблизительно

в 80% случаев у взрослых и в 50% наблюдений у детей. У 30% пациентов после оперативного лечения АГ не регрессирует. У большинства детей нормализация артериального давления происходит в течение года, зависит от степени и продолжительности предоперационной гиперкортизолемии. При синдроме Кушинга уровни ренина и дезоксикортикостерона обычно нормальны, тогда как при АКТГ-эктопическом синдроме наблюдается гипокалиемия, что ведет к снижению уровня ренина и увеличению дезоксикортикостерона.

Есть несколько механизмов повышения артериального давления при синдроме Кушинга: увеличение производства печенью ангиотензиногена и нагрузки на сердце глюкокортикоидами, уменьшение производства простагландинов вследствие ингибирования фосфолипазы А, повышение инсулинорезистентности, гиперактивация  $11\beta$ -HSD и стимуляция минералокортикоидных рецепторов. Диагностика синдрома Кушинга включает в себя исследование суточной экскреции свободного кортизола с мочой, ночной тест с 1 мг дексаметазона, исследование ночной слюны на кортизол, определение суточного ритма секреции кортизола и другие тесты. Лечение оперативное – удаление кортикостеромы или кортикотропиномы либо АКТГ-секретирующей опухоли. Гипокалиемия обычно корректируется антагонистами минералокортикоидных рецепторов [25, 29].

### **Резистентность к глюкокортикоидам**

Вследствие инактивирующей мутации гена глюкокортикоидного рецептора возникает редкая аутосомно-рецессивная или доминантная патология – резистентность к глюкокортикоидам. На фоне увеличения уровня кортизола и АКТГ клинические симптомы синдрома Кушинга не проявляются. Постоянный повышенный уровень АКТГ приводит к гиперсекреции надпочечниковых метаболитов с минералокортикоидной активностью (кортикостерон, дезоксикортикостерон) и, дополнительно, повышенный уровень кортизола стимулирует минералокортикоидные рецепторы, что проявляется АГ. Стимуляция секреции андрогенов (андростендион, дегидроэпиандростерон, дегидроэпиандростерон сульфат) у женщин приводит к гирсутизму, акне, олигоменореи и бесплодию. У детей наблюдается ложный гермафродитизм и ранний пубертат. У мужчин диагностируется бесплодие и/или олигоспермия. Артериальная гипертензия при этом заболевании контролируется приемом антагонистов



минералокортикоидных рецепторов или супрессией секреции АКТГ с дексаметазоном (1–3 мг в сутки) [30].

### Тиреотоксикоз

Гипертиреоз увеличивает систолическое артериальное давление вследствие увеличения частоты сердечных сокращений, снижения сосудистого сопротивления и повышения функционального состояния сердца. Почти у трети пациентов с гипертиреозом имеется АГ, которая часто регрессирует после достижения эутиреоза. На период до достижения эутиреоза, а зачастую и на более длительный срок пациентам с манифестным тиреотоксикозом целесообразно назначение  $\beta$ -адреноблокаторов. Субклинический гипертиреоз может способствовать левожелудочковой гипертрофии и, таким образом, развитию АГ [31].

### Гипотиреоз

При гипотиреозе ухудшается эндотелиальная функция, увеличивается системное сосудистое сопротивление, внеклеточный объем жидкости и диастолическое артериальное давление. У 32% пациентов заместительная терапия левотироксином приводит к снижению диастолического артериального давления менее 90 мм рт. ст. Имеются положительные корреляции между уровнем тиреотропного гормона и диастолическим артериальным давлением. По поводу связи субклинического гипотиреоза и АГ у специалистов нет единого мнения [32].

### Акромегалия

Распространенность АГ у больных с гиперсекрецией соматотропина составляет приблизительно 46%. Соматотропин обладает антинарийуретическим свойством, его повышенная секреция приводит к задержке натрия и гиперволемии. Увеличение систолического выброса и высокая частота сердечных сокращений как проявление гиперкинетического синдрома могут вызвать застойную сердечную недостаточность. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система также вовлекается в АГ. Артериальное давление еще больше увеличивается у пациентов с нарушенной толерантностью

к глюкозе или сахарным диабетом. Течение сопутствующей патологии при акромегалии (АГ, дислипидемия, сахарный диабет и кардиомиопатия) может улучшиться даже при частичном контроле гиперсекреции соматотропина [33].

### Другие потенциальные эндокринные причины артериальной гипертензии

В ряде исследований показано: дефицит витамина D может быть триггером повышенного сердечно-сосудистого риска и АГ, что сопряжено с инсулинорезистентностью и нарушением работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [34].

Дефицит тестостерона часто выявляется у пациентов с ожирением, сахарным диабетом и/или метаболическим синдромом, включая АГ. Заместительная терапия для некоторых пациентов может быть эффективной не только в отношении снижения либидо, нарушения эрекции, усталости, но также и в отношении метаболического синдрома и АГ [35].

Приводятся данные о том, что дефицит соматотропина также ассоциируется с АГ, главным образом вследствие избытка массы тела. Таким образом, у пациентов с ожирением наряду с мерами по изменению образа жизни и питания для снижения массы тела может быть рассмотрено временное подключение к терапии соматотропином [36].

Индивидуальные особенности тканеспецифической чувствительности глюкокортикоидных рецепторов и действия эндогенных глюкокортикоидов могут играть существенную роль в развитии АГ, ожирения, сахарного диабета и требуют дальнейшего изучения [5, 37].

### Заключение

Собирая анамнез пациента с подозрением на эндокринную АГ, необходимо уточнить время манифестации АГ, реакцию на предыдущее гипотензивное лечение и подробно расспросить о семейных заболеваниях. Должен быть проведен полный физикальный осмотр, особое внимание следует уделить признакам заболеваний, ассоциирующихся с эндокринной АГ, а далее проводить лабораторное обследование. ☺

### Литература

1. Чазова ИЕ, Ощепкова ЕВ, Рогоза АН, Данилов НМ, Чихладзе НМ, Жернакова ЮВ, Карпов ЮА, Архипов МВ, Барбараш ОЛ, Галлявич АС, Гринштейн ЮИ, Ерегин СЯ, Карпов РС, Кисляк ОА, Кобалава ЖД, Конради АО, Кухарчук ВВ, Литвин АЮ, Мартынов АИ, Медведева ИВ и др. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. М.; 2013. 64 с.
2. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E.



- 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507–20. doi: 10.1001/jama.2013.284427.
3. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD004349. doi: 10.1002/14651858.CD004349.pub2.
4. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F; PAPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2293–300. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.059.
5. Koch C, Chrousos G, editors. *Endocrine hypertension. Underlying mechanisms and therapy*. Contemporary Endocrinology Series. New York: Humana Press; 2013. 317 p. doi: 10.1007/978-1-60761-548-4.
6. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51(6):1403–19. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.189141.
7. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori VM; Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3266–81. doi: 10.1210/jc.2008-0104.
8. Douma S, Petidis K, Doulas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, Papadopoulos N, Vogiatzis K, Zamboulis C. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet*. 2008;371(9628):1921–6. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60834-X.
9. Stowasser M. Update in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3623–30. doi: 10.1210/jc.2009-1399.
10. Toniato A, Bernante P, Rossi GP, Pelizzo MR. The role of adrenal venous sampling in the surgical management of primary aldosteronism. *World J Surg*. 2006;30(4):624–7. doi: 10.1007/s00268-005-0482-2.
11. Lafferty AR, Torpy DJ, Stowasser M, Taymans SE, Lin JP, Huggard P, Gordon RD, Stratakis CA. A novel genetic locus for low renin hypertension: familial hyperaldosteronism type II maps to chromosome 7 (7p22). *J Med Genet*. 2000;37(11):831–5. doi: 10.1136/jmg.37.11.831.
12. Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV, Shackleton C, Kashgarian M, Lifton RP. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3117–23. doi: 10.1210/jc.2008-0594.
13. Giacchetti G, Ronconi V, Lucarelli G, Boscaro M, Mantero F. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *J Hypertens*. 2006;24(4):737–45. doi: 10.1097/01.hjh.0000217857.20241.of.
14. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(5):607–18. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02775.x.
15. Kempers MJ, Lenders JW, van Oudeusden L, van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Hermus AR, Deinum J. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med*. 2009;151(5):329–37. doi: 10.7326/0003-4819-151-5-200909010-00007.
16. Letavernier E, Peyrard S, Amar L, Zinzindohoue F, Fiquet B, Plouin PF. Blood pressure outcome of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism with or without unilateral adenoma. *J Hypertens*. 2008;26(9):1816–23. doi: 10.1097/HJH.0b013e-3283060f0c.
17. Gomez-Sanchez EP. The mammalian mineralocorticoid receptor: tying down a promiscuous receptor. *Exp Physiol*. 2010;95(1):13–8. doi: 10.1113/expphysiol.2008.045914.
18. Юкина МЮ, Трошина ЕА. Феохромоцитомы/параганглиомы. *Consilium medicum*. 2014;16(4):56–63.
19. Юкина МЮ, Трошина ЕА, Бельцевич ДГ, Тюльпаков АН, Лысенко МА. Феохромоцитомы/параганглиомы: клинико-генетические аспекты. Проблемы эндокринологии. 2013;59(3):19–26.
20. Трошина ЕА, Юкина МЮ, Бельцевич ДГ. Симптоматическая артериальная гипертензия при феохромоцитоме (клиническое течение, терапия). Особенности проведения теста с клонидином. *Consilium medicum*. 2013;15(4):75–9.
21. Kacem M, Moussa A, Khochtali I, Nabouli R, Morel Y, Zakhama A. Bilateral Adrenalectomy for severe hypertension in congenital adrenal hyperplasia due to 11beta Hydroxylase deficiency: long term follow-up. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2009;70(2):113–8. doi: 10.1016/j.ando.2008.12.005.
22. Wong SL, Shu SG, Tsai CR. Seventeen alpha-hydroxylase deficiency. *J Formos Med Assoc*. 2006;105(2):177–81. doi: 10.1016/S0929-6646(09)60342-9.
23. Palermo M, Quinkler M, Stewart PM. Apparent mineralocorticoid excess syndrome: an overview. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004;48(5):687–96. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302004000500015.
24. Geller DS, Farhi A, Pinkerton N, Fradley M, Moritz M, Spitzer A, Meinke G, Tsai FT, Sigler PB, Lifton RP. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science*. 2000;289(5476):119–23. doi: 10.1126/science.289.5476.119.
25. Pacak K, Koch K, Wofford M, Ayala A. Overview of endocrine hypertension. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2009 Oct 21 [update 2009 Oct 21]. Available from: http://www.endotext.org/?s=Overview+of+Endocrine+Hypertension.
26. Xie J, Craig L, Cobb MH, Huang CL. Role of with-no-lysine [K] kinases in the pathogenesis of Gordon syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(9):1231–6. doi: 10.1007/s00467-006-0106-6.
27. Bogaert Y, Linas S. The role of obesity in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2009;5(2):101–11. doi: 10.1038/ncpneph1022.
28. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr; Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):335–9. doi: 10.1210/jc.2008-1763.
29. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1526–40. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
30. Charmandari E, Kino T, Ichijo T, Chrousos GP. Generalized glucocorticoid resistance: clinical aspects, molecular mechanisms, and implications of a rare genetic disorder. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1563–72. doi: 10.1210/jc.2008-0040.
31. Fountoulakis S, Tsatsoulis A. Molecular genetic aspects and pathophysiology of endocrine hypertension. *Hormones (Athens)*. 2006;5(2):90–106.
32. Kotsis V, Alevizake M, Stabouli S, Pitiriga V, Rizos Z, Sion M, Zakopoulos N. Hypertension and hypothyroidism: results from an ambulatory blood pressure monitoring study. *J Hypertens*. 2007;25(5):993–9. doi: 10.1097/HJH.0b013e328082e2ff.
33. Bielhuby M, Roemmler J, Manolopoulou J, Johnsen I, Sawitzky M, Schopohl J, Reincke M, Wolf E, Hoeflich A, Bidlingmaier M. Chronic



growth hormone excess is associated with increased aldosterone: a study in patients with acromegaly and in growth hormone transgenic mice. *Exp Biol Med* (Maywood). 2009;234(8):1002–9. doi: 10.3181/0901-RM-34.

34. Ullah MI, Uwaifo GI, Nicholas WC, Koch CA. Does vitamin D deficiency cause hypertension? Current evidence from clinical studies and potential mechanisms. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:579640. doi: 10.1155/2010/579640.

## References

- Chazova IE, Oshchepkova EV, Rogoza AN, Danilov NM, Chikhladze NM, Zhernakova YuV, Karpov YuA, Arkhipov MV, Barbarash OL, Galyavich AS, Grinshteyn Yul, Eregin SYa, Karpov RS, Kislyak OA, Kobalava ZhD, Konradi AO, Kukharchuk VV, Litvin AYU, Martynov AI, Medvedeva IV, et al. Diagnostika i lechenie arterial'noy gipertonii. Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii [Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation]. Moscow; 2013. 64 p. (in Russian).
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, Lefevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507–20. doi: 10.1001/jama.2013.284427.
- Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD004349. doi: 10.1002/14651858.CD004349.pub2.
- Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F; PAPA Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2293–300. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.059.
- Koch C, Chrousos G, editors. Endocrine hypertension. Underlying mechanisms and therapy. Contemporary endocrinology series. New York: Humana Press; 2013. 317 p. doi: 10.1007/978-1-60761-548-4.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51(6):1403–19. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.189141.
- Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori VM; Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3266–81. doi: 10.1210/jc.2008-0104.
- Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, Papadopoulos N, Vogiatzis K, Zamboulis C. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet*. 2008;371(9628):1921–6. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60834-X.
- Stowasser M. Update in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3623–30. doi: 10.1210/jc.2009-1399.
- Toniato A, Bernante P, Rossi GP, Pelizzo MR. The role of adrenal venous sampling in the surgical management of primary aldosteronism. *World J Surg*. 2006;30(4):624–7. doi: 10.1007/s00268-005-0482-2.
- Lafferty AR, Torpy DJ, Stowasser M, Taymans SE, Lin JP, Huggard P, Gordon RD, Stratakis CA. A novel genetic locus for low renin hypertension: familial hyperaldosteronism type II maps to chromosome 7 (7p22). *J Med Genet*. 2000;37(11):831–5. doi: 10.1136/jmg.37.11.831.
- Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV, Shackleton C, Kashgarian M, Lifton RP. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3117–23. doi: 10.1210/jc.2008-0594.
- Giacchetti G, Ronconi V, Lucarelli G, Boscaro M, Mantero F. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *J Hypertens*. 2006;24(4):737–45. doi: 10.1097/01.hjh.0000217857.20241.0f.
- Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J Androl*. 2009;30(6):726–33. doi: 10.2164/jandrol.108.007005.
- Mekala KC, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy in obesity in adults: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):130–7. doi: 10.1210/jc.2008-1357.
- Zhang J, Ge R, Matte-Martone C, Goodwin J, Shlomchik WD, Mamula MJ, Kooshkabad A, Hardy MP, Geller D. Characterization of a novel gain of function glucocorticoid receptor knock-in mouse. *J Biol Chem*. 2009;284(10):6249–59. doi: 10.1074/jbc.M807997200.
- Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(5):607–18. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02775.x.
- Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L, van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Hermus AR, Deinum J. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med*. 2009;151(5):329–37. doi: 10.7326/0003-4819-151-5-200909010-00007.
- Letavernier E, Peyrard S, Amar L, Zinzindohoue F, Fiquet B, Plouin PF. Blood pressure outcome of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism with or without unilateral adenoma. *J Hypertens*. 2008;26(9):1816–23. doi: 10.1097/HJH.0b013e-3283060f0c.
- Gomez-Sanchez EP. The mammalian mineralocorticoid receptor: tying down a promiscuous receptor. *Exp Physiol*. 2010;95(1):13–8. doi: 10.1113/expphysiol.2008.045914.
- Yukina MYu, Troshina EA. Feokhromotsitoma/paraganglioma [Pheochromocytoma/paraganglioma]. *Consilium Medicum*. 2014;16(4):56–63 (in Russian).
- Yukina MYu, Troshina EA, Bel'tsevich DG, Tyul'pakov AN, Lysenko MA. Feokhromotsitoma/paraganglioma: kliniko-geneticheskie aspekty [Pheochromocytoma/paraganglioma: clinical and genetic aspects]. *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]*. 2013;59(3):19–26 (in Russian).
- Troshina EA, Yukina MYu, Bel'tsevich DG. Simptomaticheskaya arterial'naya gipertenziya pri feokhromotsitome (klinicheskoe techenie, terapiya). Osobennosti provedeniya testa s klonidinom [Symptomatic arterial hypertension in pheochromocytoma (clinical course, treatment). Characteristics of the clonidine test]. *Consilium medicum*. 2013;15(4):75–9 (in Russian).
- Kacem M, Moussa A, Khochtali I, Nabouli R, Morel Y, Zakhama A. Bilateral Adrenalectomy for severe hypertension in congenital adrenal hyperplasia due to 11beta hydroxylase deficiency: long term follow-up. *Ann Endocri-*



- no1 (Paris). 2009;70(2):113–8. doi: 10.1016/j.ando.2008.12.005.
22. Wong SL, Shu SG, Tsai CR. Seventeen alpha-hydroxylase deficiency. *J Formos Med Assoc.* 2006;105(2):177–81. doi: 10.1016/S0929-6646(09)60342-9.
  23. Palermo M, Quinkler M, Stewart PM. Apparent mineralocorticoid excess syndrome: an overview. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48(5):687–96. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302004000500015>.
  24. Geller DS, Farhi A, Pinkerton N, Fradley M, Moritz M, Spitzer A, Meinke G, Tsai FT, Sigler PB, Lifton RP. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science.* 2000;289(5476):119–23. doi: 10.1126/science.289.5476.119.
  25. Pacak K, Koch K, Wofford M, Ayala A. Overview of endocrine hypertension. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2009 Oct 21 [update 2009 Oct 21]. Available from: <http://www.endotext.org/?s=Overview+of+Endocrine+Hypertension>.
  26. Xie J, Craig L, Cobb MH, Huang CL. Role of with-no-lysine [K] kinases in the pathogenesis of Gordon syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(9):1231–6. doi: 10.1007/s00467-006-0106-6.
  27. Bogaert Y, Linas S. The role of obesity in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2009;5(2):101–11. doi: 10.1038/ncpneph1022.
  28. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr; Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):335–9. doi: 10.1210/jc.2008-1763.
  29. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1526–40. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
  30. Charmandari E, Kino T, Ichijo T, Chrousos GP. Generalized glucocorticoid resistance: clinical aspects, molecular mechanisms, and implications of a rare genetic disorder. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1563–72. doi: 10.1210/jc.2008-0040.
  31. Fountoulakis S, Tsatsoulis A. Molecular genetic aspects and pathophysiology of endocrine hypertension. *Hormones (Athens).* 2006;5(2):90–106.
  32. Kotsis V, Alevizake M, Stabouli S, Pitiriga V, Rizos Z, Sion M, Zakopoulos N. Hypertension and hypothyroidism: results from an ambulatory blood pressure monitoring study. *J Hypertens.* 2007;25(5):993–9. doi: 10.1097/HJH.0b013e328082e2ff.
  33. Biellohuby M, Roemmler J, Manolopoulou J, Johnsen I, Sawitzky M, Schopohl J, Reincke M, Wolf E, Hoeflich A, Bidlingmaier M. Chronic growth hormone excess is associated with increased aldosterone: a study in patients with acromegaly and in growth hormone transgenic mice. *Exp Biol Med (Maywood).* 2009;234(8):1002–9. doi: 10.3181/0901-RM-34.
  34. Ullah MI, Uwaifo GI, Nicholas WC, Koch CA. Does vitamin D deficiency cause hypertension? Current evidence from clinical studies and potential mechanisms. *Int J Endocrinol.* 2010;2010:579640. doi: 10.1155/2010/579640.
  35. Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J Androl.* 2009;30(6):726–33. doi: 10.2164/jandrol.108.007005.
  36. Mekala KC, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy in obesity in adults: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):130–7. doi: 10.1210/jc.2008-1357.
  37. Zhang J, Ge R, Matte-Martone C, Goodwin J, Shlomchik WD, Mamula MJ, Kooshkabad A, Hardy MP, Geller D. Characterization of a novel gain of function glucocorticoid receptor knock-in mouse. *J Biol Chem.* 2009;284(10):6249–59. doi: 10.1074/jbc.M807997200.

## Secondary (endocrine) hypertension: lecture

Yukina M.Yu.<sup>1</sup> • Troshina E.A.<sup>1</sup> • Bel'tsevich D.G.<sup>1</sup> • Platonova N.M.<sup>1</sup>

Hypertension is a very common disease with high morbidity and reduction in quality of life. Endocrine disorders are the most common cause of secondary hypertension affecting ~3% of the population. Primary aldosteronism can be the cause of endocrine hypertension more often than other endocrine disorders. Other less common causes of endocrine hypertension include Cushing syndrome, pheochromocytoma, thyroid disorders, and hyperparathyroidism. Endocrine hypertension is potentially curable if the underlying cause is

identified and treated accordingly. Younger age at manifestation of resistance to multiple antihypertensive drugs, together with other clinical signs of an endocrine disorder, should raise the suspicion and prompt the appropriate evaluation.

**Key words:** endocrine hypertension, secondary hypertension, primary aldosteronism, pheochromocytoma, Cushing syndrome

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-501-512

**Yukina Marina Yu.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology<sup>1</sup>  
✉ 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 668 20 73.  
E-mail: endo-yukina@yandex.ru

**Troshina Ekaterina A.** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapeutic Endocrinology<sup>1</sup>

**Bel'tsevich Dmitriy G.** – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Surgery<sup>1</sup>

**Platonova Nadezhda M.** – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Center; 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation



# Vascular calcification, atherosclerosis and bone loss (osteoporosis): new pathophysiological mechanisms and future perspectives for pharmacological therapy

Dolzhenko A.<sup>1</sup> • Richter T.<sup>2</sup> • Sagalovsky S.<sup>2</sup>

**Dolzhenko Anatoliy** – MD, PhD, Professor, Consultant, Institute of Molecular Medicine<sup>1</sup>

**Richter Thomas** – MD, PhD, Head of Department of Cardiology<sup>2</sup>

**Sagalovsky Stanislav** – MD, PhD, Head of Department of Orthopedics<sup>2</sup>

✉ 4 Parkstraße, Bad Lausick, 04651, Deutschland. Tel.: +49 (0) 343 45/61-761. E-mail: s.sagalovsky@gmail.com

Vascular calcification or ectopic mineralization in blood vessels is an active, cell-regulated process, increasingly recognized as a general cardiovascular risk factor. Ectopic artery mineralization is frequently accompanied by decreased bone mineral density or disturbed bone turnover and development of the osteoporosis. The latest data support the correlation of osteoporosis and atherosclerosis, indicating the parallel progression of two tissue destruction processes with increased fatal and non-fatal coronary events, as well as a higher fracture risk. Patients with osteoporosis, have a higher risk of cardiovascular diseases than subjects with normal bone. Many proteins responsible for bone formation and resorption have been identified in the arterial wall. Vascular calcification includes mostly osteogenic and, to a lesser extent chondrogenic differentiation of osteoblasts and osteoclast-like cells. It has been shown that many of the regulators of bone formation and resorption some bone structural proteins, such as osteoprotegerin (OPG), receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL) are also expressed in the atherosclerotic plaque. When RANKL binds to RANK, osteoclasts are activated and bone resorption occurs and processes of vascular calcification become also activated. OPG, protein homologue to receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B (RANK), can bind to RANKL, blocking the binding of RANKL to RANK, that results

in inhibition of differentiation of preosteoclasts to mature osteoclasts, lower osteoclast capacity for resorption of bone mineral matrix, and development vascular calcification. The latest data supports that cathepsin K, a cysteine protease, can efficiently degrade type I and II collagen, both of which are major matrix components of the bone and atherosclerotic plaque. These findings further underscore the potential of cathepsin K as a target for novel molecules to treat osteoporosis and atherosclerosis. Thus, the discovery of the cytokine RANKL-RANK-OPG system and significant role of the cathepsin K in the process of bone remodeling, vascular calcification and atherosclerosis has made progress in understanding the mechanisms of disease development and possibly to develop new dual therapies. New therapies for osteoporosis and atherosclerosis that may potentially improve or augment existing treatments include the recently approved anti-receptor activator of NF- $\kappa$ B-ligand monoclonal antibody fms (denosumab) and the cathepsin K inhibitor odanacatib, presently in the late stage of clinical development.

**Key words:** atherosclerosis, osteoporosis, common mechanisms, RANKL-RANK-OPG system, cathepsin K, denosumab, odanacatib

<sup>1</sup> Martin-Luther University Halle-Wittenberg; 1 Heinrich-Damerow-Straße, Halle, 06112, Germany

<sup>2</sup> Median Clinic; 4 Parkstraße, Bad Lausick, 04651, Germany

## Introduction

Cardiovascular disease and osteoporosis are public health problems with several epidemiological links and important economic consequences [1–7]. Recent studies have demonstrated that cardiovascular disease and mortality are associated with reduced bone mineral density and bone fracture (Fig. 1) [8–11]. Cardiovascular disease and osteoporosis might be related to each other in terms of pathogenesis and therapeutic agents [12]. Osteoporosis is a progressive systemic skeletal disorder characterized by low bone mineral density (BMD), deterioration of the microarchitecture of bone tissue, and increased risk for fracture [5, 6]. Osteoporosis is becoming an escalating problem worldwide due to an increase in life expectancy and therefore in the ageing of population. Currently it is estimated that over 200 million people worldwide suffer from this disease [7, 8]. An estimated prevalence in Europe is expected to rise to 12 million of persons with osteoporosis older 50 years of age by the year 2010 and to nearly 14 million by the year 2020. Cardiovascular diseases (CVD) are the most frequent cause of premature death in modern industrialized countries, accounting for 4.35 million deaths each year in Europe, and 35% of all deaths in the United Kingdom and the United States [13]. The World Health Organization (WHO) estimates there will be about 20 million CVD deaths in 2015, accounting for 30 percent of all deaths worldwide [14].

Vascular calcification is an independent risk factor for CVD. Calcification of any artery or cardiac valve increases the risk cardiovascular events and mortality three- to fourfold and is accepted as a predictor of coronary heart disease [15]. Vascular calcification reduces arterial elasticity resulting in substantial morbidity and mortality from hypertension, aortic stenosis, cardiac hypertrophy, myocardial infarction and lower limb ischemia [16, 17]. In the recent years, several studies have indicated important roles for RANK-RANKL-OPG cytokine system and proteasome cathepsins in the atherogenesis [18, 19] and osteoporosis [20, 21]. Cathepsin K inhibitors, which block the effects of cathepsin on bone resorption, and the role of cathepsins in atherogenesis attracted attention to investigation of the therapeutic potential of cathepsin inhibitors on the initiation and/or progression of atherosclerosis and osteoporosis [22, 23, 24]. The fact that these drugs act both on osteoporosis and on vascular calcification suggests that these diseases share common pathophysiological pathways. In this review, we will focus on recent evidence for new mechanisms regulating vascular calcification, including the potential role of the RANK-RANKL-OPG axis and cathepsin K. Finally, we review potential treatments that are under



**Fig. 1.** The osteoporosis / arterial calcification syndrome. Computerized tomography demonstrating severe aortic calcification (arrow) in a 71-year-old man with an osteoporotic hip fracture (T-score by DEXA: -3.1 at the spine and -2.6 at the proximal femur). His risk profile includes type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension and a 60-pack-year history of cigarette smoking

investigation for preventing and/or regression of vascular calcification and osteoporosis.

## Cellular and molecular pathophysiology of osteoporosis

Osteoporosis results from an imbalance between bone resorption and bone formation favoring bone resorption. The major cell types responsible for these two processes are osteoblasts and osteoclasts.

Cells involved in bone remodeling:  
osteoblasts and bone formation

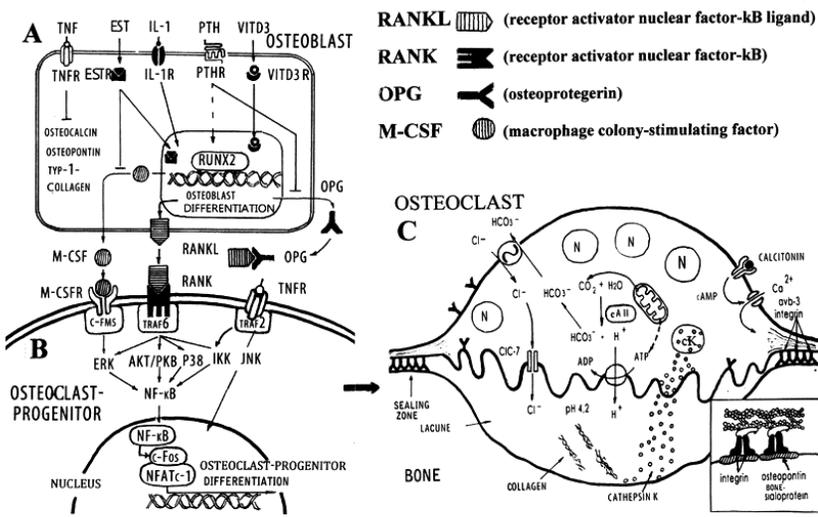
Bone is a dynamic tissue that undergoes life-long adaptation to attain and preserve skeletal size, shape and structural integrity and regulate mineral homeostasis. Two processes, remodeling and modeling, underpin the development and maintenance of the skeletal system. Bone modeling is responsible for growth and mechanically induced adaptation of bone; it requires that the process of bone formation and bone resorption, while globally coordinated, occur independently at distinct anatomical locations [25, 26]. This tightly coordinated event requires the synchronized activities of multiple cellular participants to ensure bone resorption and formation occur sequentially at the same anatomical location to preserve bone mass. Bone remodeling is a physiological process that maintains the integrity of the skeleton by removing old bone and replacing it with a young matrix. Two principle cell types are found in bone, the osteoclast and the osteoblast, which are the major effectors in the bone matrix turnover [27, 28]. Osteoblasts and osteoclasts dictate skeletal mass, structure, and



strength via their respective roles in resorbing and forming bone. Osteoblasts are specialized mesenchymal-derived cells whose function is the deposition and maintenance of skeletal tissue. Osteoblasts derive from pluripotent mesenchymal stem cells (MSC) that prior to osteoblast commitment can also differentiate into other mesenchymal cell lineages, such as fibroblasts, chondrocytes, myoblasts and bone marrow stromal cells, including adipocytes, depending on the activated signaling transcription pathways [29]. Thus, understanding the mechanisms that control the differentiation of osteoblastic cells from MSC is one of the fundamental areas of research in bone biology. Several specific transcription factors are responsible for the commitment of pluripotent MSC into the osteoblast cell lineage [30]. Lineage specific gene expression is ultimately under the control of research of bone biology. Several specific transcription factors are responsible for the commitment of pluripotent MSC into the osteoblast cell lineage [31]. Lineage specific gene expression is ultimately under the control of transcription factors that act to regulate specific gene expression. They act as the key switching mechanisms to induce gene transcription. Considerable progress has been made in identifying those transcription factors which act as “master switches” during commitment of multipotent cells to specific lineages. A major breakthrough in understanding genetic regulation of osteoblast differentiation was made with the identification of the role of the transcription factor core binding factor-1 (Cbfa-1/runt-related transcription factor-2 (RUNX-2)) [32, 33]. Cbfa-1/RUNX-2 expression is an absolute requirement for osteoblast differentiation. In Cbfa-1 knockout mice, there is a normal cartilaginous skeleton seen but a complete absence of bone formation [34, 35]. Cbfa-1/RUNX-2 has been known to interact directly with the osteocalcin promoter to induce its expression [36]. However, an additional transcription factor, Osterix, which is a downstream target for Cbfa-1/RUNX-2, has also been shown to be an absolute requirement for normal osteoblast differentiation in knockout mice experiments [37]. More recent studies have shown the existence of distinct isoforms of Cbfa-1, which may have subtly different roles during normal tissue formation, including regulation of cartilage expression, in addition to bone. Another is the runt-related gene that plays an important role in the commitment of multipotent MSC to the osteoblastic lineage and for osteoblast differentiation at an early stage is RUNX-2. Cbfa-1/RUNX-2 is involved in the production of bone matrix proteins [38], as it is able to upregulate the expression of major bone matrix protein genes, such as those of type I collagen, osteopontin, bone sialoprotein and osteocalcin

leading to an increase of immature osteoblasts from MSC and the immature osteoblasts from immature bone [39].

Osteoblast commitment, differentiation and growth are controlled by several local and systemic factors that can also act in a paracrine and/or autocrine way and that can regulate the activity of specific transcription factor [40]. Huge advances have been made in the understanding of cellular and molecular control of bone formation in the past decade. The establishment of *in vitro* models of osteoblast differentiation and formation has been essential for determining the effects of specific growth factors and growth factor-induced transcription factors on osteogenesis. Osteoblasts play a crucial role in the process of bone formation, in the induction and regulation of extracellular matrix mineralization and in the control of bone remodeling [41, 42]. During bone formation, mature osteoblasts synthesize and secrete type I collagen (which represents the greater part of the organic extracellular bone matrix) and various non-collagen proteins, such as osteocalcin, osteopontin and bone sialoprotein (which exert various essential functions, including regulation of bone turnover, control of bone mineral deposition and regulation of bone cell activity). Osteocalcin (Gla) is a vitamin-K-dependent osteoblast-specific protein whose synthesis is enhanced by 1.25 OH vitamin D<sub>3</sub> and reflects metabolic cellular activity. Of the *de novo* synthesized osteocalcin, 60–90% is incorporated into the bone matrix where it binds to hydroxyapatite during matrix mineralization. Osteopontin (OPN) is a phosphorylated acidic glycoprotein that is present in large amounts in immature bones. OPN is synthesized by osteoblast but is expressed by other cellular types, such as chondrocytes; it is involved in various physiological and pathological events. Bone sialoprotein I is a glycosylated, phosphorylated and sulfated protein that promotes hydroxyapatite crystal nucleation and osteoblast differentiation [43]. This has been confirmed by the observation that bone sialoprotein-knockout mice present hypomineralized bone, a reduction in the size of their long bones and aberrant levels of osteoblast markers [44]. Osteoblasts also synthesize cytokine interleukin (IL)-1 and IL-6, which control bone cells in an autocrine and/or paracrine manner. Various *in vitro* studies of human and murine osteoblastic cell lines suggest that IL-1 can affect proliferation, collagen and osteocalcin synthesis and alkaline phosphatase (Alp) production [45, 46]. Osteoblasts express receptors for various hormones including parathyroid hormone (PTH) [47], 1.25 (OH) 2D<sub>3</sub> [48], estrogens [49], which are involved in the regulation of osteoblast differentiation and activity. Vitamin D<sub>3</sub> is able to modulate



**Fig. 2.** RANKL-RANK-OPG system and regulation of osteoclast precursor by osteoblast (A, B) and mechanisms of osteoclastic bone resorption (C). Under physiologic condition, RANKL produced by osteoblasts binds to its receptor RANK on the surface of osteoclast precursors and recruits the adaptor protein TRAF6, leading to NF- $\kappa$ B activation and translocation to the nucleus. NF- $\kappa$ B increases c-Fos expression and c-Fos interacts with NFATc1 to trigger the transcription of osteoclastogenic genes. OPG inhibits the initiation of the process by binding to RANKL. The mechanisms of osteoclastic bone resorption (C): several transport systems including the H<sup>+</sup>-ATPase proton pump, Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchanger and chloride channel are responsible for the acidification in the osteoclastic resorption lacuna. The osteoclast attaches to bone, which prompts formation of a convoluted ruffled membrane and a resorptive microenvironment beneath the cell. Hydrochloric acid, the product of a vacuolar-type H<sup>+</sup>-ATPase and charge-coupled Cl channel concentrated in the ruffled membrane, is secreted, resulting in mineral dissolution. Vesicles containing acidic collagenolytic enzymes in the form of cathepsins K fuse with the bone-apposed membrane, leading to matrix degradation. Intracellular pH balance is maintained by a passive Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchanger on the contra-resorptive surface of the cell. In the right corner: this figure summarized current information and hypotheses on the regulating role of  $\alpha$ <sub>v</sub> $\beta$ <sub>3</sub>-integrin in osteoclast formation, adhesion, polarization and migration. The natural ligand for  $\alpha$ <sub>v</sub><sub>3</sub>-integrin is not known; however, osteopontin and bone sialoprotein are two RGD (arginine-glycine-aspartate) containing proteins which could potentially be ligands. See text for more details; TNF and TNFR – tumor necrosis factor- $\alpha$  and its receptor; EST and ESTR – estrogen and its receptor; IL-1 and IL-1R – interleukin-1 and its receptor; PTH and PTHR – parathyroid hormone and its receptor; VitD3 and VitD3R – 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its receptor; RUNX2 – runt-related transcription factor 2; OPG – osteoprotegerin; RANK – receptor activator nuclear factor- $\kappa$ B; RANKL – receptor activator nuclear factor- $\kappa$ B ligand; TRAF2 and TRAF6 – tumor necrosis factor receptor-associated factor 2 and 6; NFATc-1 – nuclear factor of activated T cells; M-CSF and M-CSFR – macrophage colony stimulating factor-1 and its receptor; C-FMS – colony stimulating factor-1 receptor; c-Fos – transcription factor; ERK – extracellular signal-regulated kinase; AKT/PKB – serine/threonine protein kinase B; P38 – mitogen-activated protein kinase; IKK – inhibitor kappa B kinase; JNK – Jun N-terminal kinase; NF- $\kappa$ B – nuclear factor kappa B; cAMP – cyclic adenosine monophosphate; ATP – adenosine triphosphate; ADP – adenosine diphosphate; ClC-7 – chloride channel; cAll – carbonic anhydrase II; cK – cathepsin K

the metabolic activity of osteoblasts through the activation of a series of vitamin D-responsive genes that reflect a more mature osteoblast phenotype.

Control of bone remodeling by osteoblasts:  
 the role of RANKL-RANK-OPG system in the osteoclast development

In the recent years it has become evident that osteoblasts have a global role in orchestrating the bone remodeling

process. Their function is not restricted solely to bone formation, but it is now firmly established that they are responsible for initiating bone resorption. In cellular terms, apart from forming the mineral and organic extracellular compartment of bone, the osteoblast provides the essential and sufficient stimuli that control the behavior of the osteoclast, an event that occurs via cell-cell interaction. The bone resorption cascade involves a series of steps directed towards the removal of both the mineral and organic constituents of the bone matrix by osteoclasts, aided by osteoblasts. The role of the osteoclast as a major resorbing cell and its structure and biochemical properties have been well characterized [50]. The first stage involves the recruitment and dissemination of osteoclast progenitors to the bone. Progenitor cells are recruited from the haemopoietic tissue such as bone marrow and splenic tissue to the bone via the bloodstream. They proliferate and differentiate into osteoclasts through a mechanism involving cell-to-cell interaction with osteoblast stromal cells. Osteoclast formation from osteoclast precursors is regulated mostly by osteoblastic cells during normal bone remodeling. Osteoblastic cells in the bone marrow express two cytokines that are required for osteoclast progenitor differentiation into osteoclasts: RANKL and osteoprotegerin (OPG) [27, 51] (Fig. 2A). The discoveries of the RANKL and OPG have revolutionized our understanding of the process underlying osteoclast formation and activation [51, 52]. RANKL and OPG potently stimulate and inhibit, respectively, osteoclast differentiation.

Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL) RANKL, similar to OPG, belongs to the TNF superfamily. It is a homotrimeric glycoprotein consisting of 316 aminoacids which exists as a transmembrane protein and in a soluble form. Most of the factors that stimulate osteoclasts' formation and activity induce RANKL expression by osteoblastic and stromal cells. RANKL is also expressed in activated T-lymphocytes, lymph nodes, thymus, mammary glands, lungs, spleen and bone marrow [53]. It is considered to be a dendritic-cell stimulator; that was a reason to propose its first name TRANCE – TNF-related activation-induced cytokine. RANKL acts as a survival factor for dendritic cells and for mature T-cells through regulation of their proliferation. While OPG presents as a soluble bone protector, RANKL is considered to be stimulator of bone resorption. It is a pro-resorptive factor because of induction of osteoclasts' differentiation and activation of mature osteoclasts. In contrast to OPG deficient mice, RANKL transgenic mice exhibit marked osteoporosis, while mice disrupted for RANKL are strongly osteopetrotic, with a total absence of mature



osteoclasts [53]. RANKL production is stimulated by IL-1, IL-6, IL-11, IL-17, TNF- $\alpha$ , vitamin D3, calcium, PTH, glucocorticoids, prostaglandin E2 and immunosuppressive drugs [53, 54]. Its production is downregulated by TGF- $\beta$  [55]. RANKL stimulates RANK and in presence of stimulating factors (e.g. M-CSF) may lead to initiation of osteoclastogenesis, i.e. development of multinucleated bone-resorptive osteoclasts from monocytes' precursors [56]. It also promotes the resorptive activity and survival of mature osteoclasts. RANKL is a membrane-bound factor that is produced by osteoblasts and stromal cells in response to a variety of signals such as PTH, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and IL-1. RANKL bind to the cytoplasmic membrane receptor RANK (receptor activator of NF- $\kappa$ B), which is a member of the TNF receptor super family and subsequently induces both osteoclast differentiation and activation. OPG is a soluble decoy receptor for RANKL and can inhibit its effects, thereby preventing osteoclast development and subsequent bone resorption [53, 57]. Overexpression of OPG in transgenic mice results in osteopetrosis and, conversely, OPG deficient mice exhibit severe osteoporosis. Many of the same agents that stimulate RANKL expression (including PTH, IL-1, prostaglandin E) also inhibit OPG expression [48, 58], which enhances osteoclastogenesis even further. While fibroblast growth factor-2 induces RANKL expression by osteoblasts, it also inhibits osteoclast differentiation directly by interfering with the action of macrophage colony stimulating factor (M-CSF) [56]. In contrast to the stimulatory effects of the agents described above, estrogens inhibit the production of RANKL by osteoblasts [49]. Transforming growth factor (TGF)- $\beta$  also strongly suppresses RANKL expression by osteoblasts, whereas it stimulates OPG expression [55]. Administration of RANKL to mice causes osteoporosis, whereas disruption of the RANKL gene in mice leads to severe osteopetrosis, impaired tooth eruption, and the absence of osteoclasts [59, 60]. Membrane bound M-CSF is also a critical early modulator in the differentiation of osteoclasts [56]. M-CSF binds to c-fms on the surface of osteoclast precursors, and this event enhances their proliferation and survival. M-CSF enhances the survival of monocyte stem cells, thereby permitting them to respond to direct inducers of differentiation such as RANKL. A combination of M-CSF and RANKL is sufficient for human, mouse, and rat multinucleated osteoclast formation *in vitro* [61]. Although RANKL is critical for osteoclast formation and activation, a series of complementary studies has revealed a number of additional gene products necessary for osteoclastogenesis and a variety of hormones and cytokines that modulate osteoclast formation [27, 53]. Deletion

of the genes for M-CSF, c-fos, RANK and NF- $\kappa$ B results in absent osteoclast formation that confirms their requirement for osteoclastogenesis. Osteoclasts are formed in mice with deleted genes for TRAF6 and the c-fos; however, these osteoclasts exhibit defects in bone resorption resulting in osteopetrosis [62]. Interestingly, another TRAF6 knockout mice exhibit defective osteoclastogenesis. TRAF6 activates the MAP kinase cascade, and eventually activates JNK, JKK and N- $\kappa$ B have been directly implicated in the response to RANKL [62, 63]. Different domains of TRAF6 modulate both the initial differentiation and subsequent maturation of osteoclasts by activating various kinase cascades. RANKL also activates NF- $\kappa$ B in osteoclasts, in large part via TRAF stimulation of I $\kappa$  kinase (IKK) to phosphorylate I $\kappa$ B, which then dissociates from NF- $\kappa$ B, and permits NF- $\kappa$ B translocation into the nucleus and subsequent binding to NF- $\kappa$ B responsive genes. TNF- $\alpha$  also acts to induce osteoclast formation and activation in concert with RANKL via the TNF receptor and TRAF2/6 and subsequently to activate NF- $\kappa$ B signaling [62].

#### Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B (RANK)

RANK, another member of TNF receptor superfamily, is a homotrimeric transmembrane protein consisting of 616 aminoacids. It is expressed on osteoclasts' precursors, mature osteoclasts, dendritic cells, mammary glands, and some cancer cells including breast and prostate cancers that have very high bone metastatic potential [64, 65]. After binding its ligand RANKL, RANK assembles into functional trimeric receptor. This trimerisation is required to generate multiple intracellular signals that regulate cell differentiation, function and survival, among the others – those of mature and functional osteoclasts.

#### Osteoprotegerin (OPG)

Osteoprotegerin, called “bone protector”, belongs to the TNF receptor's family. It is a soluble glycoprotein (has no transmembrane domain) consisting of 380 aminoacids and seven domains. It is expressed in many types of cells like osteoblasts, heart, kidney, liver, spleen and bone marrow [66, 67]. In bone tissue OPG is produced by osteoblasts, while in the vessels by endothelial (EC) and vascular smooth muscle (VSMCs) cells. Molecules that upregulate OPG synthesis by osteoblasts are: IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-11, IL-17, IL-18, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , bone morphogenic protein (BMP-2), calcium, vitamin D3, estrogens, angiotensin II and platelet derived growth factor (PDGF) [68]. In contrary, PTH, glucocorticoids, prostaglandin E2, immunosuppressant drugs, peroxisome proliferators activated receptor (PPAR- $\gamma$ ) and basic fibroblast

growth factor (bFGF) downregulate OPG production [52, 64, 68, 69]. OPG has been identified as a cytokine that increases mineral density and volume of bone tissue by decreasing the number of active osteoclasts. Overexpression of OPG in transgenic mice results in severe osteopetrosis, characterized by increased bone turnover and inhibition of osteoclastogenesis [16, 70]. OPG-deficient mice develop osteoporosis because of unopposed actions of RANKL to stimulate osteoclastic cells formation, activity and survival [52, 71]. Based on the presence of renal artery and aortic medial calcification in osteoprotegerin deficient mice, OPG also appears to protect large vessels from media calcification [72]. Osteoprotegerin functionally acts as a decoy receptor that blocks interaction between the receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B (RANK) and its ligand (RANKL), thereby inhibiting osteoclasts' differentiation, as well as their activity, and prevents bone loss. OPG has also been shown to bind TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL/Apo2L), another member of TNF ligand super family. In this way it inhibits the induction of human osteoclasts apoptosis by preventing TRAIL from binding to its receptors [73, 74]. OPG is also involved in efficient antibody response and B-cell maturation [75]. In endothelial cells OPG is physically associated with von Willebrand factor (vWF), a glycoprotein involved in primary hemostasis and also an important marker of endothelial injury. OPG and vWF are rapidly secreted in response to inflammatory stimuli that can prove the OPG role in vascular injury, inflammation and hemostasis [76]. Because OPG is able to bind vWF reductase, thrombospondin-1 (TSP-1), it may also play a role in regulation of thrombus formation [77].

#### OPG/RANK/RANKL interaction

RANKL acts through its receptor RANK. After binding, RANKL induces intracellular signals that regulate differentiation, function and survival of osteoclasts. OPG secreted by osteoblastic lineage cells acts as a decoy receptor binding RANKL and preventing RANKL interaction with RANK. This results in inhibition of osteoclastic differentiation and consequently leads to decreased bone resorption. Additionally, OPG modulate the RANKL half-life, and in its turn, RANKL controls the bioavailability of OPG, its internalization and degradation [78]. Because OPG directly counter all RANKL-mediated actions through RANK, RANKL/OPG ratio is an important determinant of bone mass and skeleton integrity. Imbalances in the RANKL/OPG ratio or RANK signaling underlie the pathophysiology of many skeletal disorders with excessive bone loss, excessive bone formation, or diseases with disordered bone remodeling [79]. It has

also been shown that this system is involved in regulation of immune system and development of vascular calcification [80].

#### Osteoclast and bone resorption

The development of an *in vitro* bone resorption model using isolated primary osteoclasts and mineralized bone matrix as a substrate almost twenty years ago provided an excellent system for detailed cell biological studies of bone resorption [81, 82]. Although this model has several limitations in attempts to study the whole physiological cascade of bone resorption, it provides an excellent tool for detailed studies of cellular mechanisms involved in the destruction of mineralized bone matrix. The sequence of cellular events needed for bone resorption is called the “resorption cycle”. Resorption requires cellular activation, such as migration of the osteoclast to the resorption site, its attachment to the bone, polarization and formation of new membrane domains, dissolution of hydroxyapatite, degradation of organic matrix, removal of degradation products from the resorption lacuna, and finally either apoptosis of the osteoclasts or their return to the non-resorbing stage (Fig. 2C). The term “resorption cycle” covers neither the differentiation pathway nor the cellular activities needed for the fusion of mononuclear precursor to form the multinuclear mature osteoclast. It should not be mistaken for the more widely used term “remodeling cycle”, which is used to describe the bone remodeling at the tissue level that involves the activities of various cell types. After migration of the osteoclast to the resorption site, a specific membrane domain, the sealing zone, is formed beneath the osteoclast. The plasma membrane attaches tightly to the bone matrix and seals the resorption site from its environment. The molecular interaction between the plasma membrane and the bone matrix at the sealing zone is still unknown. Several lines of evidence have shown, however, that integrins play an important role in early phases of the resorption cycle [83]. At least four different integrins are expressed in osteoclasts:  $\alpha_v\beta_3$ ,  $\alpha_v\beta_5$ ,  $\alpha_2\beta_1$  and  $\alpha_v\beta_1$  [84]. The role of  $\alpha_v\beta_3$  has received much attention, because antibodies against  $\alpha_v\beta_3$ , as well as arginine-glycine-aspartic acid (RGD)-containing peptides such as echistatin and kistrin, are defective inhibitors of bone resorption both *in vitro* and *in vivo*.  $\alpha_v\beta_3$  is highly expressed in osteoclasts and is found in the plasma membrane and in various intracellular vacuoles. However, the exact function of  $\alpha_v\beta_3$  in resorbing osteoclasts remains unknown; the integrin could play a role both in adhesion and migration of osteoclasts and in endocytosis of resorption products. The latter possibility is supported by the observation that high amounts of  $\alpha_v\beta_3$  are



present at the ruffled border and by recent data from receptor-binding assays showing that denaturated type I collagen has high affinity to  $\alpha_v\beta_3$  [42, 85]. Some authors have suggested that  $\alpha_v\beta_3$  integrin also mediates the attachment of the sealing zone to the bone matrix [85]. Previous ultrastructural studies indicated that resorbing osteoclasts were highly polarized cells [86]. Current data suggest that resorbing osteoclasts contain not only the sealing zone but also at least three other specialized membrane domains: a ruffled border, a functional secretary domain and a basolateral membrane [85, 87]. As the osteoclast is preparing to resorb bone, it attaches to the bone matrix through the sealing zone and forms another specific membrane domain, the ruffled border. The ruffled border is a resorbing organelle, and it is formed by fusion of intracellular acidic vesicles with the region of plasma membrane facing the bone [87]. During this fusion process much internal membrane is transformed and creates long, finger-like projections that penetrate the bone matrix. The characteristics of the ruffled border do not match those of any other plasma membrane domains described. Although facing the extracellular matrix, it has several features that are typical of the late endosomal membranes. Several late endosomal markers, such as CIC-7, V-type H-ATPase, are densely concentrated at the ruffled border [88, 89]. The main physiological function of osteoclasts is to degrade the mineralized bone matrix. This involves dissolution of crystalline hydroxyapatite and proteolytic cleavage of the organic matrix, which is rich in collagen. Before proteolytic enzymes can reach and degrade collagenous bone matrix, tightly packed hydroxyapatite crystals must be dissolved. It is now generally accepted that the dissolution of mineral occurs by targeted secretion of HCl through the ruffled border into the resorption lacuna. This is an extracellular space between the ruffled border membrane and the bone matrix, which is sealed from the extracellular fluid by the sealing zone. The low pH in the resorption lacuna is achieved by the action of ATP-consuming vacuolar proton pumps both at the ruffled border membrane and in intracellular vacuoles. Osteoclasts attach to bone and form a circumferential sealing zone that isolates the bone resorption compartment from the extracellular space. Osteoclast plasma membrane within the sealing zone develops into the ruffled border. The observation that  $\text{NH}_4\text{Cl}$  reversibly inhibits bone resorption by osteoclasts indicates that the resorption compartment is acidic and that the sealing zone does not permit the entry of  $\text{H}^+$  and  $\text{NH}_4^+$ . The osteoclast cytoplasm is rich in carbonic anhydrase II (CA II) [90, 91], providing a continuous supply of protons and bicarbonate. Protons are transported across this

membrane into the bone resorption compartment by vacuolar-type  $\text{H}^+$ -ATPase (V-type ATPase) [92, 93]. Chloride ions passively follow the protons through conductive anion channels. The combined activities of the proton pump and chloride channel acidify the resorption compartment and alkalize the cytoplasm. Bicarbonate exits the cell into the extracellular space in exchange for chloride via a basolateral electroneutral anion exchanger, correcting the cytoplasmic alkalization and compensating for cytoplasmic chloride loss. The net result of these coordinated transport activities is the transcellular movement of HCl into the bone resorption compartment. This model predicts that both the ruffled border proton pump and chloride channel play key roles in bone resorption. The proton pump provides the proton-motive force necessary to generate a pH gradient. However, the pump is electrogenic. The chloride channel short-circuits the electrogenic pump and allows maximal proton transport. It follows that limitation of the chloride conductance could inhibit acid transport independently of the intrinsic activity of the proton pump. Similarly to a current model for regulation of the pH of some intracellular organelles, regulation of the anion conductance rather than proton pump activity could be the key point at which the rate of osteoclast acid transport, and hence bone resorption, is governed. Thus, molecular characterization of the ruffled border chloride channel may provide insight into regulation of osteoclast bone resorption and could define a pharmacological target for the treatment of metabolic bone disease [94]. The osteoclast proton pump is sensitive to bafilomycin A1, which also effectively inhibits bone resorption both *in vitro* and *in vivo*. The recent finding that vacuolar ATPase at the ruffled border contains cells specific subunits has further encouraged development of resorption inhibitors that inhibit the osteoclast proton pump. Protons for the proton pump are produced by cytoplasmic carbonic anhydrase II, high levels of which are synthesized in osteoclasts. In order to generate protons, the presence of CA II is essential. It catalyzes the conversion of  $\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{CO}_2$  into  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , which then is ionized into  $\text{H}^+$  and  $\text{HCO}_3^-$  [94, 95]. A mutation in CA II can cause osteopetrosis due to non-functional osteoclasts [45]. The  $\text{HCO}_3^-$  ions are exchanged for  $\text{Cl}^-$  through an anion exchanger, a membrane transporter protein AE2 located in the basolateral membrane, leading to continued influx of  $\text{Cl}^-$  for acidification of the resorption lacuna [96, 97]. After solubilization of the mineral phase, several proteolytic enzymes degrade the organic bone matrix, although the detailed sequence of events at the resorption lacuna is still obscure. Two major classes of proteolytic

enzymes, lysosomal cysteine proteinases and matrix metalloproteinases (MMPs) have been studied most extensively. Osteoclasts produce proteases, of which cysteine proteinase cathepsin K has been proven to be the most important [98], aiding to the degradation of the organic bone matrix. Eleven different types have been described (B, C, F, H, K, L and other) with cathepsin K being the most important with respect to bone remodeling, since it is a protease with intense collagenase activity, especially with respect to acid pH, which is essential to dissolve calcic hydroxyapatite, the main mineral component of bone. It degrades the two types of collagen, I and II and is predominantly expressed in osteoclasts [99, 100]. Cathepsin K gives rise to specific degradation products-like C terminal cross-linking telopeptide of type I collagen (CTXI), which can be used for measurements of bone resorption [100]. The role of cathepsin K in bone resorption was determined using evidence from an autosomal recessive osteochondrodysplasia named pycnodysostosis, a very rare disease characterized by high BMD, acroosteolysis of the distal phalanxes, short stature, and cranial deformities with late closing of the fontanelles [98, 101]. Studies in mice submitted to nonfunctional mutations of cathepsin have given rise to different models of osteopetrosis [102]. The bone matrix is resorbed, during which, MMP activity is known to give rise to a specific degradation fragment, C-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) [103]. After matrix degradation, the degradation products are removed from the resorption lacuna through a transcytotic vascular pathway from the ruffled border to the functional secretory domain, where they are liberated into the extracellular space. Quantitative data are still missing, but clearly large amounts of degraded extracellular material must be transported through the resorbing cell, given that the volume of the resorption pit can easily exceed the volume of the entire cell. The extent to which the degradation of collagen and other matrix components take place outside the cell and the extent to which it takes place in the cellular transcytotic compartments are not known. Recent results have suggested that tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP), a widely used osteoclast marker, is localized in the transcytotic vesicles of resorbing osteoclasts, and that it can generate highly destructive reactive oxygen species able to destroy collagen [103]. This activity, together with the co-localization of TRAP and collagen fragments in transcytotic vesicles, suggests that TRAP functions in further destruction of matrix-degradation products in the transcytotic vesicles. The observed mild osteopetrosis in TRAP-knockout mice supports this hypothesis [100, 103, 104].

## Cellular and molecular aspects of vascular calcification

Vascular calcification often occurs with atherosclerosis and various cardiovascular diseases. Vascular calcification can be categorized into four main types according to its location: atherosclerotic intimal calcification, medial calcification (Mönckeberg's sclerosis), cardiac valve calcification and calcific uremic arteriolopathy [105, 106]. Histologically, calcified deposits may be amorphous, chondromorphic or osteomorphic in structure, and may be characterized as metastatic or dystrophic. Medial calcification, also termed Mönckeberg's sclerosis, occurs in the tunica media of blood vessels. It is a characteristic feature of generalized arterial calcification of infancy [107, 108], chronic kidney disease and diabetes [109, 110], and is associated with increased cardiovascular mortality and the risk of amputation [13, 111, 112, 113]. Medial calcification occurs independently of atherosclerotic calcification and is a process similar to intramembranous bone formation, with no cartilaginous precursor required [114, 115]. Calcium deposition can be observed throughout most of the medial thickness in the early stage of disease. At later stages of the disease, the media is filled with circumferential rings of minerals. In some cases, osteocytes and bone trabeculae can also be observed. Atherosclerotic calcification of the intima is the formation of plaques within the intimal layer of large vessels, and underlies coronary artery disease and cerebrovascular disease, the most common forms of life-threatening cardiovascular disorders [116, 117]. Atherosclerosis can be induced by chronic inflammation and lipid deposition, with dyslipidemia frequently linked to the severity of calcium deposition [118, 119]. Atherosclerotic calcification is the most common form of calcific vasculopathy and occurs as early as in the second life decade just after fatty streak formation [114, 120]. Small aggregates of crystalline calcium can be detected in the developing lesions, and in adults in their forties greater lesion areas may be calcified. The degree of calcification correlates with the extent of atherosclerosis, with age and hypertension as dominant risk factors for systemic calcified atherosclerosis [121]. Although valuable research has defined many key factors and cell types involved, surprising new insights continue to arise that deepen our understanding and suggest novel research directions or strategies for clinical intervention in vascular calcification. One emerging area in vascular biology involves the RANKL-RANK-OPG system, recently discovered to be critical regulators of skeletal tissue. Overall, the RANKL-RANK-OPG system may mediate important and complex links between the bone and vascular systems. Thus, these molecules may play a central role in



regulating the development of vascular calcification coincident with declines in bone mineralization with osteoporosis [122, 123].

#### Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL-RANK-OPG

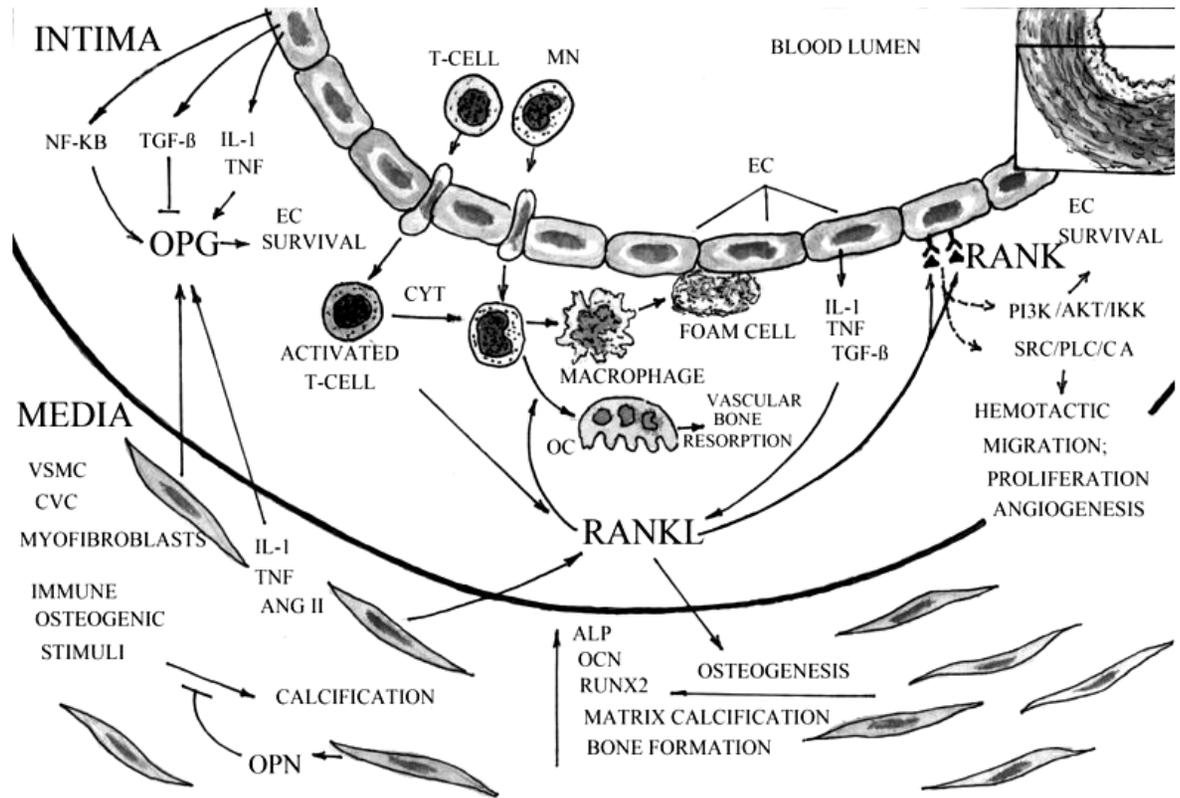
Like most biological processes, vascular calcification is actively regulated by the networks that involve positive and negative regulators, temporal expression or activation of modulators, and multiple amplification or suppressive feedback loops that orchestrate cell recruitment, differentiation, function, survival, and interactions with other cells or matrix molecules [124, 125]. Mounting evidence suggests that RANK, RANKL, and OPG may participate in multiple aspects of these processes governing vascular calcification.

The OPG-RANKL-RANK axis is undoubtedly of central importance in regulating immune and skeletal tissue. Recent data revealed that the vascular system is also involved in this axis [75, 126]. Vascular endothelial cells are leading coordinators of inflammatory response, and immune-mediated mechanisms are involved in an abundance of vascular diseases, including vascular calcification. Moreover, vascular calcification may involve differentiation of osteogenic cells from VSMC or calcifying vascular cells, expression of multiple ossification-related molecules, formation of calcified structures resembling bone, and attendance of T-cells, macrophages and endothelial cells, which may constitute the source or target of OPG-RANKL-RANK actions. It seems possible that the OPG-RANKL-RANK axis exerts an important role in the vascular system through immunobiologic and osteogenetic mechanisms. Growing evidence suggests that the triad of RANK-RANKL-OPG, key proteins involved in bone metabolism, may be important players in vascular calcification. OPG, RANKL and RANK are present in atherosclerotic plaques and valve disease, and their relative expression levels are different depending on the stage of the disease [127]. Vascular calcification, a degenerative process considered in the past to be a passive procedure, has now been suggested to be related to ossification. Many proteins responsible for bone formation have been identified on the arterial wall. The RANKL-RANK-OPG axis, responsible for ossification and bone mineralization, seems to play a major role in vasculature and atherosclerosis. The concept of an active role of RANKL-RANK-OPG system in vascular pathophysiology is intriguing and is gaining increasing support from both epidemiological and basic research [76, 128]. RANK-RANKL-OPG is a pathway of interest and yet with undefined role in progression of vascular calcification in clinical settings. It implies the interaction between the receptor

activator of nuclear factor  $\kappa$ B (RANK) with its ligand (RANKL) and the inhibitory function of OPG (as a decoy) on this interaction. OPG reduces the activity of the nuclear factor  $\kappa$ B, a transcription factor that regulates immune-mediated genes, and is important for inflammatory activity, innate immunity, and cellular differentiation [129, 130]. RANKL is expressed in osteoblasts, smooth muscle cells, T lymphocytes, and stromal cells, while OPG is expressed in these cells besides the endothelium. Regarding bone remodelling (reabsorption), activation of RANK by RANKL transforms preosteoclasts into their mature form (Fig. 3) [131]. This interaction is directly inhibited by OPG. However, the role of osteoclasts in vascular calcification and in bone reabsorption in the vessel is still undetermined. On the other hand, it is known that the RANK-RANKL-OPG axis participates in various stages of a complex atherosclerotic inflammatory cascade (Fig. 3) RANKL is expressed in smooth muscle cells and in T lymphocytes, modulating dendritic cells maturation and inhibiting apoptosis. This activity may be inhibited by the action of OPG on RANKL. OPG, on the other hand, is stimulated by multiple inflammatory mediators, such as IL-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , and IFN- $\gamma$ . These mediators increase endothelial OPG synthesis. Consequently, OPG stimulates adhesion molecules expression and leukocyte infiltration in the vessel wall. This process promotes the expression of RANKL, and the proliferation of smooth muscle cells [131, 132]. Subsequently, RANKL directly stimulates osteogenic differentiation of these cells, or, indirectly promotes osteogenesis by increasing TNF- $\alpha$  secretion in monocytes [130, 133] or via BMPs [134]. The presence of RANKL in combination with OPG (particularly with a reduced OPG/RANKL ratio) increases metalloproteinase activity, which plays an important role in atherosclerotic plaque erosion and rupture [75, 131, 135].

#### RANKL/RANK and vascular calcification

The receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL) is a member of the tumor necrosis factor family important in bone remodeling. Recent evidence suggests that calcification in the vessel wall is equivalent to mechanisms mediating bone formation. RANKL is highly expressed by T cells and endothelial cells (ECs), but not by PTH or VD3; which elevate RANKL in bone OB/stromal cells, and up regulated by inflammatory cytokines [123, 127, 131]. Cell response to RANKL depends on the level of expression of its receptor RANK, but also on the presence of its decoy receptor, OPG [123]. Immune mechanisms involving activated T cells (the source of RANKL) and antigen-presenting dendritic cells (the target for RANKL) are implicated in vascular inflammatory



**Fig. 3.** Schematic diagram of potential expression, regulation, and function of RANKL, RANK, and OPG in atherosclerotic vascular calcification. Soluble or membrane-associated RANKL may be produced by inflammatory cytokine-stimulated endothelial cells (ECs), activated T cells recruited into the tissue, vascular smooth muscle cells (VSMCs) undergoing osteogenic differentiation, or ECs in contact with CD44-expressing VSMCs. On interacting with the RANK receptor (increased on ECs by VEGF), RANKL might contribute to the atherosclerotic process through: (1) triggering EC survival, proliferation, chemotactic migration, or angiogenesis; (2) stimulating monocyte MMP-9 activity, transmigration through the EC barrier, and development into osteoclasts (OCs) that resorb bone in advanced lesions; and (3) promoting an osteogenic differentiation program in VSMCs that leads to the synthesis of bone proteins and matrix calcification within the arterial vessel. OPG, a soluble decoy receptor that antagonizes RANKL actions in bone tissue, is constitutively produced by VSMCs and may be induced by inflammatory modulators or down regulated by anti-inflammatory stimuli in VSMCs and ECs. OPG is also generated by ECs following their  $\alpha_v\beta_3$  engagement of OPN (both of which are increased by VEGF) and may serve as an EC survival signal to oppose the pro-apoptotic actions of TRAIL highly produced by atherosclerotic VSMCs. Elevated OPG levels may help protect against arterial damage and vascular calcification, reflect a general state of EC dysfunction, rise in the serum of patients with diseases associated with vascular calcification, and/or possibly represent counter-regulatory attempts to offset the effects of a RANKL increase. Further details are provided in the text; MN – monocyte; NF- $\kappa$ B – nuclear factor kappa B; TGF- $\beta$  – transforming growth factor beta; IL-1 – interleukin-1; TNF – tumor necrosis factor- $\alpha$ ; OPG – osteoprotegerin; RANK – receptor activator nuclear factor- $\kappa$ B; RANKL – receptor activator nuclear factor- $\kappa$ B ligand; CYT – cytokine; PI3K/AKT/IKK – phosphatidylinositol 3-kinase/serine/threonine protein kinase B/inhibitor kappa B kinase; SRC/PLC/CA – tyrosin protein kinase/phospholipase C/calcium; CVC – calcification of vascular cells; ANG II – angiotensin II; OPN – osteopontin; ALP – alkaline phosphatase; OCN – osteocalcin; RUNX2 – runt-related transcription factor 2

diseases. It has been speculated that RANKL and its antagonist OPG represent an important cytokine system in vascular biology [129]. Protection against mineralization in the vessel wall is thought to be achieved by a modulation of OPG and RANKL expression, inhibiting osteoclast maturation and thus preventing the subsequent release of calcium and mineral from bone. Although expression levels of RANKL can often remain unchanged, the anti-osteoclastogenic cytokine OPG is more often reduced in osteolysis patients or after dexamethasone treatment, thus elevating RANKL:OPG ratios [136]. These findings

would suggest that the OPG-RANKL-RANK auto-crine/paracrine axis is dysregulated under certain pathological situations, with a parallel osteoporotic bone loss in conjunction with bone deposition in the vasculature [123]. Until now, the evidence linking RANKL with vascular calcification has been circumstantial and indirect. S. Panizo et al. [134] report direct links between RANKL/RANK signaling, elevated levels of BMP4, and increased vascular calcification both *in vitro* and *in vivo*. They demonstrate an involvement of the IKK- $\alpha$  pathway, the alternative pathway of activation of NF- $\kappa$ B signaling,



and eliminate involvement of an apoptotic process in RANKL-induced mineralization. First, using an *in vitro* model of calcification, they show that addition of RANKL to VSMCs in culture accelerates mineralization, as assessed by an increase in alkaline phosphatase activity, calcium incorporation, and von Kossa staining, effects that are all inhibited by addition of its soluble decoy receptor, OPG. The authors also used small interfering (si)RNA to knock down RANK, abolishing the effect of RANKL induction of calcification, indicating a direct role of RANKL binding to RANK causing osteogenic differentiation of the VSMCs. To assess the mechanism underpinning this effect, S. Panizo et al. [134] investigated the downstream signaling pathways activated by RANKL, namely the NF- $\kappa$ B transcription factor cascade, involving the 2 kinases IKK- $\beta$  and IKK- $\alpha$ , which are associated with the classical and alternative pathways of NF- $\kappa$ B activation respectively. Of note, S. Panizo et al. [134] demonstrated that inhibition of IKK- $\beta$ , using siRNA knockdown, had no effect on calcification, and whereas blocking IKK- $\alpha$  obliterated RANKL-induced VSMC mineralization. In addition, they showed that after incubation of the cells with RANKL, nuclear levels of RelB were elevated, adding further confirmation of the alternative pathway of NF- $\kappa$ B activation. BMPs are members of the transforming growth factor- $\beta$  family, initially shown to be involved in bone formation but in vascular calcification [137]. A striking finding of S. Panizo et al. [134] concerns the elevated BMP4 mRNA abundance and protein secretion resulting from RANK activation, which can be attenuated when they inhibit IKK- $\alpha$ . In addition, they show that addition of Noggin, an inhibitor of BMP4, blunted the increase in calcification induced by RANKL, providing evidence for the direct link between RANKL and BMP4-mediated calcification. Finally, the authors confirm RANKL-induced biomineralization *in vivo*, using a rat model of calcification. The use of calcitriol, a synthetic vitamin D analog, increases the absorption of calcium from renal tubular cells and also stimulates osteoclastic calcium resorption from bone. Animals with 5% nephrectomy show an increase in calcification, an effect enhanced by the addition of calcitriol. The interesting finding from the study by S. Panizo et al. [134] is that the local vascular expression of RANKL and BMP4 increased within the vicinity of calcification in the rat arteries, whereas systemic RANKL and OPG levels were unchanged and elevated, respectively, concluding that paracrine and autocrine regulatory pathways may differ and a disruption in the RANKL:OPG ratio has a more direct effect on the deposition of a mineralized matrix in the vessel wall than levels of RANKL

*per se*. In another study, RANKL indirectly promoted smooth muscle cell calcification by enhancing macrophage paracrine pro-calcific activity through release of IL-6 and TNF- $\alpha$  [138]. These studies suggest that RANK/RANKL may be important in promoting vascular calcification, while OPG inhibits vascular calcification.

Role OPG in vascular calcification and atherosclerosis  
Osteoprotegerin (OPG), a member of the tumor necrosis factor receptor superfamily, is a soluble decoy receptor for the osteoclast differentiation factor receptor-activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand (RANKL) that inhibits interaction between RANKL and its membrane-bound receptor RANK (Fig. 2, A–B). The RANKL-OPG-RANK axis has been shown to regulate bone remodeling and was more recently found to be involved in carcinogenesis as well as central thermoregulation. This system has also been linked to the development of atherosclerosis and plaque destabilization [127, 139]. RANKL exhibits several properties with relevance to atherogenesis, such as promotion of inflammatory responses in T cells and dendritic cells, induction of chemotactic properties in monocytes, induction of MMP activity in vascular smooth muscle cells (SMC), and RANKL has also been found to have prothrombotic properties [74, 125, 129]. In observational studies, elevated circulating OPG levels have been associated with prevalence and severity of coronary artery disease, cerebrovascular disease, and peripheral vascular disease [140]. Circulating OPG levels are increased in patients with acute coronary syndrome, and its enhanced expression has been found within symptomatic carotid plaques. Elevated OPG levels have also been associated with the degree of coronary calcification in the general population as a marker of coronary atherosclerosis [141]. OPG has been reported to predict survival in patients with heart failure after acute myocardial infarction, to predict heart failure hospitalization and mortality in patients with acute coronary syndrome, and to be associated with long-term mortality in patients with ischemic stroke. There are also a few studies that show a relationship between OPG and CVD and related mortality in the general population. In this issue, W. Lieb et al. [142] describe the clinical correlates, from subclinical disease to mortality, of serum OPG in 3250 Framingham study participants. They found that OPG was related to risk factors, such as age, smoking, diabetes, systolic blood pressure, and prevalent CVD, as well as CVD-related mortality. There was also a (non-significant) relation between OPG and coronary calcification, and the Dallas heart study demonstrated a relation of OPG to coronary as well

as aortic calcifications. In addition, A. Vik et al. [143] have recently shown that OPG was an independent predictor of plaque growth in the general population in women but not in men, indicating gender-specific actions of OPG in plaque progression. Taken together, all these studies suggest that OPG may be a new promising marker for risk prediction in CVD. On the other hand, although the pathogenic effects of the RANKL/OPG/RANK axis in atherogenesis has been related to RANKL activities (Fig. 3), W. Lieb et al. [142] did not find any relation between serum levels of RANKL and CVD, which is in line with the EPIC-Norfolk and the Tromsø studies. Moreover, genetic OPG inactivation accelerates advanced atherosclerotic lesion progression in older apolipoprotein E<sup>-/-</sup> mice, and OPG treatment promotes SMC accumulation, collagen fiber formation, and development of fibrous caps in apolipoprotein E deficient mice, suggesting a protective rather than harmful effect of OPG in atherogenesis [144]. The reasons for these apparently discrepant findings are at present not clear, but several potential explanations may exist. A reliable biomarker in CVD is not necessarily an important mediator in atherosclerosis but rather a stable marker of up-stream pathways that are involved in the pathogenesis of CVD. In fact, the leading role of C-reactive protein as an inflammatory biomarker in CVD is not primarily based on its pathogenic role in these disorders but rather on its ability to reflect up-stream inflammatory activity. OPG has been shown to be modulated by various up-stream inflammatory mediators, such as IL-1 and tumor necrosis factor  $\alpha$  [72, 145]. Moreover, because OPG circulates at much higher levels than RANKL, it may be a more stable overall measure of RANKL-RANK activity than soluble RANKL. Therefore, the role of OPG as a marker in CVD may not be related to its role as a mediator but reflect its role as a stable marker of activity in the RANKL/OPG/RANK axis, as well as the activities in inflammatory pathways that are involved in atherogenesis. Thus, mirroring several interaction pathways with relevance to atherosclerosis, such as inflammation, matrix degradation, and vascular calcification. Moreover, S.M. Venuraju et al. [135] reported OPG to be expressed at higher levels in symptomatic carotid plaques than in asymptomatic carotid plaques, and it is possible that the relation between circulating OPG levels and CVD may, at least in part, reflect shedding from atherosclerotic lesions. However, several questions remain unresolved. First, although OPG is a known inhibitor of RANKL, its biological effect may depend on the molar ratio between RANKL and OPG. Thus, although OPG under low RANKL/OPG ratios attenuates RANKL-mediated effects, it has

during high RANKL/OPG ratios been found to enhance the RANKL-mediated effects on MMP levels in vascular SMC. Also, OPG has been shown to exert chemotactic properties, and SMC incubated with OPG develop impaired cell proliferation, increased apoptosis, increased MMP-2 and MMP-9 levels, and enhanced IL-6 production [141]. Furthermore, in addition to its ability to bind RANKL, OPG seems to also bind tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand but the role of this interaction, with potential antiapoptotic net effects, in atherogenesis has not been studied. Second, in line with some other studies, W. Lieb et al. [142] found an inverse correlation between circulating RANKL and OPG levels. It is important to clarify if OPG and RANKL are differently regulated or if these findings merely reflect enhanced binding of circulating RANKL to OPG in excess of OPG, leading to decreased levels of free RANKL. Moreover, although several studies have suggested a role for RANKL-OPG-RANK axis in atherogenesis, OPG was recently found to inhibit vascular calcification without affecting atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice [72, 130, 146]. In the Tromsø study, OPG was associated with plaque progression but not with novel plaque formation, suggesting a restricted role in atherogenesis [143]. Furthermore, drugs targeting the RANKL-OPG-RANK axis have not been related to CVD events in randomized trials, but importantly, these studies were not designed to evaluate their effect on CVD. Although several studies suggest the involvement of RANKL-OPG-RANK axis in coronary artery disease and related atherosclerotic disorders [123, 135, 147] more evidence is needed to evaluate the predictive and diagnostic value of serum OPG levels for clinical use as well as the pathogenic importance of these mediators in the process of atherosclerosis and plaque rupture.

#### OPG and vascular disease

Since its initially discovered in 1997 as a key regulator in bone turnover, OPG has become a subject of intense research in its role as a common mediator of bone metabolism and vascular calcification and vascular diseases [148, 149, 150]. Extracellular matrix calcification is a normal physiological process, necessary for proper development of tissues like bone, teeth and cartilage. However, when it occurs in tissues that normally are not mineralized, calcification can lead to serious consequences. Researches *in vitro*, and in animal models show that OPG inhibits vascular calcification [72, 130, 146]. Paradoxically, clinical researches have shown that OPG serum levels is increased in patients with progressive cardiovascular disease [151], correlates



with presence and severity of coronary artery disease, is associated with left ventricular hypertrophy and C-reactive protein, is increased in chronic haemodialysis patients [147, 152], in type 2 diabetic patients with microvascular complications, and in heart failure after acute myocardial infarction. This has led to an interesting debate about potential role of OPG as a vascular disease biomarker. The exact mechanism by which OPG affects cardiovascular pathology is still unclear. The need for complete picture is a subject to valuable research, that shows that OPG is not only the marker but the mediator in vascular pathology that modulates osteogenic, inflammatory and apoptotic response [72, 125, 132].

#### Role of cathepsin K in development vascular calcification (atherosclerosis)

Cathepsin K, a potent extracellular matrix degrading cysteine protease, has been linked to the pathogenesis of osteoporosis and cardiovascular diseases [19, 22, 24]. Cathepsin cysteine proteases have been described to play a role in several cardiovascular diseases, including restenosis and neointima formation, aneurysm formation, and atherosclerosis. Cathepsin K expression in normal arteries is low. Early human atherosclerotic lesions showed cathepsin K expression in the intima and medial SMCs. In advanced atherosclerotic plaques, cathepsin K was localized mainly in macrophages and SMCs of the fibrous cap. A.O. Samokhin et al. [153] report the effects of cathepsin K deficiency (ctsK<sup>-/-</sup>) on atherosclerotic plaque formation in brachiocephalic arteries in an aggressive atherosclerosis model using apoE-deficient mice on cholate-containing high fat diet (HFD). On this diet, apoE<sup>-/-</sup> mice displayed severe lesions with buried fibrous caps after 8 weeks, whereas the apoE<sup>-/-</sup> ctsK<sup>-/-</sup> mice revealed a significantly decreased number of buried fibrous caps accompanied by increased collagen content in plaque areas and fibrous cap thickness. After 16 weeks of HFD, ctsK<sup>-/-</sup> mice had smaller plaque areas and maintained the structure of the tunica media in terms of their smooth muscle cell content and elastic lamina integrity. Overall macrophage content in the tunica media was lower in ctsK<sup>-/-</sup> mice, but higher in the plaque area after 8 weeks of HFD. Decreased apoptosis rates in atherosclerotic plaques in brachiocephalic arteries of cathepsin K-deficient indicated a lower level of inflammation. Therefore, cathepsin K deficiency appears to increase lesion stability in brachiocephalic arteries by maintaining the integrity of the tunica media and by decreasing plaque vulnerability to rupture. Cathepsin K protein levels were increased in atherosclerotic lesions when compared with normal arteries, whereas cathepsin K mRNA

levels were similar in both atherosclerotic and normal tissues [154]. Cathepsin K deficiency also affects the macrophages and lipid metabolism in atherosclerotic plaques. Along with the reduction of plaque collagen content, J. Guo et al. [155] demonstrated a marked increase in the numbers of macrophages in plaques of leucocyte cathepsin K-deficient mice. S.P. Lutgens et al. [19] have shown that plaque-resident macrophages are also larger due to their transformation into foam cells in whole-body cathepsin K-deficient mice. Therefore, cathepsin K deficiency enhances the formation of foam cells, which destabilize atherosclerotic plaques, but the reason for this is unclear. Furthermore, the uptake of modified lipoproteins is enhanced in cathepsin K-deficient macrophages and involves caveolin-1 and the scavenger receptor CD-36 pathway and the efflux of cholesterol is depressed in cathepsin K-deficient macrophages [156]. Modified lipoproteins likewise act to destabilize atherosclerotic plaques. These findings indicate that lowered levels of cathepsin K generally favour both foam cell formation and retention of lipoproteins in the plaque and hence cause plaque destabilization rather than stabilization. If reduction of cathepsin K does influence atherosclerotic plaque stability, can manipulation of cathepsin K be therapeutically useful? Plaque area in whole-body cathepsin K-deficient mice was reduced by almost half, suggesting that lowering cathepsin K levels, perhaps by using specific inhibitors of cathepsin K, might prove to be useful in the treatment of atherogenesis. Because of the known negative effect of cathepsin K on bone formation, several cathepsin K inhibitors, odanacatib, for example, have been tested for treating osteoporosis [21], but there are no data for their use in countering atherosclerosis in animals or humans. *In vivo* knockout studies revealed that cathepsin K is important in ECM degradation [19], since deficiency of these cathepsin reduces plaque size [18, 157], atherosclerotic plaque progression, and the number of elastin breaks. Deficiency of cystatin C exerts opposite effects on atherosclerotic plaque size and elastin breaks. Cathepsin K also plays an essential role in lipid metabolism [157]. Especially cathepsin F, but also cathepsins B, K, and S, are important in the degradation of lipid. The role of cathepsins in cholesterol efflux seems to depend on the localization of cathepsins. Extracellular cathepsins degrade cholesterol acceptors, thereby reducing cholesterol efflux and increasing foam cell formation. Intracellular deficiency of cathepsin K also reduces cholesterol efflux independent of cholesterol acceptor degradation [154]. This latter observation suggests a protective role for cathepsin K in foam cell formation, which is further substantiated by the increase in lipid uptake and

storage by macrophages when cathepsin K is absent [156]. Although to date no *in vivo* studies are available on the role of cathepsin K in neointima and aneurysm formation, changes in the expression levels of cathepsins K, L, S, and the natural inhibitor of cathepsins, cystatin C, in diseased arteries strongly suggest a role for these proteins in neointima and aneurysm formation [158]. Degradation of the ECM by cathepsin cysteine proteases may facilitate the migration and invasion of SMCs and macrophages, thereby contributing to neointima formation. The inflammatory status as seen in aneurysms may contribute to cathepsin activity, thereby increasing ECM degradation and possibly contributing to the formation of aneurysms. Furthermore, cathepsins K and S have been described to play a role in neovascularization by degradation of the ECM. However, *in vivo* data exploring the role of cathepsins in relation to neovascularization in cardiovascular disease are still lacking. Recent findings also indicate a possible role for cathepsins as a diagnostic tool both as imaging device and as biomarker. The current quest for cathepsins as diagnostic tool therefore seems a reasonable goal in atherosclerosis research. Furthermore, inhibitors of cathepsin K showed effectiveness in clinical evaluation for the treatment of osteoporosis, suggesting that cathepsin inhibitors may also have therapeutic effects for the treatment of atherosclerosis [20].

New perspective in dual therapy atherosclerosis and osteoporosis: the RANKL-RANK-OPG system and cathepsin K as a potential therapeutic target

Vascular calcification, a key manifestation of atherosclerosis, is a tightly regulated process with similarities to bone remodeling [10, 15, 159]. Several proteins implicated in normal bone metabolism (e.g., osteocalcin, osteonectin, osteoprotegerin, bone morphogenic protein) have also been shown to localize to the arterial wall and the atherosclerotic plaque [140, 160]. Mice deficient in osteoprotegerin, an indirect inhibitor of osteoclastogenesis, have both severe osteoporosis and extensive arterial calcification [70, 161, 162]. Interestingly, calcification of the aorta has been shown to correlate with incidence of vertebral fractures and low BMD in human subjects, and is considered to be an independent predictor of cardiovascular mortality [10]. One example of the potential association between osteoporosis and atherosclerosis are anti-resorptive treatments like estrogen replacement therapies and bisphosphonates, which appear to have cardio-protective effects as exhibited by a positive impact on lipid metabolism and reduced atherosclerotic plaque formation [163, 164]. New experimental therapeutic horizons have been opened up, promoting

the generation of dual-purpose treatment, which will retard the progression of atherosclerotic plaques and enhance bone density. Briefly, they involve: (1) inhibition of RANKL activity; (2) inhibition function of cathepsin K.

Inhibitors RANKL function (denosumab, omentin-1)

Less than a decade ago substantial changes in our understanding of bone metabolism and vascular calcification emerged by the discovery of the outstanding importance of the osteoprotegerin (OPG) – receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B (RANK) – RANK ligand (RANKL) system for bone and vascular cells regulatory processes. Recent discoveries in bone biology have demonstrated that RANKL, a cytokine member of the tumor necrosis factor superfamily, is an essential mediator of osteoclast formation, function and survival (Fig. 2). Denosumab, the first in class RANKL-inhibitor, is a recombinant human IgG2 antibody with affinity and specificity for RANKL. By binding to RANKL, denosumab prevents the RANKL/RANK interaction on the osteoblast which leads to the inhibition of osteoclast formation, function, and survival, thereby decreasing bone resorption and increasing bone mass and strength in both cortical and trabecular bone [165]. Administered as a subcutaneous injection every six months, denosumab has been shown to decrease bone turnover and to increase bone mineral density in postmenopausal women with low bone mass and osteoporosis. In these patients denosumab significantly reduced the risk of vertebral fractures, hip fractures and nonvertebral fractures. In all clinical trials published to date [166, 167, 168, 169], denosumab was well tolerated with an incidence of adverse events, including infections and malignancy, generally similar to subjects receiving placebo or alendronate. The denosumab therapeutic regimen consisting in a subcutaneous injection every 6 months may increase patient compliance and persistence with a further benefit from treatment. By providing a new molecular target for osteoporosis treatment, denosumab is a promising drug for the treatment of postmenopausal osteoporosis and the prevention of fragility fractures. Denosumab was approved by the Food and Drug Administration in June 2010 as a new treatment for postmenopausal osteoporosis in women who are at high risk for fracture. As described above, RANKL also has direct effects to promote vascular smooth muscle cell calcification [170] and osteoclast like cell formation [171]. Interestingly, that the results of research on influence of denosumab on vascular calcification are controversial. Thus, E.J. Samelson et al. [172] evaluated the effects of denosumab, an inhibitor of RANKL, on the progression of vascular calcification in a large, randomized clinical



trial. Authors found no evidence that treatment with this drug contributed to the progression of abdominal aortic calcification or to increased risk of cardiovascular adverse events in 60–90 year old women with osteoporosis and high cardiovascular risk. On the other hand, S. Helas et al. [173] demonstrated a reduction of vascular calcium deposition in glucocorticoid-induced osteoporotic mice by administering denosumab. In confirmation of these results in a recent study, D.A. Lerman et al. [174] demonstrated that denosumab inhibited induced calcium deposition to basal levels in porcine valvular interstitial cells model. Denosumab holds promise as a novel treatment for vascular calcification (atherosclerosis) and osteoporosis and is currently being investigated in an ongoing randomized controlled trial (SALTIERE II and RANKL Inhibition in Aortic Stenosis) [175, 176]. The purpose of this study is to present the effects of 4 years of continued denosumab treatment of vascular calcification from a phase II study.

Omentin-1 attenuates arterial calcification and bone loss

Omentin-1 (also intelectin-1) is a novel visceral adipose tissue-derived cytokine. The level of circulating Omentin-1 is high in plasma and is decreased in patients with obesity and increased after weight loss. It correlates positively with adiponectin and negatively with body mass index and the leptin level [177]. Omentin-1 has been reported to inhibit osteoblast differentiation *in vitro* [178, 179]. In co-culture systems of osteoblasts and osteoclast precursors, omentin-1 reduced osteoclast formation by stimulating OPG and inhibiting the RANKL production in osteoblasts [180]. This suggested that omentin-1 may play a pivotal role in the dynamic balance of bone formation and bone resorption [181]. Arterial calcification is positively associated with visceral adiposity, but the mechanisms remain unclear. Several experimental studies demonstrated the protective role of omentin-1 in the regulation of atherogenesis [182]. This study demonstrated that recombinant human omentin-1 could induce OPG and inhibit RANKL production in primary mouse osteoblasts and calcifying vascular smooth muscle cells (CVSMs) *in vitro*, and adenovirus-mediated over-expression of human omentin-1 in OPG<sup>-/-</sup> mice could ameliorate bone loss and arterial calcification *in vivo*. All these actions were dependent on the PI3K/Akt signaling pathway [180, 183]. This study investigated the effects of omentin on the osteoblastic differentiation of CVSMCs, a subpopulation of aortic smooth muscle cells putatively involved in vascular calcification. Omentin inhibited mRNA expression of alkaline phosphatase (ALP) and osteocalcin; omentin

also suppressed ALP activity, osteocalcin protein production, and the matrix mineralization. Furthermore, omentin selectively activated phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) downstream effector Akt. Moreover, inhibition of PI3K or Akt activation reversed the effects of omentin on ALP activity and the matrix mineralization. These results demonstrate for the first time that omentin can inhibit osteoblastic differentiation of CVSMCs via PI3K/Akt signaling pathway [179], suggesting that lower omentin levels in obese (especially visceral obese) subjects contribute to the development of arterial calcification, and omentin plays a protective role against arterial calcification. Therefore, therapeutic approaches aimed at increasing circulating omentin levels could be valuable for the prevention or treatment of atherosclerosis and osteoporosis.

Cathepsin K inhibitor odanacatib

Odanacatib (ODN, MK-0822; Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA) is a potent (*in vitro* IC<sub>50</sub>=0.20 nm), orally active and selective CatK inhibitor (≥ 300-fold selectivity against all other known human cathepsins) [184]. Cathepsin K was identified as a therapeutic target for the treatment of osteoporosis because of its key role in the resorption of the organic matrix of bone. Targeting one particular function of the osteoclast rather than its production or survival has conferred some theoretical advantages over the anti-resorptive agents currently in use. Evidence to date has shown that selective cathepsin K inhibitors substantially reduced bone resorption by preventing cathepsin K degradation of type I collagen in several animal models and in clinical trials. At 36 months, increases in BMD similar to those of zoledronate and denosumab were observed, although these changes are not from head-to-head comparisons [185, 186]. However, cathepsin K inhibition has shown a quality that is absent in other classes of anti-resorptive agents: it has resulted in greater suppression of bone resorption than bone formation, suggesting a dissociation between bone resorption and bone formation. Even after 5 years of treatment with odanacatib in humans, while lumbar spine and hip BMD increases correlated with sustained suppression of bone resorption, there was little suppression of bone formation markers, in comparison with the known reduction of these markers by bisphosphonates [186]. In OVX monkeys, odanacatib not only suppressed bone resorption but also showed a compartment-specific action on bone formation with increased periosteal bone formation and cortical thickness in the femur. These results of the effects of cathepsin K inhibitors are consistent with the dissociation of bone resorption and formation, suggesting an additional influence on bone modeling.



Whether a similar compartment-specific action of odanacatib on bone resorption and formation can be demonstrated in humans remains to be determined. The increases in spine and hip BMD observed with odanacatib were comparable to those observed with the bisphosphonate alendronate and the RANKL-inhibitor denosumab [185, 186]. Interestingly, while there was a smaller reduction in markers of bone resorption in comparison with other powerful anti-resorptive agents, the reduction in levels of formation markers was much smaller. Furthermore, histomorphometry of bone biopsies performed in a subset of 32 patients included in the phase II trial showed that the modest reduction in bone formation markers was not accompanied by a suppression of the bone formation rate. These findings suggest a decoupling between bone formation and resorption. It was hypothesized that as the inhibition of cathepsin K suppresses osteoclast function but does not impair osteoclast viability, it may preserve the osteoclast-osteoblast crosstalk and maintains bone formation. In addition, unlike conventional anti-resorptives, odanacatib displayed site specific effects on trabecular versus cortical bone formation with marked increases in periosteal bone formation and cortical thickness in ovariectomized monkeys. Although their clinical relevance remains to be confirmed, these findings would represent a major advance in the field of bone research. A randomized, placebo-controlled phase III fracture endpoint trial in more than 16 000 postmenopausal women with low bone mass is currently ongoing with expected results in 2016 (NCT00529373). Once available, the results of this study will unveil a comprehensive efficacy and safety profile of odanacatib for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Over the past decade, several pharmaceutical companies have become interested in cysteine protease inhibitor development. Individual cathepsins involve physiological and pathophysiological processes, although redundancies may exist, favoring the application of pharmacological inactivation of each individual cathepsin using its selective inhibitors. Development of selective cathepsin inhibitors has been mainly focused on cathepsins S and K because of their involvement in osteoporosis. To our knowledge, compound 6, a nitrile-based specific cathepsin S inhibitor was applied for the first time to evaluate cathepsin inhibitor-mediated vasculoprotective effects on atherosclerosis in an experimental animal model. Cathepsin S inhibitor treatment mice display fewer elastic lamina breaks, infiltrated macrophages, and buried fibrous caps and lessen atherosclerotic plaque size in ApoE<sup>-/-</sup> mice. Recently, it was demonstrated that *in vivo* administration of a broad-spectrum synthetic cathepsin inhibitor E64d lessened hypertension-induced cardiac

and renal fibrosis and dysfunction in a Dahl salt-sensitive rat model [187]. Furthermore, cathepsin K inhibitor odanacatib showed effectiveness in clinical evaluation for the treatment of osteoporosis, suggesting that cathepsin inhibitors may also have therapeutic effects for the treatment of atherosclerosis [18, 188, 189]. Until now, however, no data were available on the effect of odanacatib or other inhibitors cathepsin K (relacatib; SB-462795) in animal or human atherosclerosis.

## Conclusion

Among the degenerative conditions associated with aging, atherosclerosis and osteoporosis are the critical healthy problems. The role these chronic diseases play in the decline in quality of life and as a major cause of morbidity and mortality cannot be overlooked. Although cardiovascular diseases and osteoporosis have been considered independent processes, increasing evidence suggests the existence of a biological linkage between the bone and vascular system. The association between bone mass loss and carotid atherosclerosis, coronary artery disease, arterial disease of lower limbs, and aortic calcification has been demonstrated in several studies. Some of them show that the progression of the arterial plaque parallels the bone loss; however the nature of the possible link remains uncertain. Several hypotheses have been suggested to explain this association, which include age-related mechanisms, diabetes mellitus, estrogen deficiency, hypovitaminosis D and K, cigarette smoking, and renal failure. Inflammatory cytokines and oxidized LDL have been suggested as crucial determinants of both calcification in the vascular intima and reduction in osteoblast activity. Discovery of the OPG-RANK-RANKL system and cathepsin K was a major breakthrough in understanding the regulation of vascular calcification and bone remodeling. Another achievement was the finding of their involvement in the control of immune and vascular systems. Animal studies' results are clear and dissolving doubts about the role of this axis in the pathogenesis of vascular calcifications and osteoporosis. Therefore, atherosclerosis and osteoporosis are linked by biological association. This encourages the search for therapeutic strategies having both cardiovascular and skeletal beneficial effects. The drugs that may concordantly enhance bone density and reduce the progression of atherosclerosis include anti-RANKL antibodies denosumab and odanacatib, an inhibitor of the cathepsin K. Available evidence comes from experimental animals and human studies. All these treatments however lack controlled clinical studies designed to demonstrate dual effects of these inhibitors in animal or human atherosclerosis and osteoporosis. ©

### Acknowledgments

This work was supported in part by grant (P23690) from Martin-Luther University.

### Authors' contribution

All authors have read and approved the final manuscript.

### Competing interest

The authors declare no conflict of interest.



## Литература / References

- Fuster K, Kelly BB, editors. Promoting Cardiovascular Health in the Developing World. Washington: National Academies Press; 2010. 482 p. doi: 10.17226/12815.
- Ireland R. Recent trends in cardiovascular epidemiology in Europe. EuroHeart conference, Brussels, Sept 2009 [Internet]. Brussels; 2009. Available from: [http://www.eu-ems.com/event\\_images/Downloads/Robin%20Ireland%20\[Compatibility%20Mode\].pdf](http://www.eu-ems.com/event_images/Downloads/Robin%20Ireland%20[Compatibility%20Mode].pdf).
- World Health Organization. World health statistics 2009 [Internet]. Geneva: WHO Press; 2009. 290 p. Available from: [http://www.who.int/whosis/whostat/EN\\_WHS09\\_Full.pdf](http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS09_Full.pdf).
- Dennison EM, Cooper C. Osteoporosis in 2010: building bones and (safely) preventing breaks. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(2):80–2. doi: 10.1038/nrrheum.2010.227.
- Reda A, Bartoletti MG. Osteoporosis: epidemiology, clinical and biological aspects. *BMC Geriatr.* 2010;10(Suppl 1):L71–5. doi: 10.1186/1471-2318-10-S1-L71.
- IOF World Congress on Osteoporosis and 10<sup>th</sup> European Congress of Clinical and Economic aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. IOF World Congress. Osteoporosis Int. 2010;21(Suppl 1):S1–6. doi: 10.1007/s00198-010-1244-z.
- Harvey N, Dennison EM, Cooper C. Osteoporosis: impact on health and economics. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(2):99–105. doi: 10.1038/nrrheum.2009.260.
- Dhanwal DK, Dennison EM, Harvey NC, Cooper C. Epidemiology of hip fracture: worldwide geographic variation. *Indian J Orthop.* 2011;45(1):15–22. doi: 10.4103/0019-5413.73656.
- von Mühlen D, Allison M, Jassal SK, Barrett-Connor E. Peripheral arterial disease and osteoporosis in older adults: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporosis Int.* 2009;20(12):2071–8. doi: 10.1007/s00198-009-0912-3.
- Crepaldi G, Maggi S. Epidemiologic link between osteoporosis and cardiovascular disease. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(4 Suppl):2–5.
- Celik C, Altuncan S, Yildirim MO, Akyuz M. Relationship between decreased bone mineral density and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women. *Climacteric.* 2010;13(3):254–8. doi: 10.3109/13697130903291041.
- Dobnig H, Hofbauer L. Osteoporosis and atherosclerosis: common pathway. *J Clin Endocrinol.* 2009;2(Suppl 3):12–6.
- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J.* 2014;35(42):2950–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehu299.
- Mendis S, Puska P, Norrving B, editors. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: WHO Press; 2011. 164 p.
- Periard D, Folly A, Meyer MA, Gautier E, Krieg MA, Hayoz D. [Aortic calcification and risk of osteoporotic fractures]. *Rev Med Suisse.* 2010;6(271):2200–3. French.
- Tabas I, Garcia-Cardena G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J Cell Biol.* 2015;209(1):13–22. doi: 10.1083/jcb.201412052.
- Manduteanu I, Simionescu M. Inflammation in atherosclerosis: a cause or a result of vascular disorders? *L Cell Mol Med.* 2012;16(9):1978–90. doi: 10.1111/j.1582-4934.2012.01552.x.
- Bai L, Lutgens E, Heeneman S. Cathepsins in atherosclerosis. In: George SJ, Johnson J, editors. *Atherosclerosis: molecular and cellular mechanisms.* Hoboken: Wiley-Blackwell; 2010. p. 173–91. doi: 10.1002/9783527629589.ch9.
- Lutgens SP, Cleutjens KB, Daemen MJ, Heeneman S. Cathepsin cysteine proteases in cardiovascular disease. *FASEB J.* 2007;21(12):3029–41. doi: 10.1096/fj.06-7924com.
- Boonen S, Rosenberg E, Claessens F, Van der Schueren D, Papapoulos S. Inhibition of cathepsin K for treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep.* 2012;10(1):73–9. doi: 10.1007/s11914-011-0085-9.
- Langdahl BL. New treatment of osteoporosis. *Osteoporos Sarcompenia.* 2015;1(1):4–21. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.afos.2015.07.007>.
- Costa AG, Cusano NE, Silva BC, Cremers S, Bilezikian JP. Cathepsin K: its skeletal actions and role as a therapeutic target in osteoporosis. *Nature Rev Rheumatol.* 2011;7(8):447–56. doi: 10.1038/nrrheum.2011.77.
- Turk V, Stoka V, Vasiljeva O, Renko M, Sun T, Turk B, Turk D. Cysteine cathepsins: from structure, function and regulation in new frontiers. *Biochem Biophys Acta.* 2012;1824(1):68–88. doi: 10.1016/j.bbapap.2011.10.002.
- Brömme D, Lecaille F. Cathepsin K inhibitors for osteoporosis and potential off-target effects. *Expert Opin Invest Drugs.* 2009;18(5):585–600. doi: 10.1517/13543780902832661.
- Rucci N. Molecular biology of bone remodeling. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2008;5(1):49–56.
- Crockett JC, Rogers MJ, Coxon FP, Hocking LJ, Helfrich MH. Bone remodeling at a glance. *J Cell Sci.* 2011;124(Pt 7):991–8. doi: 10.1242/jcs.063032.
- Sagalovsky S, Schönert M. RANKL-RANK-OPG system and bone remodeling: a new approach to the treatment of osteoporosis. *Clin Exp Pathol.* 2011;10(2):146–53.
- Datta HK, Ng WF, Walker JA, Tuck SP, Varanasi SS. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol.* 2008;61(5):577–87. doi: 10.1136/jcp.2007.048868.
- Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem.* 2010;285(33):25103–8. doi: 10.1074/jbc.R109.041087.
- Jensen ED, Gopalakrishnan R, Westendorf JJ. Regulation of gene expression in osteoblasts. *Biofactors.* 2010;36(1):25–32. doi: 10.1002/biof.72.
- Fakhry M, Hamade E, Bardan B, Buchet R, Magne D. Molecular mechanisms of mesenchymal stem cell differentiation toward osteoblasts. *World J Stem Cells.* 2013;5(4):136–48. doi: 10.4252/wjsc.v5.i4.136.
- Komori T. Regulation of osteoblast differentiation by RUNX2. *Adv Exp Med Biol.* 2010;658:43–9. doi: 10.1007/978-1-4419-1050-9\_5.
- Wojtowicz AM, Templeman KL, Huttmacher DW, Guldberg RE, Garcia AJ. RUNX2 overexpression in bone marrow stromal cells accelerates bone formation in critical-sized femoral defects. *Tissue Eng Part A.* 2010;16(9):2795–808. doi: 10.1089/ten.TEA.2010.0025.
- Tu Q, Zhang J, James L, Dickson J, Tang J, Yang P, Chen L. Cbfa1/Runx2 – deficiency delays bone wound healing and locally delivered Cbfa1/Runx2 promotes bone repair in animal models. *Wound Repair Regen.* 2007;15(3):404–12. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00243.x.
- James AW. Review of signaling pathways governing MCS osteogenic and adipogenic differentiation. *Scientifica (Cairo).* 2013;2013:684736. doi: 10.1155/2013/684736.
- Martin JW, Zielenska M, Stein GS, Van Wijnen AJ, Squire JA. The role of RUNX2 in osteosarcoma oncogenesis. *Sarcoma.* 2011;2011:282745. doi: 10.1155/2011/282745.
- Zhu F, Friedman MS, Luo W, Woolf P, Hankenson KD. The transcription factor Osterix (SP7) regulates BMP6-induced human osteoblast differentiation. *J Cell Physiol.* 2012;227(6):2677–85. doi: 10.1002/jcp.23010.
- Kirkham GR, Cartmell SH. Genes and proteins involved in the regulation of osteogenesis. In: Ashammakhi N, Reis R, Chiellini E, editors. *Topics in Tissue Engineering.* Vol. 3. New York: Raven Press; 2007. p. 1–22.
- Komori T. Regulation of bone development and extracellular matrix protein genes by RUNX2. *Cell Tissue Res.* 2010;339(1):189–95. doi: 10.1007/s00441-009-0832-8.
- Van Blitterswijk CA, De Boer J. *Tissue Engineering.* 2<sup>nd</sup> ed. New York: Academic Press; 2015. 839 p.
- Kini U, Nandeesh BN. Physiology of bone formation, remodeling and metabolism. In: Fogelman I, Gnanasegaran G, van der Wall H, editors. *Radionuclide and Hybrid Bone Imaging.* Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. p. 29–57.
- Parra-Torres AY, Valdes-Flores M, Orozco L, Valazquez-Cruz R. Molecular aspects of bone remodeling. In: Valdes-Flores M, editor. *Topics in Osteoporosis.* Rijeka: INTECH; 2013. p. 1–27.
- Gordon JA, Tye CE, Sampaio AV, Underhill TM, Hunder GK, Goldberg HA. Bone sialoprotein expression enhances osteoblast differentiation and matrix mineralization *in*



- vitro*. Bone. 2007;41(3):462–73. doi: 10.1016/j.bone.2007.04.191.
44. Malval L, Wade-Gueye NM, Boudiffa M, Fei J, Zimgibi R, Chen F, Laroche N, Rouse JP, Burt-Pichart B, Duboeuf F, Boivin C, Jurdic P, Lafage-Proust MH, Amedee J, Vico L, Rosmant J, Aubin JE. Bone sialoprotein plays a functional role in bone formation and osteoclastogenesis. *J Exp Med*. 2008;205(5):1145–53. doi: 10.1084/jem.20071294.
45. Jacques C, Gooset M, Berenbaum F, Gabay C. The role of IL-1 and IL-1RA in joint inflammation and cartilage degradation. In: Litwack G, editor. Interleukins, vitamins and hormones. Advances in research and application. New York: Academic Press; 2012. p. 372–98.
46. Tseng W, Lu J, Bishop GA, Watson GA, Sage AP, Demer L, Tintut Y. Regulation of interleukin-6 expression in osteoblasts by oxidized phospholipids. *J Lipid Res*. 2010;51(5):1010–6. doi: 10.1194/jlr.M001099.
47. Lombardi G, Di Somma C, Rubino M, Faggiano A, Vuolo L, Guerra E, Contraldi P, Savastano S, Colao A. The roles of parathyroid hormone in bone remodeling: prospects for novel therapeutics. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(7 Suppl):18–22.
48. Takahashi N, Udagawa N, Suda T. Vitamin D endocrine system and osteoblast. *Bonekey Rep*. 2014;3:495. doi: 10.1038/bonekey.2013.229.
49. Almedia M, Iyer S, Martin-Millan M, Bartell SM, Han L, Ambrogini E, Onal M, Xiong J, Weinstein RS, Jilka RL, O'Brien CA, Manolagas SC. Estrogen receptor- $\alpha$  signaling progenitors stimulates cortical bone accrual. *J Clin Invest*. 2013;123(1):394–404. doi: 10.1172/JCI65910.
50. Soysa NS, Alles N, Aoki K, Ohya K. Osteoclast formation and differentiation: an overview. *J Med Dent Sci*. 2012;59(3):65–74.
51. Perez-Sayans M, Samoza-Martin JM, Barros-Anqueira F, Rey JM, Garcia-Garcia A. RANK/RANKL/OPG role in distraction osteogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;109(5):679–86. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.10.042.
52. Weitzmann NM. The role of inflammatory cytokines, the RANKL/OPG axis, and the immunoskeletal interface in physiological bone turnover and osteoporosis. *Scientifica (Cairo)*. 2013;2013:125705. doi: 10.1155/2013/125705.
53. Kohli SS, Kohli VS. Role of RANKL-RANK/osteoprotegerin molecular complex in bone remodeling and its immunopathologic implication. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(3):175–81. doi: 10.4103/2230-8210.83401.
54. Sims NA, Martin TJ. Coupling the activates of bone formation and resorption: a multitude of signal within the basic multicellular unit. *Bonekey Rep*. 2014;3:481. doi: 10.1038/bonekey.2013.215.
55. Kasagi S, Chen W. TGF- $\beta$  1 on osteoimmunology and the bone compaunet cells. *Cell Biosci*. 2013;3(1):4. doi: 10.1186/2045-3701-3-4.
56. Lee MS, Kim HS, Yeon T, Choi SW, Chung CH, Kwak HB, Oh J. GM-CSF regulates fusion of mononuclear osteoclasts into bone-resorbing osteoclasts by activating the Ras/ERK pathway. *J Immunol*. 2009;183(5):3390–9. doi: 10.4049/jimmunol.0804314.
57. Nelson CA, Warren JT, Wang MW, Teitelbaum SL, Fremont DH. RANKL employs distinct binding modes to engage RANK and the osteoprotegerin decoy receptor. *Structure*. 2012;20(11):1971–82. doi: 10.1016/j.str.2012.08.030.
58. Tat SK, Pelletier JP, Lajeunesse D, Fahmi H, Lavigne M, Martel-Pelletier J. The differential expression of osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) in human osteoarthritic subchondral bone osteoblast is an indicator of the metabolic state of these disease cells. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(2):295–304.
59. Pangrazio A, Cassani B, Guerrini MM, Crockett JC, Marrella V, Zammataro L, Strina D, Schulz A, Schlack C, Kornak U, Mellis DJ, Duthie A, Helfrich MH, Durandy A, Moshous D, Vellodi A, Chiesa R, Veys P, Lo Iacono N, Vezzoni P, Fischer A, Villa A, Sobacchi C. RANKL-dependent autosomal recessive osteopetrosis: characterization of five new cases with novel mutation. *J Bone Miner Res*. 2012;27(2):342–51. doi: 10.1002/jbmr.559.
60. Iacono NL, Blair HC, Poliani PL, Marrella V, Ficara F, Cassani B, Facchetti F, Fontana E, Guerrini MM, Traggiai E, Schena F, Paulis M, Mantero S, Inforzato A, Valaperta S, Pangrazio A, Crisafulli L, Maina V, Kostenuik P, Vezzoni P, Villa A, Sobacchi C. Osteopetrosis rescue upon RANKL administration to RANKL<sup>-/-</sup> mice: a new therapy for human RANKL-dependent ARO. *J Bone Miner Res*. 2012;27(12):2501–10. doi: 10.1002/jbmr.1712.
61. Hodge JM, Collier FM, Pavlos NJ, Kirkland MA, Nicholson GC. M-CSF potently augments RANKL-induced reception activation in mature human osteoclasts. *PLOS One*. 2011;6(6):e21462. doi: 10.1371/journal.pone.0021462.
62. Darnay BG, Besse A, Poblenz A, Lamothe B, Jacoby JJ. TRAFs in RANKL signaling. In: Hao Wu, editor. TNF Receptor Associated Factors (TRAFs). New York: Landes Bioscience and Springer Science; 2007. p. 152–9.
63. Lin FT, Lin VY, Lin VT, Lin WC. TRIP6 antagonized the recruitment of A20 and CYLD to TRAF6 to promote the LPA2 receptor-mediated TRAF6 activation. *Cell Discov*. 2016;2:15048. doi: 10.1038/celldisc.2015.48.
64. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK. RANKL and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther*. 2007;9 Suppl 1:S1. doi: 10.1186/ar2165.
65. Boyce BF, Rosenberg E, De Papp AE, Duong L. The osteoblast, bone remodeling, and treatment of metabolic bone disease. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(12):1332–41. doi: 10.1111/j.1365-2362.2012.02717.x.
66. Labovsky V, Vallone VB, Martinez LM, Otaegui J, Chasseing NA. Expression of osteoprotegerin, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, stromal cell-derived factor-1 and their receptors in epithelial metastatic breast cancer cell lines. *Cancer Cell Internat*. 2012;12(1):29. doi: 10.1186/1475-2867-12-29.
67. Yeung RS. Osteoprotegerin/Osteoprotegerin ligand family: role in inflammation and bone loss. *J Rheumatol*. 2009;31(5):844–6.
68. Kuroyanagi G, Otsuka T, Yamamoto N, Matsuhashima-Nishiwaki R, Nakakami A, Mizutani J, Kozawa O, Tokuda H. Down-regulation by verserol of basic fibroblast growth factor-stimulated osteoprotegerin synthesis through suppression of Akt in osteoblasts. *Int J Mol Sci*. 2014;15(10):17886–900. doi: 10.3390/ijms151017886.
69. Sagalovsky S. Bone remodeling: cellular-molecular biology and cytokine RANK-RANKL-osteoprotegerin (OPG) system and growth factors. *Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2013;3(1–2):36–43.
70. Liu W, Zhang X. Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL)/RANK/osteoprotegerin system in bone and other tissue (review). *Mol Med Rep*. 2015;11(5):3212–8. doi: 10.3892/mmr.2015.3152.
71. Pietschniann P, Mechtcheriakova D, Mechtcheriakova A, Föger-Samwald U, Ellinger I. Immunology of osteoporosis (a mini-review). *Gerontology*. 2016;62(2):128–37. doi: 10.1159/000431091.
72. Van Compenhout A, Golledge J. Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):321–9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.033.
73. McManus S, Chamoux E, Bisson M, Roux S. Modulation of tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) receptors in a human osteoclast model *in vitro*. *Apoptosis*. 2012;17(2):121–31. doi: 10.1007/s10495-011-0662-5.
74. Sandra F, Hendarmin L, Nakamura S. Osteoprotegerin (OPG) binds with tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) suppression of TRAIL-induced apoptosis in ameloblastomas. *Oral Oncol*. 2006;42(4):415–20. doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.09.009.
75. Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG system in immunity, bone and beyond. *Front Immunol*. 2014;5:511. doi: 10.3389/fimmu.2014.00511.
76. Grigoropoulou P, Eleftheriadou I, Zoupas C, Tentolouris N. The role of the Osteoprotegerin/RANKL/RANK system in diabetic vascular disease. *Curr Med Chem*. 2011;18(31):4813–9. doi: 10.2174/092986711797535281.
77. Benslimane-Ahmim Z, Heymann D, Dizier B, Lokaiczak A, Brion R, Laurendeau I, Bieche I,



- Smadia DM, Galy-Fauroux I, Collic-Jouault S, Fischer AM, Boisson-Vidal C. Osteoprotegerin, a new actor in vasculogenesis, stimulates endothelial colony-forming cells properties. *J Thromb Haemostat*. 2011;9(4):834–43. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04207.x.
78. Wright HL, McCarthy HS, Middleton J, Marshall MI. RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2009;2(1):56–64. doi: 10.1007/s12178-009-9046-7.
79. Kelesidis T, Currier JS, Yang OO, Brown TT. Role RANKL-RANK/osteoprotegerin pathway in cardiovascular and bone disease associated with HIV infection. *AIDS Rev*. 2014;16(3):123–33.
80. Sagalovsky S, Richter T. Pathophysiological entity of cellulomolecular mechanisms of development of osteoporosis and atherosclerosis of vessels. *Int Med J*. 2012;18(4):71–8.
81. Stevenson JC. *New Techniques in Metabolic Bone Disease*. London: Wright; 2013. 315 p.
82. Kleinhaus C, Schmid FF, Schmid FV, Kluger PJ. Comparison of osteoclastogenesis and resorption activity of human osteoclasts on tissue culture polystyrene and on natural extracellular bone matrix in 2D and 3D. *J Biotechnol*. 2015;205:101–10. doi: 10.1016/j.jbiotec.2014.11.039.
83. Zou W, Teitelbaum SL. Integrins, growth factors, and the osteoclast cytoskeleton. *Ann NY Acad Sci*. 2010;1192:27–31. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05245.x.
84. Lowin T, Straub RH. Integrins and their ligands in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Therapy*. 2011;13(5):244. doi: 10.1186/ar3464.
85. Florencio-Silva R, Da Silva Sasso GR, Sasso-Cerri E, Simones MJ, Cerri PS. Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. *Biomed Res Int*. 2015;2015:421746. doi: 10.1155/2015/421746.
86. Boyce BF, Yao Z, Xing L. Osteoclasts have multiple roles in bone in addition bone resorption. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2009;19(3):171–80. doi: 10.1615/CritRevEukarGeneExpr.v19.i3.10.
87. Ross PF. Osteoclast biology and bone resorption. In: Rosen CJ, Ross PF, editors. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 7<sup>th</sup> ed. Washington: ASBMR; 2013. p. 25–33. doi: 10.1002/9781118453926.ch3.
88. Schaller S, Henriksen K, Sørensen MG, Karsdal MA. The role of chloride channels in osteoclasts: CIC-7 as a target for osteoporosis treatment. *Drug News Perspect*. 2005;18(8):489–95. doi: 10.1358/dnp.2005.18.8.944546.
89. Hall BK. *Bones and Cartilage. Development and Evolutionary Skeletal Biology*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Academic Press; 2015. 869 p.
90. Heinz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of bone resorption in periodontitis. *J Immunol Res*. 2015;2015:615486. doi: 10.1155/2015/615486.
91. Margolis DS, Szivek JA, Lai LW, Lien YH. Phenotypic characteristics of bone in carbonic anhydrase II-deficient mice. *Calcif Tissue Int*. 2008;82(1):66–76. doi: 10.1007/s00223-007-9098-x.
92. Qin A, Cheng TS, Pavlos NJ, Lin Z, Dai KR, Zheng MH. V-ATPases in osteoclasts: structure, function and potential inhibitors of bone resorption. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012;44(9):1422–35. doi: 10.1016/j.biocel.2012.05.014.
93. Holliday SL. Vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase: an essential multitasking enzyme in physiology and pathophysiology. *New J Sci*. 2014;2014:675430. doi: http://dx.doi.org/10.1155/2014/675430.
94. Blair HC, Simonet S, Lacey DL, Zaidi M. Osteoclast biology. In: Marcus R, Feldman D, Nelson D, Rosen CJ, editors. *Fundamentals of Osteoporosis*. New York: Academic Press; 2010. p. 113–30.
95. Shinohara C, Yamashita K, Matsuo T, Kitamura SS, Kawano F. Effects of carbonic anhydrase inhibitor acetazolamide (AZ) in osteoclasts and bone structure. *J Hard Tissue Biol*. 2007;2007(1):115–23.
96. Henriksen K, Sørensen MG, Jensen VK, Dziegiel MH, Nosiean O, Karsdal MA. Ion transporters involved in acidification of the resorption lacuna in osteoclasts. *Calcif Tissue Int*. 2008;83(3):230–42. doi: 10.1007/s00223-008-9168-8.
97. Morethson P. Extracellular fluid flow and chloride content modulate H(+) transport by osteoclasts. *BMC Cell Biol*. 2015;16(1):20–7. doi: 10.1186/s12860-015-0066-4.
98. Duong LT. Inhibition of cathepsin K: blocking osteoclast bone resorption and more. *IBMS BoneKey*. 2013;2013:396.
99. Wilson SR, Peters C, Saftig P, Brömme D. Cathepsin K activity-dependent regulation of osteoclast actin ring formation and bone resorption. *J Biol Chem*. 2009;284(4):2584–92. doi: 10.1074/jbc.M805280200.
100. Brömme D, Wilson S. Role of cysteine cathepsins in extracellular proteolysis. In: Parks WC, Mecham RP, editors. *Extracellular Matrix Degradation*. Heidelberg: Springer; 2011. p. 23–52.
101. Duong LT. Therapeutic inhibition of cathepsin K-reducing bone resorption while maintaining bone formation. *Bone Key Rep*. 2012;1:67. doi: 10.1038/bonekey.2012.67.
102. Brömme D. Bone remodeling: cathepsin K in collagen turnover. In: Behrendt N, editor. *Matrix Proteasomes in Health and Disease*. Weinheim: Wiley-VCH; 2012. p. 79–97. doi: 10.1002/9783527649327.ch4.
103. Hayman AR. Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) and the osteoclast/immune cell dichotomy. *Autoimmunity*. 2008;41(3):218–23. doi: 10.1080/08916930701694667.
104. Blumer MJ, Hausott B, Schwarzer C, Nayman AR, Stempel J, Fritsch H. Role of tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) in long bone development. *Mech Dev*. 2012;129(5–8):162–76. doi: 10.1016/j.mod.2012.04.003.
105. O'Rourke C, Shelton G, Hutcheson JD, Burke MF, Martyn T, Thayer TE, Shakartzi HR, Buswell MD, Tainsh RE, Yu B, Baqchi A, Rhee DK, Wu C, Derwall M, Buys ES, Yu PB, Bloch KD, Aikawa E, Bloch DB, Malhotra R. Calcification of vascular smooth muscle cells and imaging of aortic calcification and inflammation. *J Vis Exp*. 2016;111:54017. doi: 10.3791/54017.
106. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, Thiriet M, Janzen J, Zeller T, St Hilaire C, Shanahan C. Medial vascular calcification revised: review and perspectives. *Eur Heart J*. 2014;35(23):1515–25. doi: 10.1093/eurheartj/ehu163.
107. Ferreira C, Ziegler S, Gahl W. Generalized arterial calcification of infancy. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJ, Stephens K, editors. *Gene Reviews [Internet]*. Seattle: University of Washington; 1993–2015. p. 25–36. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK253403/.
108. Nitschke I, Baujat G, Botschen U, Wittkamp T, Du Moulin M, Stella J, Le Merrer M, Guest G, Lambot K, Tazaroute-Pinturier MF, Chassaing N, Roche O, Feenstra I, Loechner K, Deshpande C, Garber SJ, Chikarmane R, Steinmann B, Shahinyan T, Martorell L. Generalized arterial calcification of infancy and pseudoxanthoma elasticum can be caused by mutations in either ENPP1 or ABCC6. *Am J Human Gen*. 2012;90(1):25–39. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.11.020.
109. Schlieper G, Schurgers L, Brandenburg V, Reutelingspreger C, Floege J. Vascular calcification in chronic kidney disease: an update. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(1):31–9. doi: 10.1093/ndt/gfv111.
110. Dolzhenko AT, Richter T, Sagalovsky S. Role of nuclear factor (NF)-κB protein in atherosclerosis and diabetes: a potential therapeutic target. *Problems of Endocrine Pathology (Ukrainian)*. 2015;54(4):87–104.
111. Pajak A, Kozela M. Cardiovascular disease in Central and East Europe. *Public Health Rev*. 2012;33(2):416–35.
112. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update 2015. *Eur Heart J*. 2015;36(40):2696–705. doi: 10.1093/eurheartj/ehv428.
113. Huang CL, Wu IH, Wu YW, Hwang JJ, Wang SS, Chen WJ, Lee WJ, Yang WS. Association of lower extremity arterial calcification with amputation and mortality in patients with symptomatic peripheral artery disease. *PLoS One*. 2014;9(2):e90201. doi: 10.1371/journal.pone.0090201.
114. Zhu D, Mackenzie NC, Farguharson C, MacRoe VE. Mechanisms and clinical consequences of vascular calcification. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3(1):95–110. doi: 10.3389/fendo.2012.00095.
115. Sage AP, Tintut J, Demer LL. Regulatory mechanisms in vascular calcification. *Nat Rev Car-*



- diol. 2010;7(9):528–36. doi: 10.1038/nrcardio.2010.115.
116. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Acute coronary syndromes compendium. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circulation Res.* 2014;114(12):1852–66. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302721.
117. Kanwar SS, Stone GW, Singh M, Wirmani R, Olin J, Akasaka T, Narula J. Acute coronary syndromes without coronary plaque rupture. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(5):257–65. doi: 10.1038/nrcardio.2016.19.
118. Angelovich T, Hearps AC, Jaworowski A. Inflammation-induced foam cell formation in chronic inflammatory disease. *Immunol Cell Biol.* 2015;93(8):683–93. doi: 10.1038/icb.2015.26.
119. Buckley ML, Ramji DP. The influence of dysfunctional signaling and lipid homeostasis in mediating the inflammatory responses during atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(7):1498–510. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.04.011.
120. Thompson B, Towler DA. Arterial calcification and bone physiology: role of the bone-vascular axis. *Nature Rev Endocrinol.* 2012;8(9):529–43. doi: 10.1038/nrendo.2012.36.
121. Cecelja M, Chowienzyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2012;1(4):cvd.2012.012016. doi: 10.1258/cvd.2012.012016.
122. D'Amelio P, Isaia C, Isaia GC. The osteoprotegerin/RANK/RANKL system: a bone key to vascular disease. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(4 Suppl):6–9.
123. Papadopouli AE, Klonaris CN, Theocharis SE. Role of OPG/RANKL/RANK axis on the vasculature. *Histol Histopathol.* 2008;23(4):497–506.
124. Byon CH, Chen Y. Molecular mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease: the link between bone and vasculature. *Curr Osteoporosis Rep.* 2015;13(4):206–15. doi: 10.1007/s11914-015-0270-3.
125. Kapelouzou A, Tsoarelis L, Kaklamanis L, Kostakis A, Kokkinos DV. Serum and tissue biomarkers in aortic stenosis. *Global Cardiol Sci Pract.* 2015;2015(4):49. doi: 10.5339/gcsp.2015.49.
126. Lee SH, Choi Y. Communication between the skeletal and immune systems. *Osteoporos Sarcopenia.* 2015;1(2):81–91. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.afos.2015.09.004.
127. Heymann MF, Herisson F, Davaine JM, ChARRIER C, Battaglia S, Passuti N, Lambert G, Gouefic Y, Heymann D. Role of the OPG/RANK/RANKL triad in calcification of the atherosclerotic plaque: comparison between carotid and femoral beds. *Cytokine.* 2012;58(2):300–6. doi: 10.1016/j.cyto.2012.02.004.
128. Kiechl S, Werner P, Knoflach M, Furtner M, Willeit Y, Schett G. The osteoprotegerin/RANK/RANKL system: a bone key to vascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2006;4(6):801–11. doi: 10.1586/14779072.4.6.801.
129. Nakamichi Y, Udagawa N, Kobayashi Y, Nakamura M, Yamamoto Y, Yamashita T, Mizoguchi T, Sato M, Mogi M, Penninger JM, Takahashi N. Osteoprotegerin reduces the serum level of receptor activator of NF-kappaB ligand derived from osteoblasts. *J Immunol.* 2007;178(1):192–200. doi: 10.4049/jimmunol.178.1.192.
130. Zhou S, Fang X, Xin H, Li W, Qiu H, Guan S. Osteoprotegerin inhibits calcification of vascular smooth muscle cell via down regulation of the Notch1-RBP-Jk/Msx2 signaling pathway. *PLoS One.* 2013;8(7):e68987. doi: 10.1371/journal.pone.0068987.
131. Liberman M, Pesaro AE, Carmo LS, Serrano CV. Vascular calcification: pathophysiology and clinical implications. *Einstein (Sao Paulo).* 2013;11(3):376–82. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1679-45082013000300021.
132. De Ciriza PC, Lawrie A, Varo N. Osteoprotegerin in cardiometabolic disorders. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:564934. doi: 10.1155/2015/564934.
133. Byon CH, Sun Y, Chen J, Yuan K, Mao X, Heath JM, Anderson PG, Tintut Y, Demer LL, Wang D, Chen Y. RUNX2-upregulated RANKL in calcifying smooth muscle cells promotes migration and osteoclastic differentiation of macrophages. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(6):1387–96. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.222547.
134. Panizo S, Cardus A, Encinas M, Parisi E, Valcheva P, Lopez-Ongil S, Coll B, Fernandez E, Valdivioslo JM. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANK-BMP4-dependent pathway. *Circ Res.* 2009;104(9):1041–8. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.189001.
135. Venuraju SM, Yerramasu A, Corder R, Lahiri A. Osteoprotegerin as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular mortality and morbidity. *J Am Cell Cardiol.* 2010;55(19):2049–61. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.013.
136. Wasilewska A, Rybi-Szuminska A, Zoch-Zwierz W. Serum RANKL, osteoprotegerin (OPG), and RANKL/OPG ratio in nephrotic children. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(10):2067–75. doi: 10.1007/s00467-010-1583-1.
137. Pardoli E, Ten Dijke P. TGF- $\beta$  signaling and cardiovascular disease. *Int J Biol Sci.* 2012;8(2):195–213. doi: 10.7150/ijbs.3805.
138. Deuell KA, Callegari A, Giachelli CM, Rosenfeld ME, Scatena M. RANKL enhances macrophage paracrine pro-calcific in high phosphate-treated smooth muscle cells: dependence of IL-6 and TNF- $\alpha$ . *J Vasc Res.* 2012;49(6):510–21. doi: 10.1159/000341216.
139. Di Bartolo BA, Kavurma MM. Regulation and function of RANKL in arterial calcification. *Curr Pharm Res.* 2014;20(37):5853–61. doi: 10.2174/1381612820666140212205455.
140. Demer LL, Tintut J. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation.* 2008;117(22):2938–48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743161.
141. Caidahl K, Ueland T, Aukrust P. Osteoprotegerin: a biomarker with many faces. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(9):1684–6. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.208843.
142. Lieb W, Gona P, Larson MG, Massaro JM, Lipinska I, Keane JF, Rong J, Corey D, Hoffmann U, Fox CS, Vasan RS, Benjamin EJ, O'Donnell C, Kathiresan S. Biomarkers of the osteoprotegerin pathway: clinical correlates, subclinical disease, incident cardiovascular disease, and mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(9):1849–54. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.199661.
143. Vik A, Mathiesen EB, Brox J, Wilsgaard T, Njølstad I, Jørgensen L, Hansen JB. Serum osteoprotegerin is a predictor for incident cardiovascular disease, and mortality in a general population: the Tromsø Study. *J Thromb Haemostatic.* 2011;9(4):638–44. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04222.x.
144. Bennet BJ, Scatena M, Kirk EA, Rattazzi M, Varon RM, Averill M, Schwartz SM, Giachelli CM, Rosenfeld ME. Osteoprotegerin inactivation accelerates advanced atherosclerotic lesion progression and calcification in older ApoE<sup>-/-</sup> mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(9):2117–24. doi: 10.1161/01.ATV.0000236428.91125.e6.
145. Ren MJ, Sui SJ, Zhang Y, Xu FY, Xu XQ, Zhao JJ, Du YM, Liu WH. Increased plasma osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of acute coronary syndrome. *Acta Cardiol.* 2008;63(5):615–22. doi: 10.2143/AC.63.5.2033230.
146. Morony S, Tintut J, Zhang Z, Cattley RC, Van G, Dwyer D, Stolina M, Kostenuik PJ, Demer LL. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in *ldlr*<sup>-/-</sup> mice. *Circulation.* 2008;117(3):411–20. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.707380.
147. Özkök A, Caliskan Y, Sakaci T, Erten G, Karahan G, Ozel A, Unsal A, Yildiz A. Osteoprotegerin/RANKL axis and progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(6):965–73. doi: 10.2215/CJN.11191111.
148. Hyder JA, Allison MA, Wong N, Papa A, Lang TF, Sirlin C, Gapstur SM, Ouyang P, Carr JJ, Crigui MH. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density. *Am J Epidemiol.* 2009;169(2):186–94. doi: 10.1093/aje/kwn303.
149. Song SO, Park KW, Yoo SH, Koh WJ, Kang BS, Kim TH, Kim HJ, Cho YH, Cho DK, Kim SH. Association of coronary artery disease and osteoporotic vertebral fracture in Korean men and women. *Endocrinol Metab.* 2012;27(1):39–44. doi: http://dx.doi.org/10.3803/EnM.2012.27.1.39.
150. Naves M, Rodriguez-Garcia M, Diaz-Lopez JB, Gomez-Alonso C, Cannata-Andia JB. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone



- fractures. *Osteoporos Int.* 2008;19(8):1161–6. doi: 10.1007/s00198-007-0539-1.
151. Sagalovsky S, Richter T. Link between serum osteoprotegerin, receptor activator nuclear kappa B ligand levels, coronary artery calcification and bone mineral density in women with postmenopausal osteoporosis. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry (Ukrainian)*. 2013;61(1):52–6.
152. Demir P, Erdenen F, Aral H, Emre T, Kose S, Altunoglu E, Dolgun A, Inal BB, Turkmen A. Serum osteoprotegerin levels with cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal [Internet]*. 2016 Mar 17. doi: 10.1002/jcla.21941. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.21941/pdf>.
153. Samokhin AO, Lythgo PA, Gautier JY, Percival MD, Brömme D. Pharmacological inhibition of cathepsin S decreases atherosclerotic lesions in Apoe<sup>-/-</sup> mice. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010;56(1):98–105. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181e23e10.
154. Li X, Li Y, Jin J, Jin D, Cui L, Li X, Rei Y, Jiang H, Zhao G, Yang G, Zhu E, Nan Y, Cheng X. Increased serum cathepsin K in patients with coronary artery disease. *Yonsei Med J.* 2014;55(4):912–9. doi: 10.3349/ymj.2014.55.4.912.
155. Guo J, Bot I, De Nooijer R, Hofman ST, Stroup GB, Biessen EA, Benson GM, Groot PH, Van Eck M, Van Berkel TJ. Leucocyte cathepsin K affects atherosclerotic lesion composition and bone mineral density in low-density apolipoprotein receptor deficient mice. *Cardiovasc Res.* 2009;81(2):278–85. doi: 10.1093/cvr/cvn311.
156. Barascuk N, Skjöt-Arkil H, Register TC, Register TC, Larsen L, Byrjalsen I, Christiansen C, Karsdal MA. Human macrophage foam cells degrade atherosclerotic plaques through cathepsin K mediated processes. *BMC Cardiovasc Disord.* 2010;10(1):19. doi: 10.1186/1471-2261-10-19.
157. Mackey LC, Homeister JW. Targeted molecular therapeutics for atherosclerosis. In: Wang H, Patterson C, editors. *Atherosclerosis: Risks, Mechanisms and Therapie*. 1<sup>st</sup> edition. New York: John Wiley Inc.; 2015. p. 533–44. doi: 10.1002/9781118828533.ch41.
158. Sjöberg S, Shi GP. Cysteine protease cathepsins in atherosclerosis and abnormal aneurysms. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2011;9(2):138–47. doi: 10.1007/s12018-011-9098-2.
159. Lee HT. The relationship between coronary artery calcification and bone mineral density in patient according to their metabolic syndrome status. *Corean Circ J.* 2011;41(2):76–82. doi: 10.4070/kcj.2011.41.2.76.
160. Rennenberg RJ, Schurgers LJ, Kroon AA, Stehenwer CD. Arterial calcifications. *J Cell Mol Med.* 2010;14(9):2203–10. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01139.x.
161. Makarovic S, Macarovic Z, Steiner R, Mihaljevic I, Milas-Ahic J. Osteoprotegerin and vascular calcification: clinical and prognostic relevance. *Coll Antropol.* 2015;39(2):461–8.
162. Montagnana M, Lippi G, Danese E, Guidi GC. The role of osteoprotegerin in cardiovascular disease. *Ann Med.* 2013;45(3):254–64. doi: 10.3109/07853890.2012.727019.
163. Kato S. [Hormones and osteoporosis update. Estrogen and bone remodeling]. *Clin Calcium.* 2009;19(7):951–6. Japanese. doi: Cli-Ca0907951956.
164. Flore CE, Pennisi P, Pulvirenti I, Francucci CM. Bisphosphonates and atherosclerosis. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(4 Suppl):38–43.
165. Sugimoto T. [Anti-RANKL monoclonal antibody denosumab (AMG 162)]. *Clin Calcium.* 2011;21(1):46–53. Japanese. doi: Cli-Ca11014651.
166. Varenna M, Gatti D. [The role of RANKL-ligand inhibition in the treatment of postmenopausal osteoporosis]. *Reumatismo.* 2010;62(3):163–71. Italian. doi: <http://dx.doi.org/10.4081/reumatismo.2010.163>.
167. Lewiecki EM. Clinical use of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(12):2807–12. doi: 10.1185/03007995.2010.533651.
168. Moen MD, Keam SJ. Denosumab: a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Aging.* 2011;28(1):63–82. doi: 10.2165/11203300-000000000-00000.
169. Baron R, Ferrari S, Russel RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone.* 2011;48(4):677–92. doi: 10.1016/j.bone.2010.11.020.
170. Yuan LQ, Zhu JH, Wang HW, Liang QH, Xie H, Wu XP, Zhou H, Cui RR, Sheng ZF, Zhou HD, Zhu X, Liu GY, Liu YS, Liao EY. RANKL is a downstream mediator for insulin-induced osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells. *PLoS One.* 2011;6(12):e29037. doi: 10.1371/journal.pone.0029037.
171. Tintut Y, Abedin M, Cho J, Choe A, Lim J, Demer LL. Regulation of RANKL-induced osteoclastic differentiation by vascular cells. *J Med Cell Cardiol.* 2005;39(2):389–93. doi: 10.1016/j.jmcc.2005.03.019.
172. Samelson EJ, Miller PD, Christiansen C, Daizadeh NS, Grazette L, Anthony MS, Egbuna O, Wang A, Siddhanti SR, Cheung AM, Franchimont N, Kiel DP. RANKL inhibition with denosumab does not influence 3-year progression of aortic calcification or incidence of adverse cardiovascular events in postmenopausal women with osteoporosis and high cardiovascular risk. *J Bone Miner Res.* 2014;29(2):450–7. doi: 10.1002/jbmr.2043.
173. Helas S, Goettsch C, Schoppet M, Zeitz U, Hempel U, Morawietz H, Kostenuik PJ, Erben RG, Hofbauer LC. Inhibition of receptor activator of NF-kappaB ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice. *Am J Pathol.* 2009;175(2):473–8. doi: 10.2353/ajpath.2009.080957.
174. Lerman DA, Prasad S, Alotti N. Denosumab could be a potential inhibitor of vascular interstitial cells calcification *in vitro*. *Int J Cardiovasc Res.* 2016;5(1):1–7. doi: 10.4172/2324-8602.1000249.
175. Dimitrow PP. Aortic stenosis: new pathophysiological mechanisms and future perspectives for pharmacological therapy. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(3):121–3. doi: 10.20452/pamw.3335.
176. University of Edinburg. Study investigating the effect of drugs used to treat osteoporosis on the progression of calcific aortic stenosis (SALTIRE II) [Internet]. 2014 [cited 2015 May 27]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NOT02132026>.
177. Zhou JY, Chan L, Zhou SW. Omentin: linking metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12(1):136–43. doi: 10.2174/1570161112999140217095038.
178. Duan X, Yuan M, Ma Y. Effect and mechanism of omentin on the differentiation of osteoblasts into calcifying vascular smooth muscle cells. *Chinese Journal of Osteoporosis.* 2015;21(3):269–74.
179. Duan XY, Xie OL, Ma YL, Tang SY. Omentin inhibits osteoblastic differentiation of calcifying vascular smooth muscle cells through the PI3K/Akt pathway. *Amino Acids.* 2011;41(5):1223–31. doi: 10.1007/s00726-010-0800-3.
180. Xie H, Xie PL, Wu XP, Chen SM, Zhou HD, Yuan LQ, Sheng ZF, Tang SY, Luo XH, Liao EY. Omentin-1 attenuates arterial calcification and bone loss in osteoprotegerin-deficient mice by inhibition of RANKL expression. *Cardiovasc Res.* 2011;92(2):296–306. doi: 10.1093/cvr/cvr200.
181. Hiromatsu-Ito M, Shibata R, Ohashi K, Uemura Y, Kanemura N, Kambara T, Enomoto T, Yuasa D, Matsuo K, Ito M, Hayakawa S, Ogawa H, Otaka N, Kihara S, Murohara T, Ouchi N. Omentin attenuates atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Cardiovasc Res.* 2016;110(1):107–17. doi: 10.1093/cvr/cvv282.
182. Stejskal D, Vaclavik J, Smekal A, Svobodova G, Richterova R, Svestak M. Omentin-1 levels in patients with premature coronary disease, metabolic syndrome and healthy controls. Short communication. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016;160(2):219–21. doi: 10.5507/bp.2016.019.
183. Liu Y, Song CY, Wu SS, Liang QH, Yuan LQ, Liao EY. Novel adipokines and bone metabolism. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:895045. doi: 10.1155/2013/895045.
184. Bone HG, Dempster DW, Eisman JA, Greenspan SL, McClung RM, Nakamura T, Papapoulos S, Shin WJ, Rybik-Felglin A, Santora AC, Verbruggen N, Leung AT, Lombardi A. Odanacatib for the treatment of postmenopausal osteoporosis: development history and design and participant characteristic of LOFT, the long-term odanacatib fracture trial. *Osteo-*



- oporos Int. 2015;26(2):699–712. doi: 10.1007/s00198-014-2944-6.
185. Bonnicksen S, DeVilliers T, Odio A, Palacios S, Chapurlat R, Da Silva C, Scott BB, Le Bailly De Tillegem C, Leung AT, Gurner D. Effects of odanacatib on BMD and safety in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women previously treated with alendronate: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4727–35. doi: 10.1210/jc.2013-2020.
186. Lin T, Wang C, Cai XZ, Zhao X, Shi MM, Ying ZM, Yuan FZ, Guo C, Yan SG. Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *Int J Clin Pract.* 2012;66(4):399–408. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02806.x.
187. Silöos M, BenAissa M, Thatcher GR. Cysteine proteases as therapeutic targets: does selectivity matter? A systematic review of calpain and cathepsin inhibitors. *Acta Pharm Sin B.* 2015;5(6):506–19. doi: 10.1016/j.apsb.2015.08.001.
188. Podgorski I. Future of anticithepsin K drugs: dual therapy for skeletal disease and atherosclerosis? *Future Med Chem.* 2009;1(1):21–34. doi: 10.4155/fmc.09.4.
189. Persival MD, inventor. Cathepsin K inhibitors and atherosclerosis. United States patent US EP1841730A1. 2007 October 10.

## Кальцификация сосудов, атеросклероз и потеря костной массы (остеопороз): новые патофизиологические механизмы и перспективы развития медикаментозной терапии

Долженко А.<sup>1</sup> • Рихтер Т.<sup>2</sup> • Сагаловски С.<sup>2</sup>

Кальцификация, или эктопическая минерализация, кровеносных сосудов – активный процесс, регулируемый клетками, который получает все большее признание как общий сердечно-сосудистый фактор риска. Эктопическая минерализация артерий часто сопровождается уменьшением плотности костной ткани или нарушением костного обмена с развитием остеопороза. Последние данные подтверждают связь остеопороза с атеросклерозом, что свидетельствует о параллельном прогрессировании дегенеративных процессов в этих двух тканях, увеличивающем частоту летальных и нелетальных сердечно-сосудистых событий и повышающем риск переломов. У пациентов с остеопорозом имеется более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, чем у лиц со здоровой костной тканью. В артериальной стенке найдено много белков, участвующих в процессах костеобразования и костной резорбции. Кальцификация сосудов подразумевает в большей степени остеогенную и в меньшей – хондроогенную дифференцировку остеобластов и остеокластоподобных клеток. Показано, что в атеросклеротической бляшке также экспрессируются многие регуляторы костеобразования и костной резорбции, некоторые структурные белки кости, такие как остеопротегерин (OPG) и лиганд-рецептор активатора ядерного фактора κВ (RANKL). После связывания RANKL с RANK происходит активация остеокластов, усиливается костная резорбция и процессы кальцификации сосудов. OPG, белок, гомологичный рецептору активатора ядерного фактора κВ (RANK), может связываться с RANKL, блокируя связывание

последнего с RANK, что ведет к угнетению дифференцировки преостеокластов в зрелые остеокласты, снижению способности остеокластов резорбировать минеральный матрикс кости и кальцификации сосудов. Самые последние данные подтверждают, что катепсин К (цистеинпротеаза) может активно разрушать коллаген I и II типов – основной компонент матрикса кости и атеросклеротической бляшки. Эти данные еще больше подчеркивают перспективность использования катепсина К как мишени действия новых молекул для лечения остеопороза и атеросклероза. Таким образом, открытие системы цитокинов RANKL-RANK-OPG и важнейшей роли катепсина К в ремоделировании костной ткани, сосудистой кальцификации и атеросклероза – шаг вперед в понимании механизмов развития заболеваний и, возможно, в разработке новых лекарств двойного действия. Новые препараты для лечения остеопороза и атеросклероза, способствующие усовершенствованию и повышению эффективности существующих методов лечения, – это недавно зарегистрированный антагонист лиганда рецептора активатора ядерного фактора κВ моноклональное антитело деносуаб и ингибитор катепсина К оданакатиб, который в настоящее время находится в третьей фазе клинических испытаний.

**Ключевые слова:** атеросклероз, остеопороз, общие механизмы, система RANKL-RANK-OPG, катепсин К, деносуаб, оданакатиб

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-513-534

**Долженко Анатолий** – д-р мед. наук, профессор, консультант Института молекулярной медицины<sup>1</sup>

**Рихтер Томас** – д-р мед. наук, руководитель отделения кардиологии<sup>2</sup>

**Сагаловски Станислав** – д-р мед. наук, руководитель отделения ортопедии<sup>2</sup>  
✉ 4 Parkstraße, Bad Lausick, 04651, Deutschland.  
Tel.: +49 (0) 343 45/61-761.  
E-mail: s.sagalovsky@gmail.com

<sup>1</sup> Галле-Виттенбергский университет имени Мартина Лютера; 06112, Галле, Дамеровштрассе, 1, Германия

<sup>2</sup> Клиника Медиан; 04651, Бад-Лаузиц, Паркштрассе, 4, Германия



# Синдром множественной эндокринной неоплазии 2В: клинический случай

Трошина Е.А.<sup>1</sup> • Мазурина Н.В.<sup>1</sup> • Логвинова О.В.<sup>1</sup>

В статье приводится собственное клиническое наблюдение пациента с синдромом множественной эндокринной неоплазии 2В типа, ассоциированным с герминальной мутацией в протоонкогене *RET*. Несмотря на существующие высокоинформативные методы лабораторного обследования, в клинической практике имеет место несвоевременная диагностика синдрома, что влечет за собой снижение продолжительности и качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** синдром МЭН 2В типа, протоонкоген *RET*, медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-535-539

Понятие «синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа» (МЭН 2) объединяет группу заболеваний, ассоциированных с развитием опухолей и/или гиперплазии клеток нейроэктодермального происхождения в двух и более эндокринных органах. Причиной возникновения синдрома служит мутация в гене *RET*, расположенном в длинном плече 10-й хромосомы и включающем 21 экзон. Продуктом данного гена является трансмембранный рецептор с тирозинкиназной активностью, отвечающий за рост, дифференцировку и выживание клетки. В большинстве тканей ген экспрессирован слабо, однако его экспрессия высока в клеточных линиях медуллярного рака щитовидной железы и феохромоцитомы. Мутация гена *RET* приводит к экспрессии измененного сверхактивного *RET*-протеина в нейроэндокринных тканях, что влечет за собой неконтролируемую клеточную пролиферацию.

Исходя из клинических проявлений, синдром МЭН 2 классифицируют на 3 подтипа:

наследственный медуллярный рак щитовидной железы, МЭН 2А (синдром Сиппла), МЭН 2В (синдром Горлина). Эти разновидности заболевания различаются распространенностью, возрастом манифестации, типом мутации, обуславливающим агрессивность медуллярного рака щитовидной железы и определяющим прогноз для пациента (таблица).

Наследственный медуллярный рак щитовидной железы составляет 10–20% от всех случаев синдрома МЭН 2. Критериями диагноза семейной изолированной формы медуллярного рака щитовидной железы считаются диагностика рака данного вида рака более чем у 10 родственников – членов одной семьи, частое поражение большинства больных в семье в возрасте более 50 лет, успешные результаты лечения (особенно в старшей возрастной группе) [1].

Синдром Сиппла (МЭН 2А) характеризуется сочетанием медуллярного рака щитовидной железы, феохромоцитомы и первичного гиперпаратиреоза. С точки зрения прогноза медуллярный рак щитовидной железы относят к наиболее неблагоприятным проявлениям заболевания, манифестирующим, как правило, до 35 лет [2].

МЭН 2В – наиболее редкая и агрессивная форма МЭН 2, на долю которой приходится примерно 5% от всех случаев заболевания [3]. Более чем в половине случаев его причиной становится вновь возникшая герминальная мутация протоонкогена *RET*. По клиническим проявлениям синдром Горлина сходен с синдромом Сиппла. Однако при МЭН 2В медуллярный рак щитовидной железы развивается в более раннем возрасте (средний возраст клинической манифестации



медуллярного рака щитовидной железы составляет 10 лет) и характеризуется большей агрессивностью течения, а именно тенденцией к быстрому метастазированию. Вторым проявлением синдрома – с частотой встречаемости около 50% – выступает феохромоцитома, которая в половине случаев оказывается билатеральной [3]. Самый ранний возраст выявления феохромоцитомы при мутации в M918T в 16-м экзоне – 12 лет [4]. Наличие первичного гиперпаратиреоза для МЭН 2В не характерно.

В отличие от двух других типов МЭН 2 синдром Горлина имеет фенотипические проявления: ганглионейромы губ, переднелатеральной поверхности языка, твердого нёба и глотки, кишечника, мочевого пузыря; миелинизация нервных окончаний роговицы; марфаноподобная внешность (удлиненные конечности и пальцы, гипермобильность суставов, большие межзубные промежутки, пролапс митрального клапана); костно-мышечные нарушения (полая стопа, воронкообразная грудная клетка, деформации позвоночника, слабость проксимальных мышц). Первоначальными проявлениями заболевания могут быть симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта: рвота, дегидратация, кишечная непроходимость. У 2/3 пациентов развивается мегаколон, а около 1/3 нуждаются в хирургическом лечении. Следует отметить, что характерный фенотип в течение первого года жизни проявляется менее чем у 20% детей, тогда как у 86, 61 и 46% соответственно отмечаются неспецифические симптомы: синдром сухого глаза, отставание в прибавке массы тела, нарушение питания [4].

### Клиническое наблюдение

Пациент В., 1980 г.р., впервые обратился за медицинской помощью в 2003 г. по месту жительства с жалобами на диффузные боли в области живота, диарею. При объективном осмотре терапевтом было выявлено увеличение размеров щитовидной железы. После обследования в краевом консультативно-диагностическом центре установлен диагноз «многоузловой зоб», принято решение о проведении субтотальной резекции щитовидной железы. В мае 2003 г. проведено хирургическое вмешательство, гистологически имеющиеся образования представляли собой медуллярный рак с прорастанием капсулы щитовидной железы. Тонкоигольная аспирационная биопсия и определение уровня кальцитонина, ракового эмбрионального антигена ни до, ни после операции не проводились. В послеоперационном периоде был проведен курс лучевой терапии.

Сравнительная характеристика подтипов синдрома множественных эндокринных неоплазий 2-го типа

Признак	Подтипы синдрома МЭН 2		
	наследственный медуллярный рак щитовидной железы	МЭН 2А	МЭН 2В
Распространенность в структуре МЭН 2, %	10–20	70–80	до 10
Клинические проявления	Медуллярный рак щитовидной железы	Медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитома, первичный гиперпаратиреоз	Медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитома, фенотипические признаки
Средний возраст манифестации медуллярного рака щитовидной железы, годы	В основном старше 50	35	10

МЭН 2 – множественная эндокринная неоплазия 2-го типа

**Трошина Екатерина Анатольевна** – д-р мед. наук, профессор, заведующая отделом терапевтической эндокринологии<sup>1</sup>

**Мазурина Наталия Валентиновна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., отдел терапевтической эндокринологии<sup>1</sup>

**Логвинова Оксана Викторовна** – клинический ординатор<sup>1</sup>  
✉ 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (499) 124 41 01.  
E-mail: oksana199@yandex.ru

Через месяц после хирургического лечения пациент стал отмечать периодическое повышение артериального давления максимально до 180/100 мм рт. ст. в сочетании с головной болью. По данным магнитно-резонансной томографии брюшной полости и забрюшинного пространства диагностировано объемное образование левого надпочечника размерами 60×36 мм, неоднородной структуры с четкими, ровными контурами. Определение уровня метилированных катехоламинов суточной мочи, плазмы не проводилось. Выполнена левосторонняя адреналэктомия, гистологически образование являлось феохромоцитомой.

В сентябре того же года возобновились клинические проявления феохромоцитомы. Визуализирующие методы обследования показали наличие объемного образования контралатерального надпочечника, по поводу чего выполнена частичная резекция органа с опухолью. В ходе этой госпитализации по данным ультразвукового исследования области шеи обнаружены метастазы медуллярного рака в передние шейные лимфатические узлы справа. Осуществлена тиреоидэктомия с фасциально-фулярным иссечением центральной клетчатки и лимфоузлов боковых треугольников шеи.

В 2004 г. выполнена компьютерная томография забрюшинного пространства: выявлено объемное образование в проекции правого надпочечника размерами 31×28 мм, которое по данным контрольных обследований за период с 2005 по 2007 г. не имело признаков роста. На фоне постоянного приема метопролола в суточной дозе 50 мг подъемов артериального давления не отмечалось.

<sup>1</sup> ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация



В 2008 г. пациент обратился в отделение терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России с жалобами на общую слабость, потливость, боли в поясничной области при движениях, наклонах, онемение пальцев обеих верхних конечностей. При объективном осмотре были отмечены множественные стигмы дизэмбриогенеза: диспропорция мозгового и лицевого отделов черепа, макростомия, макроргения, диастема, брахидактилия кистей и стоп. Обращало на себя внимание наличие выступающих, пухлых губ, ганглионеврином передне-латеральной поверхности языка, долихоастеномелического типа телосложения. Впервые с момента постановки диагноза феохромоцитомы определен уровень метилированных катехоламинов суточной мочи: метанефрин суточной мочи – 474 мкг/сут (референсные значения: 25–312), норметанефрин – 398 мкг/сут (35–445). Мультиспиральная компьютерная томография брюшной полости и забрюшинного пространства показала в проекции правого надпочечника образование овоидной формы, с четкими ровными контурами, неоднородной структуры, размерами 21,4×24 мм, плотностью в медиальном отделе 28 Н, в латеральной части – 8 Н.

Впервые за время заболевания определен уровень кальцитонина, осуществлена стимуляционная проба с глюконатом кальция. Уровень базального кальцитонина соответствовал 352 пг/мл (0,4–18,9), на 5-й минуте пробы – 2000 пг/мл, что указывало на прогрессирование медуллярного рака щитовидной железы. Диагностированы метастазы в яремные лимфатические узлы с обеих сторон.

Принимая во внимание сочетание у пациента медуллярного рака щитовидной железы с феохромоцитомой, а также наличие характерных фенотипических синдромологических признаков, проведено определение нуклеотидной последовательности 16-го экзона гена *RET*. Подтверждена гетерозиготная мутация М918Т, ассоциированная с синдромом МЭН 2В. При сборе анамнестических данных выяснено, что у родственников со стороны как матери, так и отца фенотипических проявлений синдрома, заболеваний щитовидной железы, онкологических заболеваний не было. Выполнение генетического обследования родственников не представлялось возможным. Учитывая крайне высокую пенетрантность синдрома МЭН 2В, отсутствие жалоб на состояние здоровья у родителей пациента, можно предположить возникновение выявленной мутации *de novo*, что не противоречит данным литературы [5, 6].

Несмотря на повышение уровня метанефринов в пределах «серой зоны», учитывая ассоциацию в данном случае феохромоцитомы с синдромом МЭН 2В, имеющееся состояние было расценено как

рецидив, в связи с чем рекомендовано хирургическое лечение.

Первым этапом в отделении хирургии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России выполнена правосторонняя лапароскопическая адреналэктомия с опухолью, а затем – удаление метастазов медуллярного рака щитовидной железы в лимфатические узлы шеи.

В июне 2011 г. пациент повторно госпитализирован в отделение терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. Диагностирован биохимический рецидив медуллярного рака щитовидной железы: уровень базального кальцитонина составлял 747 пг/мл. При ультразвуковом исследовании шеи эхографических данных за наличие метастатических изменений не получено. По данным мультиспиральной компьютерной томографии средостения, остеосцинтиграфии метастазов также выявлено не было. В ходе выполнения мультиспиральной компьютерной томографии брюшной полости обнаружены очаговые изменения в 5 и 8-м сегментах печени диаметром 1,5–2 см – метастазы медуллярного рака щитовидной железы, пациент консультирован в ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, где впоследствии инициирована иммунотерапия (интерферон альфа-2а) курсами.

На момент госпитализации пациента в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России в сентябре 2015 г. (12 лет с момента манифестации заболевания) суммарно проведено 10 курсов иммунотерапии, по данным магнитно-резонансной томографии размер очагов в печени стабилен. При ультразвуковом исследовании области шеи эхографических признаков объемных образований не выявлено. Базальный уровень кальцитонина составлял 96,9 пг/мл. Уровень метанефрина, норметанефрина суточной мочи в пределах референсного диапазона: метанефрин – 196,42 мкг/сут (25–312), норметанефрин – 233,94 мкг/сут (35–445). Мультиспиральная компьютерная томография выявила в проекции правого надпочечника признаки объемного образования диаметром 1,3 см – по сравнению с данными, полученными при амбулаторном обследовании в сентябре 2014 г., без признаков роста. Учитывая двустороннюю адреналэктомию в анамнезе, пациент получает заместительную терапию по поводу надпочечниковой недостаточности, на фоне которой гемодинамические показатели стабильны. Таким образом, состояние пациента расценено как удовлетворительное, динамическое наблюдение будет продолжено у эндокринолога и онколога по месту жительства, а также в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России и ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.



## Обсуждение

Данный клинический случай представляет собой пример ряда ошибок, допущенных в диагностике и лечении синдрома МЭН 2В, повлекших за собой негативные последствия для здоровья пациента. В этой ситуации уместно привести заключение, сделанное по результатам мультивариантного анализа, согласно которому более высокий уровень смертности при МЭН 2В определяется в большей степени именно поздней диагностикой, нежели особенностями самой опухоли [4]. Такие высокоинформативные лабораторные методы обследования, как определение уровня кальцитонина (для исключения медуллярного рака щитовидной железы) и уровня метилированных катехоламинов суточной мочи и/или плазмы (для диагностики феохромоцитомы), не были использованы на начальном этапе. Это повлекло за собой неадекватный объем оперативного вмешательства на щитовидной железе, требующий повторных операций в данной области с более высоким риском интра- и послеоперационных осложнений. Кроме того, подтвержденный по данным гистологического исследования медуллярный рак щитовидной железы не вызвал настороженности по поводу синдрома МЭН 2 (несмотря на наличие фенотипических проявлений) и, соответственно, не было проведено обследования на предмет феохромоцитомы. В то же время выполнение первым этапом оперативного вмешательства на щитовидной железе по поводу медуллярного рака щитовидной железы без предварительного исключения у пациента феохромоцитомы сопряжено с риском развития осложнений вплоть до летальных исходов вследствие интраоперационных катехоламиновых кризов. Целесообразность лучевой терапии на область шеи также вызывает сомнение в связи с тем, что медуллярный рак щитовидной железы нечувствителен к данному виду лечения [1]. Наконец, выполнение органосохраняющих операций при генетически детерминированной феохромоцитоме, предполагающей прогрессирование первично-множественного процесса, является малоэффективным, связано с частым рецидивированием заболевания [7].

## Литература

1. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, ред. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 752 с.
2. Cohen MS, Moley JF. Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. *J Intern Med.*

2003;253(6):616–26. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01166.x.

3. Любченко ЛН, Амосенко ФА, Филиппова МГ, Доброхотова ВЗ, Матякин ЕГ. Медуллярный рак щитовидной железы в составе синдрома

МЭН 2В. Клинический случай. Опухоли головы и шеи. 2013;(4):23–8.

4. Бельцевич ДГ, Герасименко ОА, Фадеев ВВ, Ванушко ВЭ, Кузнецов НС, Мельниченко ГА. По материалам клинических рекомендаций

## Заключение

Анализ приведенного клинического случая позволяет сделать следующие выводы и рекомендации:

1. Всем пациентам перед проведением оперативного вмешательства по поводу узлового/многоузлового зоба следует определять базальный уровень кальцитонина для исключения медуллярного рака щитовидной железы в связи с высокой агрессивностью данного вида опухолей и с низкой информативностью тонкоигольной аспирационной биопсии при медуллярном раке щитовидной железы [8].
2. У всех пациентов с медуллярным раком щитовидной железы перед оперативным вмешательством необходимо исключить наличие феохромоцитомы путем определения уровня метилированных катехоламинов суточной мочи или плазмы. Следует обратить внимание, что для феохромоцитомы в рамках синдрома МЭН 2 типа характерен метанефриновый тип секреции.
3. Целесообразной представляется генетическая диагностика синдрома МЭН 2: определение конкретной мутации в гене *RET*, наличие которой обуславливает дальнейшую тактику ведения, лечения и наблюдения пациента.
4. В случае выявления у пациента феохромоцитомы в сочетании с медуллярным раком щитовидной железы первым этапом хирургического лечения должна быть адреналэктомия. Определяя объем хирургического вмешательства на надпочечниках, следует руководствоваться имеющимся опытом, свидетельствующим о неэффективности органосохраняющих операций при генетически детерминированной феохромоцитоме.
5. Минимальным объемом оперативного вмешательства у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы в отсутствие обширной местной инвазии первичной опухоли, метастазов в шейные лимфатические узлы, а также в отсутствие отдаленных метастазов является экстафасциальная тиреоидэктомия с профилактическим удалением центральной клетчатки шеи [9].



Американской тиреологической ассоциации по медуллярному раку щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреологическая. 2009;5(3):3–36.

5. Castellone MD, Verrienti A, Magendra Rao D, Sponziello M, Fabbro D, Muthu M, Durante C, Maranghi M, Damante G, Pizzolitto S, Costante G, Russo D, Santoro M, Filetti S. A novel de novo germ-line V292M mutation in the extracellular region of *RET* in a patient with pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: functional characterization. *Clin Endocrinol*

(Oxf). 2010;73(4):529–34. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03757.x.

6. Chang TJ, Wu SL, Chang TC, Huang SH, Chang TJ. De novo *RET* proto-oncogene mutation in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B. *J Formos Med Assoc.* 1999;98(10):692–7.

7. Юкина МЮ, Гончаров НП, Бельцевич ДГ, Трошина ЕА. Множественная эндокринная неоплазия 2-го типа. Проблемы эндокринологии. 2011;57(6):21–6.

8. Газизова ДО. Прогностические критерии клинического течения и лечебная тактика

при медуллярном раке щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2013. 24 с.

9. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению медуллярного рака щитовидной железы. Утверждены на VII Всероссийском диабетологическом конгрессе «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий». Москва, 24–28 февраля 2015 г. М.; 2015. Доступно на: <http://www.endocrincentr.ru/images/material-images/20121.pdf>.

## References

1. Dedov II, Mel'nichenko GA, editors. *Endokrinologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie* [Endocrinology. National guidelines. Short edition]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 752 p. (in Russian).

2. Cohen MS, Moley JF. Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. *J Intern Med.* 2003;253(6):616–26. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01166.x.

3. Lyubchenko LN, Amosenko FA, Filippova MG, Dobrokhotova VZ, Matyakin EG. Medullyarnyy rak shchitovidnoy zhelezy v sostave sindroma MEN 2B. *Klinicheskiy sluchay* [Medullary thyroid cancer as part of MEN 2B syndrome. Case report]. *Opukholi golovy i shei* [Head and neck tumors]. 2013;(4):23–8 (in Russian).

4. Bel'tsevich DG, Gerasimenko OA, Fadeev VV, Vanushko VE, Kuznetsov NS, Mel'nichenko GA. Po materialam klinicheskikh rekomendatsiy Amerikanskoj tireoidologicheskoy assotsiatsii po medullyarnomu raku shchitovidnoy zhelezy [On clinical guidelines of the American Thyroid Association on the management of

medullary thyroid carcinoma]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* [Clinical and experimental thyroidology]. 2009;5(3):3–36 (in Russian).

5. Castellone MD, Verrienti A, Magendra Rao D, Sponziello M, Fabbro D, Muthu M, Durante C, Maranghi M, Damante G, Pizzolitto S, Costante G, Russo D, Santoro M, Filetti S. A novel de novo germ-line V292M mutation in the extracellular region of *RET* in a patient with pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: functional characterization. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(4):529–34. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03757.x.

6. Chang TJ, Wu SL, Chang TC, Huang SH, Chang TJ. De novo *RET* proto-oncogene mutation in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B. *J Formos Med Assoc.* 1999;98(10):692–7.

7. Yukina MYU, Goncharov NP, Bel'tsevich DG, Troshina EA. Mnozhestvennaya endokrinaya neoplaziya 2-go tipa [Multiple type 2 endocrine neoplasia (case report)]. *Problemy*

endokrinologii [Problems of Endocrinology]. 2011;57(6):21–6 (in Russian).

8. Gazizova DO. Prognosticheskie kriterii klinicheskogo techeniya i lechbnaya taktika pri medullyarnom rake shchitovidnoy zhelezy [Prognostic criteria of the clinical course and management strategies in medullary thyroid carcinoma] [Dissertation]. Moscow; 2013. 24 p. (in Russian).

9. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu medullyarnogo raka shchitovidnoy zhelezy. Uтверждены на VII Vserossiyskom diabetologicheskome kongresse «Sakharnyy diabet v XXI veke – vremya ob'edineniya usilii». Moskva, 24–28 fevralya 2015 g. [Medullary thyroid cancer: management guidelines. Approved by the VII Russian Congress on Diabetology "Diabetes mellitus in XXI century – the time to join the efforts", Moscow, February 24–28, 2015]. Moscow; 2015 (in Russian). Available from: <http://www.endocrincentr.ru/images/material-images/20121.pdf>.

# Multiple endocrine neoplasia type 2B: a case report

Troshina E.A.<sup>1</sup> • Mazurina N.V.<sup>1</sup> • Logvinova O.V.<sup>1</sup>

This article provides our own clinical observation of the patient with multiple endocrine neoplasia type 2B (MEN2B) associated with a germinal mutation in the *RET* proto-oncogene. Although there are highly informative laboratory methods available, in clinical practice MEN2B syndrome is often diagnosed lately, which

results in decrease in patients' life expectancy and quality.

**Key words:** multiple endocrine neoplasia type 2B, proto-oncogene *RET*, medullary thyroid cancer, pheochromocytoma

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-535-539

**Troshina Ekaterina A.** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapeutic Endocrinology<sup>1</sup>

**Mazurina Nataliya V.** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology<sup>1</sup>

**Logvinova Oksana V.** – Clinical Resident<sup>1</sup>

✉ 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 124 41 01. E-mail: oksana199@yandex.ru

<sup>1</sup> Endocrinology Research Center; 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation

# Рак околощитовидной железы, развившийся на фоне рецидива вторичного гиперпаратиреоза

Котова И.В.<sup>1</sup> • Воронкова И.А.<sup>1</sup> • Казанцева И.А.<sup>1</sup>

Приведено клиническое наблюдение рака околощитовидной железы у пациента с рецидивом вторичного гиперпаратиреоза через четыре года после субтотальной паратиреоидэктомии. Его уникальность связана с сочетанием рецидивирующего вторичного гиперпаратиреоза, паратиреоматоза, эктопии аденоматозно измененной гиперплазированной околощитовидной железы в щитовидную железу и рака околощитовидной железы. Раскрываются сразу несколько сложнейших аспектов паратиреоидной хирургии: выбор тактики хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза, сложности морфологической и цитологической диагностики данного заболевания.

**Ключевые слова:** рецидив вторичного гиперпаратиреоза, паратиреоматоз, рак околощитовидной железы

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-540-543

**М**орфологическим субстратом вторичного гиперпаратиреоза являются гиперплазированные околощитовидные железы, которые при длительно существующем заболевании подвергаются аденоматозной трансформации, и вторичный гиперпаратиреоз переходит в третичный. Частота рецидива вторичного гиперпаратиреоза зависит от объема первой операции на околощитовидных железах. По данным R. Schneider и соавт. [1], частота рецидива при субтотальной паратиреоидэктомии составляет 9,5%, при тотальной паратиреоидэктомии – 0%. Как правило, его причиной бывают не только оставленные околощитовидные железы в местах типичного расположения, но и эктопированные в жировую клетчатку шеи или ножек тимуса островки паратиреоидной ткани. Пять и более желез выявлено при аутопсии в 2,5–13% наблюдений [2, 3]. По мнению P.B. Мальцева и соавт. [4], оптимальный объем операции – тотальная паратиреоидэктомия с центральной шейной лимфодиссекцией и удалением рогов тимуса. Однако до настоящего времени данный вопрос является дискуссионным.

Рак околощитовидной железы – редкая злокачественная опухоль неизвестной этиологии, обнаруживаемая в 0,4–5,2% верифицированного гиперпаратиреоза [5–9]. Нет достоверных данных,

указывающих на какой-либо предрасполагающий фактор возникновения рака околощитовидной железы. Заболевание наиболее часто развивается *de novo*. Однако описаны случаи развития карциномы в аденоме и гиперплазированной околощитовидной железе. Казуистически редко рак околощитовидной железы наблюдается при вторичном гиперпаратиреозе. Так, одно клиническое наблюдение представлено E. Kanematsu и соавт. [10].

В литературе мы не нашли описания клинического наблюдения, в котором бы сочетались несколько редко встречающихся видов патологии: рецидивирующий вторичный гиперпаратиреоз, паратиреоматоз, эктопия аденоматозно измененной гиперплазированной околощитовидной железы в щитовидную железу и рак околощитовидной железы.

## Клиническое наблюдение

Пациент Р., 37 лет, находился в отделении хирургической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с диагнозом «Персистирующий вторичный гиперпаратиреоз. Фолликулярная опухоль щитовидной железы. Хронический гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность, терминальная стадия». С 2004 г. болен хроническим гломерулонефритом. С 2004 г. находится на гемодиализе. В 2011 г. выявлен вторичный гиперпаратиреоз, по поводу которого оперирован в другом лечебном учреждении, удалено 3 околощитовидных железы. Гистологическое заключение: узловая гиперплазия околощитовидной железы. При пересмотре готовых препаратов в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского дано заключение: «новообразование околощитовидной железы солидно-трабекулярного строения из главных и эозинофильных клеток с проявлениями паратиреоматоза, достоверно судить о потенциале злокачественности не представляется возможным ввиду выраженной фрагментации материала». В последний год отмечено повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) до 1300 пг/мл, при ультразвуковом исследовании выявлены новообразования в проекции верхней и нижней околощитовидных



желез справа, опухоль правой доли щитовидной железы. Дважды проводилась пункционная биопсия опухоли правой доли щитовидной железы, при цитологическом исследовании определена фолликулярная опухоль.

При объективном осмотре: щитовидная железа не увеличена, несколько уплотнена, в правой доле пальпируется узловое образование с нечеткими контурами, плотно-эластической консистенции, 1,5 см в диаметре. Увеличенных лимфатических узлов на шее не обнаружено.

Уровень кальция (Ca) сыворотки крови – 2,57 ммоль/л, фосфора (P) – 2,22 ммоль/л, ПТГ – 1300 пг/мл.

Электрокардиографическое исследование показало: синусовая брадикардия с частотой сердечных сокращений 57 в минуту; отклонение электрической оси сердца влево; изменение левопредсердного компонента, повышенные электрической активности левого желудочка; изменения миокарда левого желудочка, признаки электролитного дисбаланса по морфологии ST-T.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии шеи: щитовидная железа расположена обычно, с четкими ровными контурами, в размерах не увеличена, диффузно-пониженной плотности; вдоль нижнезаднего контура правой доли определяется неправильной овальной формы объемное образование, размерами 19×15 мм, мягкотканной плотности при нативном исследовании; после внутривенного контрастного усиления отмечается неомогенное повышение плотности этого образования синхронно с паренхимой щитовидной железы; кроме того, несколько ниже данного образования, паратрахеально справа визуализируется округлая структура, слабо накапливающая контрастный препарат в венозную фазу контрастирования, размерами 12×10 мм; на остальном протяжении на шее дополнительных образований не определяется; увеличенных лимфатических узлов на шее и в верхнем средостении не определяется, костный скелет – без деструктивных изменений. Заключение: дополнительное образование вдоль нижнезадней поверхности правой доли щитовидной железы, с учетом анамнеза – вероятно, аденома околощитовидной железы.

Отмеченная дополнительная структура, расположенная паратрахеально справа, – отображение лимфатического узла, измененная околощитовидная железа? После введения контрастного препарата (на 3-й минуте от момента внутривенного введения контрастного препарата) у пациента возникла генерализованная аллергическая реакция на контрастное вещество, пациент переведен в отделение реанимации. В связи с этим исследование средостения не проводилось.

При ультразвуковом исследовании шеи: щитовидная железа обычно расположена, с ровными и четкими контурами, в размерах не увеличена, паренхима средней эхогенности, однородной структуры, в нижнем полюсе правой доли определяется гипоехогенное неоднородное образование с четкими контурами размером 11×8 мм,

**Котова Ирина Владимировна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения хирургической эндокринологии<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–15, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (916) 608 92 04.  
E-mail: kotovaira777@gmail.com

**Воронкова Ия Александровна** – канд. мед. наук, врач лаборатории фундаментальной патоморфологии<sup>1</sup>

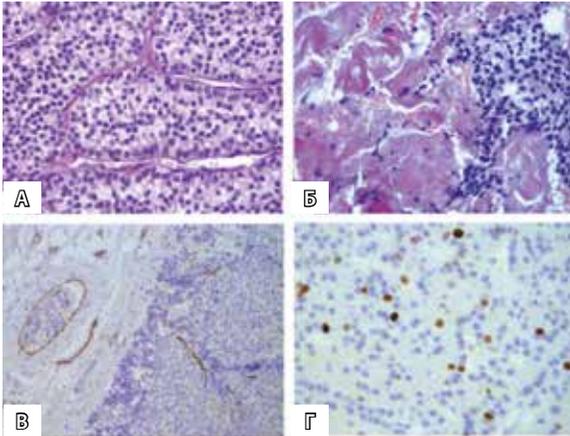
**Казанцева Ирина Александровна** – д-р мед. наук, руководитель патологоанатомического отделения<sup>1</sup>

в задних отделах левой доли единичная гипоехогенная зона неоднородная с четкими контурами размером 5×4 мм, узловых образований в левой доле не выявлено, на шее увеличенных и измененных лимфатических узлов достоверно не выявлено, за нижним полюсом правой доли определяется гипоехогенное образование овальной формы с четкими контурами неоднородное по структуре размером 21×14×12 мм, за средней третью правой доли аналогичное образование с четкими контурами размером 11×4×5 мм (лимфатический узел? образование околощитовидной железы?); в месте типичного расположения околощитовидной железы слева дополнительных образований достоверно не выявлено. Заключение: образования в проекции правых околощитовидных желез; узловое образование правой доли, фокальное изменение структуры левой доли щитовидной железы. При цитологическом исследовании материала, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии из узла правой доли, выявлена цитологическая картина, наиболее характерная для фолликулярного новообразования щитовидной железы (категория IV согласно классификации Бетесда – Bethesda Thyroid Classification, 2009).

Таким образом, несмотря на консервативную терапию, проводимую для коррекции фосфорно-кальциевого обмена, у пациента отмечалось повышение уровня ПТГ (1300 пг/мл), повышение уровня P сыворотки крови (2,22 ммоль/л) и тенденция к повышению уровня Ca сыворотки крови (2,57 ммоль/л при референсных значениях 2,12–2,6 ммоль/л). Учитывая это, а также выявление двух гиперплазированных околощитовидных желез при мультиспиральной компьютерной томографии и картину фолликулярной опухоли, трижды верифицированную при пункционной биопсии узлового новообразования щитовидной железы, было принято решение о проведении повторной операции.

Протокол операции: разрезом по Кохеру на шее, с иссечением послеоперационного рубца (справа передние мышцы шеи припаяны к капсуле щитовидной железы), обнажена щитовидная железа, увеличенная за счет правой доли, в которой – узловое образование 1,5 см в диаметре, плотной консистенции, в левой доле узловых образований не обнаружено. Произведена ревизия околощитовидных желез: правая верхняя околощитовидная железа увеличена в размерах – до 1,5 см в диаметре, расположена на задней поверхности щитовидной железы, правая нижняя околощитовидная железа расположена латеральнее нижнего полюса щитовидной железы, припаяна к правой сонной артерии, каменистой плотности, размерами 2,5×2,7 см в диаметре; увеличенных паратрахеальных лимфоузлов по ходу сосудисто-нервных пучков не определяется; слева околощитовидные железы не визуализируются (удалены во время хирургического вмешательства в 2011 г.). Произведено удаление гиперплазированной правой верхней околощитовидной

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Морфологическая картина рака околощитовидной железы пациента Р, 37 лет: **А** – солидно-трабекулярное строение рака околощитовидной железы из главных клеток (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ ); **Б** – очаговая инвазия ткани рака околощитовидной железы в окружающие мышцы (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ ); **В** – сосудистая инвазия рака околощитовидной железы, подтвержденная с помощью иммуногистохимического исследования (ИГХ) с антителами к CD31 (ИГХ,  $\times 200$ ); **Г** – индекс пролиферации Ki-67 – 16% (ИГХ,  $\times 400$ )

железы единым блоком с правой долей щитовидной железы, удаление аденоматозно измененной правой нижней околощитовидной железы с техническими трудностями, частичное удаление паратрахеальной жировой клетчатки в нижней трети (с захватом правой ножки вилочковой железы) с целью удаления возможно эктопированных островков околощитовидной железы.

Гистологическое заключение: 1) правая доля щитовидной железы содержит эктопированную гиперплазированную околощитовидную железу с тенденцией к узлообразованию, к доле также плотно прилежат две гиперплазированные околощитовидные железы, ткань доли нормофолликулярного строения; 2) новообразование околощитовидной железы солидно-трабекулярного строения из главных клеток; в одном сосуде капсулы образования отмечается свободно лежащая группа клеток образования околощитовидной железы, в другом – эмбол крепится к стенке сосуда на тонкой ножке. При проведении иммуногистохимического исследования обнаружено: новообразование околощитовидной железы обладает интенсивной, диффузной экспрессией ПТГ, индекс пролиферации Ki-67 гетерогенен, максимально – 16%. При дорезке и иммуногистохимическом исследовании с антителами к CD31 подтверждена инвазия сосудов капсулы, что позволило классифицировать данное новообразование как рак околощитовидной железы (рисунок). На 2-е сутки после операции в сыворотке крови уровень Са – 1,87 ммоль/л, Р – 2,35 ммоль/л, ПТГ – 302,2 пг/мл. На 5-е сутки после операции в сыворотке крови уровень Са – 2,03 ммоль/л, Р – 1,1 ммоль/л, ПТГ – 271,4 пг/мл. Через месяц после операции в сыворотке крови уровень Са – 2,05 ммоль/л, Са<sup>++</sup> – 1,09 ммоль/л, Р – 1,19 ммоль/л, ПТГ – 52,3 пг/мл.

Пациент обследован, метастатического поражения не выявлено, находится под динамическим наблюдением. В послеоперационном периоде на фоне приема препаратов кальция и витамина D<sub>3</sub> уровень ПТГ нормализовался, уровень Са сыворотки крови снижен, уровень Са<sup>++</sup> – в пределах нормальных значений.

## Обсуждение и заключение

Уникальность данного клинического наблюдения заключается в сочетании рецидивирующего вторичного гиперпаратиреоза, паратиреоматоза, эктопии аденоматозно измененной гиперплазированной околощитовидной железы в щитовидную железу и рака околощитовидной железы. На примере одной истории болезни раскрываются сразу несколько сложнейших аспектов паратиреоидной хирургии: выбор тактики хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза, сложности морфологической и цитологической диагностики данного заболевания. Так, повторная операция была показана не только в связи с рецидивом вторичного гиперпаратиреоза, но и с целью исключения фолликулярного рака щитовидной железы, так как при цитологическом исследовании узлового новообразования щитовидной железы верифицирована фолликулярная опухоль и, следовательно, провести дифференциальную диагностику фолликулярного рака щитовидной железы, фолликулярной аденомы щитовидной железы и аденомы (аденоматозной гиперплазии) околощитовидной железы не представлялось возможным. При патоморфологических исследованиях (после первой и повторной операций) выявлено 7 околощитовидных желез, одна из них эктопирована в щитовидную железу. И паратиреоматоз, и эктопия околощитовидной железы в щитовидную железу наблюдаются достаточно редко. Во время первого хирургического вмешательства проведен неадекватный объем операции и удалены 3 околощитовидные железы, в связи с этим развился рецидив вторичного гиперпаратиреоза. Необходимо осупствлять ревизию не только мест типичного расположения околощитовидных желез, но и щитовидной железы, рогов вилочковой железы, параэзофагеального и паратрахеального пространств. Оптимальным объемом является тотальная паратиреоидэктомия (с учетом возможного паратиреоматоза) с резекцией рогов вилочковой железы. В одной из желез выявлен рак околощитовидной железы, что делает данный случай казуистическим, принимая во внимание вторичную этиологию гиперпаратиреоза, а также то, что в отечественной и зарубежной литературе нами найдено лишь одно подобное наблюдение [10]. В нашем случае для подтверждения рака околощитовидной железы, крайне сложного для морфологической диагностики, проводилось иммуногистохимическое исследование.

Описание и обсуждение данного клинического наблюдения крайне полезно для хирургов-эндокринологов, эндокринологов, нефрологов, патоморфологов, цитологов. Осмысление его поможет избежать ошибок как диагностики, так и лечения вторичного гиперпаратиреоза. ©



## Литература

- Schneider R, Slater EP, Karakas E, Bartsch DK, Schlosser K. Initial parathyroid surgery in 606 patients with renal hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2012;36(2):318–26. doi: 10.1007/s00268-011-1392-0.
- Кваченюк АМ, Комисаренко ИВ, Рыбаков СИ, Коваленко АЕ. Особенности хирургического лечения рака паращитовидных желез. Клиническая эндокринология и эндокринная хирургия. 2003;(1):34–7.
- Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery.* 1984;95(1):14–21.
- Мальцев РВ, Евменова ТД, Осипов ЛЕ, Лотц ВИ. Опыт хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у больных с терминальной почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ.* 2007;9(3):275–6.
- Лукьянчиков ВС, Калинин АП, Нурманбетов ДН. Рак околощитовидных желез. Вопросы онкологии. 1991;37(3):266–74.
- Калинин АП, Нурманбетов ДН, Лукьянчиков ВС. Первичный гиперпаратиреоз. Бишкек: Илим; 1992. 242 с.
- Boyle NH, Ogg CS, Hartley RB, Owen WJ. Parathyroid carcinoma secondary to prolonged hyperplasia in chronic renal failure and in coeliac disease. *Eur J Surg Oncol.* 1999;25(1):100–3.
- Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):485–93. doi: 10.1210/jcem.86.2.7207.
- Vetto JT, Brennan MF, Woodruff J, Burt M. Parathyroid carcinoma: diagnosis and clinical history. *Surgery.* 1993;114(5):882–92.
- Kanematsu E, Matsui H, Deguchi T, Yamamoto O, Korematsu M, Kobayashi A, Nezasa SI, Yamamoto N, Takeuchi T, Tanaka T, Kawada Y. Significance of AgNOR counts for distinguishing carcinoma from adenoma and hyperplasia in parathyroid gland. *Hum Pathol.* 1997;28(4):421–7. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0046-8177(97)90030-7.

## References

- Schneider R, Slater EP, Karakas E, Bartsch DK, Schlosser K. Initial parathyroid surgery in 606 patients with renal hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2012;36(2):318–26. doi: 10.1007/s00268-011-1392-0.
- Kvachenyuk AM, Komisarenko IV, Rybakov SI, Kovalenko AE. Osobennosti khirurgicheskogo lecheniya raka parashchitovidnykh zhelez [Specifics of surgical treatment in parathyroid cancer]. *Klinicheskaya endokrinologiya i endokrinaya khirurgiya.* 2003;(1):34–7 (in Russian).
- Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery.* 1984;95(1):14–21.
- Mal'tsev RV, Evmenova TD, Osipov LE, Lotts VI. Opyt khirurgicheskogo lecheniya vtorichnogo giperparatireoza u bol'nykh s terminal'noy pochechnoy nedostatochnost'yu [The experience of surgical treatment of secondary hyperparathyroidism in end-stage renal insufficiency patients]. *Nefrologiya i dializ [Nephrology and Dialysis].* 2007;9(3):275–6 (in Russian).
- Luk'yanchikov VS, Kalinin AP, Nurmanbetov DN. Rak okoloshchitovidnykh zhelez [Parathyroid cancer]. *Voprosy onkologii [Problems in Oncology].* 1991;37(3):266–74 (in Russian).
- Kalinin AP, Nurmanbetov DN, Luk'yanchikov VS. Pervichnyy giperparatireoz [Primary hyperparathyroidism]. *Bishkek: Ilim;* 1992. 242 p. (in Russian).
- Boyle NH, Ogg CS, Hartley RB, Owen WJ. Parathyroid carcinoma secondary to prolonged hyperplasia in chronic renal failure and in coeliac disease. *Eur J Surg Oncol.* 1999;25(1):100–3.
- Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):485–93. doi: 10.1210/jcem.86.2.7207.
- Vetto JT, Brennan MF, Woodruff J, Burt M. Parathyroid carcinoma: diagnosis and clinical history. *Surgery.* 1993;114(5):882–92.
- Kanematsu E, Matsui H, Deguchi T, Yamamoto O, Korematsu M, Kobayashi A, Nezasa SI, Yamamoto N, Takeuchi T, Tanaka T, Kawada Y. Significance of AgNOR counts for distinguishing carcinoma from adenoma and hyperplasia in parathyroid gland. *Hum Pathol.* 1997;28(4):421–7. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0046-8177(97)90030-7.

# Parathyroid cancer occurring in relapsing secondary hyperparathyroidism

Kotova I.V.<sup>1</sup> • Voronkova I.A.<sup>1</sup> • Kazantseva I.A.<sup>1</sup>

We present a clinical case of parathyroid cancer in a patient with relapsing secondary hyperparathyroidism at 4 years after subtotal parathyroidectomy. Its unique character is related to the combination of relapsing secondary hyperparathyroidism, parathyromatosis, ectopic of an adenomatous hyperplastic parathyroid gland into the thyroid gland, and parathyroid cancer. Several most complicated aspects of parathyroid surgery are

disclosed, such as the choice of strategy for surgical intervention in secondary hyperparathyroidism, complexity of morphological and cytological diagnostics of this disorder.

**Key words:** relapsing secondary hyperparathyroidism, parathyromatosis, parathyroid cancer

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-540-543

**Kotova Irina V.** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Endocrine Surgery<sup>1</sup>

✉ 61/2–15 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 608 92 04. E-mail: kotovaira777@gmail.com

**Voronkova Iya A.** – MD, PhD, Physician, Laboratory of Pathomorphology<sup>2</sup>

**Kazantseva Irina A.** – MD, PhD, Head of Department of Pathological Anatomy<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Журнал  
«Альманах клинической медицины»  
теперь доступен на сайте:

[almclinmed.ru](http://almclinmed.ru)

#### Возможности для читателей:

- свободный доступ к архиву журнала
- удобство поиска: по ключевым словам, по выпускам, по авторам, по заглавиям

#### Возможности для авторов:

- ознакомиться с планом выпусков журнала на год и выбрать тематический номер для подачи рукописи
- изучить правила для авторов, подробно регламентирующие требования к статье
- отправить статью в выбранный номер через личный кабинет
- оставить комментарий для редакторов
- отслеживать количество просмотров своих публикаций в журнале и ссылки на них в личном кабинете



Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования

Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И.М. Сеченова

«ПЕРВЫЙ СРЕДИ РАВНЫХ...»

Научно-практический рецензируемый журнал  
**«СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК»** –  
официальное издание ГБОУ ВПО  
Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И.М. Сеченова  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации.

Журнал «Сеченовский вестник» публикует оригинальные и обзорные статьи по актуальным вопросам медицины, биологии, а также высшего медицинского и фармацевтического образования. Все представленные для публикации материалы проходят независимое рецензирование. Требования к оформлению статей соответствуют общепринятым и размещены на странице журнала на официальном сайте Университета ([www.mma.ru](http://www.mma.ru)). Там же представлен архив номеров в формате pdf.

Редакция журнала «Сеченовский вестник» разрешает некоммерческое использование материалов, опубликованных в журнале, при условии соблюдения норм международного авторского права и обязательной ссылки на первоисточник.



E-mail: [sechenov-journal@mma.ru](mailto:sechenov-journal@mma.ru), [sechenov-journal@mail.ru](mailto:sechenov-journal@mail.ru)

Сайт: <http://www.mma.ru>

Глюкометр  
для всей  
семьи

КОМПАНИЯ  
**ЭТА**  
**Сателлит®**  
экспресс  
лучше спутника нет,  
если у Вас диабет

ИЗМЕРЬ СВОЙ  
УРОВЕНЬ САХАРА  
В КРОВИ!  
ТВОЕ ЗДОРОВЬЕ  
В ТВОИХ РУКАХ!

# 1 РОССИЙСКИЙ ГЛЮКОМЕТР

- 2 МАКСИМАЛЬНАЯ ПРОСТОТА И УДОБСТВО ПРОВЕДЕНИЯ ИЗМЕРЕНИЙ
- 3 ВРЕМЯ ИЗМЕРЕНИЯ 7 СЕКУНД
- 4 МАЛЕНЬКАЯ КАПЛЯ КРОВИ ВСЕГО - 1 МКЛ
- 5 КАПИЛЛЯРНАЯ ПОЛОСКА САМА ЗАБИРАЕТ НЕОБХОДИМЫЙ ОБЪЕМ КРОВИ
- 6 ИНДИВИДУАЛЬНАЯ УПАКОВКА КАЖДОЙ ТЕСТ-ПОЛОСКИ
- 7 ДОСТУПНАЯ СТОИМОСТЬ ТЕСТ-ПОЛОСОК
- 8 БЕССРОЧНАЯ ГАРАНТИЯ



Рег. уд. № ФСР 2009/06498 от 30 октября 2014г.

\* ИЗМЕРИТЕЛЬ  
КОНЦЕНТРАЦИИ  
Г Л Ю К О З Ы  
В К Р О В И



**8 800 250 17 50**

круглосуточная горячая линия поддержки пользователей  
звонок по России бесплатный

[www.eltaltd.ru](http://www.eltaltd.ru) [www.satellite-express.ru](http://www.satellite-express.ru)

ИМЕЮТСЯ ОГРАНИЧЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ