

# АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

46 (3) • 2018

Оценка мышечной и жировой массы  
у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа  
по результатам двухэнергетической  
рентгеновской абсорбциометрии

Профиль адипоцитокинов  
и эффективность снижения массы тела  
у пациентов с метаболически здоровым  
ожирением

Тяжелая преэклампсия и мутация в гене  
*HNF4A* (*MODY1*): клиническое описание

Качество жизни больных акромегалией  
на основании данных опросника *AcroQoL*

Диффузионно-взвешенная магнитно-  
резонансная томография в диагностике  
инсулиномы поджелудочной железы

Рецидив аденомы гипофиза с изменением  
гормональной активности у пациентки  
с синдромом множественной эндокринной  
неоплазии 1-го типа

Структура питания и ассоциированные с ней  
факторы у больных сахарным  
диабетом 2-го типа

Изучение связи полиморфизма rs1801133  
гена *MTHFR* с дефицитом фолиевой кислоты  
у больных ожирением

ТЕМА НОМЕРА:

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

# 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 46 • № 3 • 2018

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Палеев Филипп Николаевич**, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России по научно-аналитической работе (Москва, Россия)

## Заместитель главного редактора

**Молочков Антон Владимирович**, д-р мед. наук, проф., заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Баркан Ариель**, д-р мед. наук, проф., медицинский факультет, отдел метаболизма, эндокринологии и диабета отделения нейрохирургии Мичиганского университета, содиректор Центра нейроэндокринологии и заболеваний гипофиза Мичиганского университета (Энн-Арбор, США)

**Белоусова Елена Александровна**, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением гастроэнтерологии, зав. кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

**Богачев-Прокофьев Александр Владимирович**, д-р мед. наук, руководитель Центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск, Россия)

**Брагин Анатолий Григорьевич**, д-р биол. наук, научный сотрудник Центра по эпилепсии, отделение неврологии Калифорнийского университета (Лос-Анджелес, США)

**Васюк Юрий Александрович**, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

**Голухова Елена Зеликовна**, академик РАН, д-р мед. наук, проф., руководитель отделения неинвазивной аритмологии ФГБУ «ННПССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (Москва, Россия)

**Давыдов Михаил Михайлович**, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, зав. хирургическим торакальным отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Добрынина Лариса Анатольевна**, д-р мед. наук, руководитель 3-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН (Москва, Россия)

**Драпкина Оксана Михайловна**, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (Москва, Россия)

**Киров Михаил Юрьевич**, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (Архангельск, Россия)

**Мельниченко Галина Афанасьевна**, академик РАН, д-р мед. наук, проф., директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

**Нероев Владимир Владимирович**, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (Москва, Россия)

**Овезов Алексей Мурадович**, д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

**Пономаренко Геннадий Николаевич**, д-р мед. наук, профессор, генеральный директор ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта Минтруда России (Санкт-Петербург, Россия)

**Романко Юрий Сергеевич**, д-р мед. наук, руководитель научно-организационного отдела Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск, Калужская область, Россия)

## Редактор-составитель выпуска

**Древалев Александр Васильевич**, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

## Научный редактор выпуска

**Мисникова Инна Владимировна**, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

## Ответственный редактор

**Парпара Олеся Анатольевна** (Москва, Россия)

**Шахова Наталия Михайловна**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биофоники, отдел радиофизических методов в медицине, отделение нелинейной динамики и оптики, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр ИФФ РАН» (Нижний Новгород, Россия)

**Шишацкая Екатерина Игоревна**, профессор РАН, д-р биол. наук, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории хемоавтотрофного биосинтеза Института биофизики Сибирского отделения Российской академии наук – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН (Красноярск, Россия)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель: **Палеев Николай Романович**, академик РАН, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

**Бухфельдер Михаэль**, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения нейрохирургии Университетской клиники г. Эрланген (Эрланген, Германия)

**Вольфенбюттель Брюс**, д-р мед. наук, профессор, руководитель Департамента эндокринологии Университетского медицинского центра Гронингена (Гронинген, Нидерланды)

**Густина Андреа**, д-р мед. наук, президент Европейского общества эндокринологов, профессор кафедры эндокринологии, Университет Вита Салюте Сан-Раффаэле (Милан, Италия)

**Де Херт Стефан**, д-р мед. наук, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии, профессор кафедры анестезиологии и периперативной медицины Гентского университета (Гент, Бельгия)

**Кушлинский Николай Евгеньевич**, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Литвинов Рустем Игоревич**, д-р мед. наук, профессор, старший исследователь отдела клеточной биологии и биологии развития медицинского факультета Пенсильванского университета (Филадельфия, США)

**Лобзин Юрий Владимирович**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия)

**Майр Йоханнес**, д-р мед. наук, профессор, консультант по детской хирургии отделения детской хирургии Педиатрической клиники Университета Базеля (Базель, Швейцария)

**Мурешану Дафин Ф.**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой и клиникой неврологии медицинского факультета Медико-фармацевтического университета г. Клуж-Напока (Клуж-Напока, Румыния)

**Наймарк Олег Борисович**, д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. лабораторией физических основ прочности ИМСС УрО РАН – филиал ПВИЦ УрО РАН (Пермь, Россия)

**Райниш Уолтер**, д-р мед. наук, профессор кафедры гастроэнтерологии медицинского факультета Университета МакМастер (Гамильтон, Канада)

**Ян Чи**, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии Шанхайского 9-го народного госпиталя, Шанхайский университет Цзяо Тун (Шанхай, Китай)

## Содержание

### Оригинальные статьи

Романцова Т.И., Островская Е.В., Герасимов А.Н., Новоселова Т.Е., Новикова О.В., Валиулина Д.С.

**Профиль адипоцитокинов и эффективность снижения массы тела у пациентов с метаболически здоровым ожирением** . . . . . 212

Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Климина Н.А., Полякова Е.Ю.

**Оценка мышечной и жировой массы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии** . . . . . 222

Древаль А.В., Покрамович Ю.Г., Иловойская И.А., Гилязова А.Д.

**Качество жизни больных акромегалией на основании данных опросника AcroQoL** . . . . . 233

Старостина Е.Г.

**Структура питания и ассоциированные с ней факторы у больных сахарным диабетом 2-го типа** . . . . . 240

Погожева А.В., Сорокина Е.Ю., Аристархова Т.В.

**Изучение связи полиморфизма rs1801133 гена MTHFR с дефицитом фолиевой кислоты у больных ожирением** . . . . . 254

Куртанов Х.А., Сыдыкова Л.А., Павлова Н.И., Филиппова Н.П., Додохов В.В., Апсолихова Г.А., Соловьева Н.А., Дьяконова А.Т., Неустроева Л.М., Варламова М.А., Борисова Н.В.

**Полиморфизм гена адипонутрина (PNPLA3) у коренных жителей Республики Саха (Якутия), страдающих сахарным диабетом 2-го типа** . . . . . 258

Любимова Н.В., Чурикова Т.К., Тимофеев Ю.С., Харитиди Т.Ю., Кушлинский Н.Е.

**Аналитические аспекты исследования гастрина при нейроэндокринных опухолях** . . . . . 264

### Клинические наблюдения

Рожинская Л.Я., Хандаева П.М., Луценко А.С., Лапшина А.М., Григорьев А.Ю., Арапова С.Д., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А.

**Рецидив аденомы гипофиза с изменением гормональной активности у пациентки с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа** . . . . . 270

Луценко А.С., Рожинская Л.Я., Карева М.А., Белая Ж.Е., Маганева И.С.

**Позднее начало лечения гипертонической формы врожденной дисфункции коры надпочечников и смена пола у взрослого пациента** . . . . . 276

Гурьева В.М., Яблокова М.Е., Бурумкулова Ф.Ф., Зубкова Н.А., Тюльпаков А.Н.

**Тяжелая преэклампсия и мутация в гене HNF4A (MODY1): клиническое описание** . . . . . 282

Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Воронцов А.В., Владимиров В.П., Солдатова Т.В., Кузнецов Н.С., Латкина Н.В., Измайлова Н.С.

**Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в диагностике инсулиномы поджелудочной железы: клинический случай** . . . . . 289

Подписной индекс 81988  
Объединенный каталог «Пресса России»

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

© 2018 ГБУЗ МО МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского  
[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

ISSN 2072-0505 (print)  
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе  
по надзору в сфере связи, информационных  
технологий и массовых коммуникаций.  
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит  
в перечень рецензируемых научных изданий,  
в которых должны быть опубликованы основные  
научные результаты диссертаций на соискание  
ученой степени кандидата наук, на соискание  
ученой степени доктора наук (Перечень ВАК).  
Шифр группы научных специальностей:  
14.01.00 – клиническая медицина

Редакция не несет ответственности за содержа-  
ние рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или разном-  
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\\_papara@monikiweb.ru](mailto:o_papara@monikiweb.ru)  
[www.almclinmed.ru](http://www.almclinmed.ru), [www.monikiweb.ru/node/15](http://www.monikiweb.ru/node/15)

# 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 46 • Number 3 • 2018

---

## EDITOR-IN-CHIEF

**Filipp N. Paleev**, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof., Deputy General Director on Scientific and Analytical Work, Federal State Budget Organization National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia)

## Deputy Chief Editor

**Anton V. Molochkov**, MD, PhD, Prof., Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

## EDITORIAL BOARD

**Ariel L. Barkan**, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery, Department of Medicine, Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, Department of Neurosurgery, Co-director of Pituitary and Neurosurgery Center, University of Michigan (Ann Arbor, USA)

**Elena A. Belousova**, MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology, Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

**Alexandr V. Bogachev-Prokophiev**, MD, PhD, Head of Center of the New Surgical Technologies of NMRC named after E.N. Meshalkin (Novosibirsk, Russia)

**Anatol J. Bragin**, PhD, Epilepsy Center, Department of Neurology, University of California (Los Angeles, USA)

**Yury A. Vasyuk**, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Functional Diagnostics, MSUMD (Moscow, Russia)

**Elena Z. Golukhova**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Department of Non-Invasive Arrhythmology, BSCCS (Moscow, Russia)

**Mikhail M. Davydov**, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Head of Department of Thoracic Surgery, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

**Larisa A. Dobrynina**, MD, PhD, Head of the 3<sup>rd</sup> Department of Neurology, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

**Oksana M. Drapkina**, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of NMRCPM (Moscow, Russia)

**Mikhail Yu. Kirov**, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

**Galina A. Mel'nichenko**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Institut of Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia)

**Vladimir V. Neroev**, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Helmholtz Research Institute of Eye Diseases (Moscow, Russia)

**Alexey M. Ovezov**, MD, PhD, Head of Department of Anaesthesiology, Head of Chair of Anaesthesiology and Reanimatology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

**Gennadiy N. Ponomarenko**, MD, PhD, Professor, General Director of Federal Research Center of Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, Ministry of Labour and Social Protection (Saint Petersburg, Russia)

**Yury S. Romanko**, MD, PhD, Head of Scientific and Organizational Department of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk, Kaluga Region, Russia)

**Natalia M. Shakhova**, MD, PhD, Leading Research Fellow, Biophotonics Laboratory, IAP RAS (Nizhny Novgorod, Russia)

## Compiling Editor

**Alexandr V. Dreval**, MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI (Moscow, Russia)

## Science Editor

**Inna V. Misnikova**, MD, PhD, Professor, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty; Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology, MONIKI (Moscow, Russia)

## Managing Editor

**Olesya A. Parpara** (Moscow, Russia)

**Ekaterina I. Shishatskaya**, Professor of Russ. Acad. Sci., ScD in Biology, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Chemoautotrophic Biosynthesis, Biophysics Institute of the Siberian Branch of the RAS (Krasnoyarsk, Russia)

## EDITORIAL COUNCIL

Chair: **Nikolay R. Paleev**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof., Head of Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

**Michael Buchfelder**, MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurosurgery, University Hospital Erlangen (Erlangen, Germany)

**Bruce H.R. Wolffenbuttel**, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism, Head of Department of Endocrinology, University Medical Center Groningen (Groningen, Netherlands)

**Andrea Giustina**, MD, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology, Vita-Salute San Raffaele University (Milan, Italy)

**Stefan De Hert**, MD, PHD, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine, Ghent University (Gent, Belgium)

**Nikolay E. Kushlinskii**, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Clinical Biochemistry Laboratory, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

**Rustem I. Litvinov**, MD, PhD, Professor, Senior Research Investigator, Department of Cell and Developmental Biology, School of Medicine, University of Pennsylvania (Philadelphia, USA)

**Yurii V. Lobzin**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Scientific and Clinical Center of Children's Infections (Saint Petersburg, Russia)

**Johannes Mayr**, MD, Professor of Pediatric Surgery, Department of Pediatric Surgery, University Children's Hospital Basel (Basel, Switzerland)

**Dafin F. Muresanu**, MD, PhD, MBA, FANA, Professor, Chairman of the Neurosciences Department, Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca (Cluj-Napoca, Romania)

**Oleg B. Naimark**, ScD in Phys.-Math., Professor, Head of Laboratory of Physical Foundation of Strength, Institute of Continuous Media Mechanics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Perm, Russia)

**Walter W. Reinisch**, MD, Professor, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, MacMaster University (Hamilton, Canada)

**Chi Yang**, DDS, PhD, Professor, Head of Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University (Shanghai, PRC)

## Content

### Articles

- T.I. Romantsova, E.V. Ostrovskaya, A.N. Gerasimov, T.E. Novoselova, O.V. Novikova, D.S. Valiulina*  
**Adipocytokine profile and effectiveness of the weight loss in patients with metabolically healthy obesity** ..... 212
- I.V. Misnikova, Yu.A. Kovaleva, N.A. Klimina, E.Yu. Polyakova*  
**Assessment of muscle and fat mass in type 2 diabetes mellitus patients by dual-energy X-ray absorptiometry** ..... 222
- A.V. Dreval, Yu.G. Pokramovich, I.A. Ilvayskaya, A.D. Gilyazova*  
**Quality of life in patients with acromegaly based on the AcroQoL questionnaire** ..... 233
- E.G. Starostina*  
**Nutritional structure and associated factors in type 2 diabetic patients** ..... 240
- A.V. Pogozheva, E.Yu. Sorokina, T.V. Aristarkhova*  
**Evaluation of an association of the rs1801133 MTHFR gene polymorphism with folic acid deficiency in obese patients** ..... 254
- Kh.A. Kurtanov, L.A. Sydykova, N.I. Pavlova, N.P. Filippova, V.V. Dodokhov, G.A. Apsolikhova, N.A. Solov'eva, A.T. D'yakonova, L.M. Neustroeva, M.A. Varlamova, N.V. Borisova*  
**Polymorphism of the adiponutrin gene (PNPLA3) in the indigenous inhabitants of the Republic of Sakha (Yakutia) with type 2 diabetes mellitus** ..... 258

- N.V. Lyubimova, T.K. Churikova, Yu.S. Timofeev, T.Yu. Kharitidy, N.E. Kushlinskii*  
**Analytical aspects of gastrin measurement in neuroendocrine tumors** ..... 264

### Clinical Cases

- L.Ya. Rozhinskaya, P.M. Khandaeva, A.S. Lutsenko, A.M. Lapshina, A.Yu. Grigor'ev, S.D. Arapova, Zh.E. Belaya, G.A. Mel'nichenko*  
**Relapse of the pituitary adenoma with a change of its hormonal activity in a female patient with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1** ..... 270
- A.S. Lutsenko, L.Ya. Rozhinskaya, M.A. Kareva, Zh.E. Belaya, I.S. Maganeva*  
**Late initiation of treatment for congenital adrenal cortical hyperplasia and gender change in an adult patient** ..... 276
- V.M. Gur'eva, M.E. Yablokova, F.F. Burumkulova, N.A. Zubkova, A.N. Tyul'pakov*  
**Severe preeclampsia and gene mutation HNF4A (MODY1): a case report** ..... 282
- M.Yu. Yukina, N.F. Nuralieva, E.A. Troshina, A.V. Vorontsov, V.P. Vladimirova, T.V. Soldatova, N.S. Kuznetsov, N.V. Latkina, N.S. Izmaylova*  
**Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of pancreatic insulinoma: a clinical case** ..... 289

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)

© 2018 MONIKI  
[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

ISSN 2072-0505 (print)  
ISSN 2587-9294 (online)

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)



# IV МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ

17–19 октября 2018 года

## «ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ» В ПЕДИАТРИИ

### Организаторы

- Департамент здравоохранения города Москвы
- ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»

В рамках Съезда пройдет представление педиатрических лечебно-профилактических учреждений:

- детских больниц (стационары)
- детских поликлиник
- диспансеров
- детских отделений родильных домов
- детских санаториев

### Основные темы научной программы:

Модернизация здравоохранения 2011-2014 гг. – достижения и перспективы. Новые возможности специализированной медицинской помощи детям и подросткам Москвы.

Персонализированная помощь детям с хроническими, орфанными и другими редкими заболеваниями:

- Ревматологические заболевания
- Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей
- Метаболические заболевания у детей
- Орфанные и другие редкие заболевания в педиатрии
- Задержка физического развития у детей
- Заболевания легких у детей и подростков
- Клиническое значение пропедевтических основ детской кардиологии в работе педиатра
- Медико-социальная экспертиза при хронических заболеваниях у детей
- Трудный диагноз в педиатрии
- Перинатальная специализированная помощь
- Репродуктивное здоровье детей и подростков
- Патология желудочно-кишечного тракта у детей
- Паллиативная медицинская помощь детям и подросткам

Место проведения: Здание Правительства Москвы, Новый Арбат, д. 36

Подробности на сайте: [www.pediatr-mos.ru](http://www.pediatr-mos.ru)

### Технический организатор

Организационно-технические вопросы, участие в выставочной экспозиции

**KST**  
интерфорум

ООО «КСТ Интерфорум»

Москва, ул. Профсоюзная, 57

телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70

электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)

### Научный комитет

По вопросам участия в научной программе

Петрайкина Елена Ефимовна

Москва, 4-ый Добрынинский переулок, дом 1/9

Административный корпус, 3 кабинет

телефон: +7 (903) 170-23-69

электронная почта: [lepet\\_morozko@mail.ru](mailto:lepet_morozko@mail.ru)



Оригинальная статья

# Профиль адипоцитокинов и эффективность снижения массы тела у пациентов с метаболически здоровым ожирением

Романцова Т.И.<sup>1</sup> • Островская Е.В.<sup>1</sup> • Герасимов А.Н.<sup>1</sup> • Новоселова Т.Е.<sup>1</sup> • Новикова О.В.<sup>1</sup> • Валиулина Д.С.<sup>1</sup>

**Романцова Татьяна Ивановна** – д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии лечебного факультета<sup>1</sup>

**Островская Елена Владимировна** – аспирант кафедры эндокринологии лечебного факультета<sup>1</sup>

✉ 117513, г. Москва, Ленинский проспект, д. 123–1–8, Российская Федерация. Тел.: +7 (909) 626 56 54. E-mail: e-ostrovsky@mail.ru

**Герасимов Андрей Николаевич** – д-р физ.-мат. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской информатики и статистики медико-профилактического факультета<sup>1</sup>

**Новоселова Тамара Евгеньевна** – старший преподаватель кафедры медицинской информатики и статистики медико-профилактического факультета<sup>1</sup>

**Новикова Оксана Владимировна** – врач межклинической биохимической лаборатории централизованной лабораторно-диагностической службы лабораторно-гемотрансфузиологического комплекса<sup>1</sup>

**Валиулина Динар Сандаровна** – врач-биолог межклинической биохимической лаборатории централизованной лабораторно-диагностической службы лабораторно-гемотрансфузиологического комплекса<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

**Актуальность.** Ожирение – важнейший фактор риска сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее ряд больных ожирением имеют сохранные показатели артериального давления, углеводного, липидного обменов – «метаболически здоровое ожирение» (МЗО). **Цель** – изучить содержание адипоцитокинов, оценить влияние снижения массы тела на факторы кардиометаболического риска у пациентов с МЗО. **Материал и методы.** Проведен сравнительный анализ основных метаболических показателей, уровня адипоцитокинов у 44 пациенток с МЗО (с учетом критериев метаболического синдрома по International Diabetes Federation (2005) – пациенты с ожирением, имеющие не более одного дополнительного фактора кардиометаболического риска) и 33 женщин с метаболически нездоровым ожирением (МНО). Проведена оценка динамики указанных показателей у пациенток, снизивших массу тела на  $\geq 5\%$  через 6 месяцев. **Результаты.** Исходно показатели индекса массы тела, базального инсулина, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , адипонектина и ретинолсвязывающего белка-4 были сопоставимы в группах МЗО и МНО. Статистически значимое различие между этими группами наблюдалось по показателям индекса НОМА – 3,0 и 4,4 ( $p < 0,05$ ), аланинаминотрансферазы – 23,49 и 37,39 Ед/л ( $p = 0,001$ ), интерлейкина-6 – 0,76 и 1,85 пг/мл ( $p < 0,05$ ), хемерина – 322,4 и 369,2 нг/мл ( $p < 0,05$ ), а также по длительности ожирения – 18 и 22,6 года ( $p < 0,05$ ) соответственно. Через 6 месяцев в группе пациенток с МЗО, снизивших массу тела на  $\geq 5\%$  от исходной (66%), наблюдалось статистически значимое увеличение содержания адипонектина на  $4,54 \pm 0,83$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ), уменьшение

окружности талии –  $8,6 \pm 1$  см ( $p < 0,005$ ), индекса НОМА –  $-1,13 \pm 0,42$  ( $p < 0,05$ ), С-реактивного белка –  $1,7 \pm 0,4$  мг/л ( $p < 0,05$ ), ретинолсвязывающего белка-4 –  $2,9 \pm 1,0$  нг/мл ( $p < 0,05$ ) и хемерина –  $46,6 \pm 17,0$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). Мы отметили положительную корреляцию между изменениями уровня адипонектина и степенью снижения массы тела ( $p < 0,01$ ), изменениями ретинолсвязывающего белка-4 и окружности талии ( $p < 0,05$ ) и изменениями уровней интерлейкина-6 и липопротеинов высокой плотности ( $p < 0,05$ ) в группе МЗО. **Заключение.** По сравнению с осложненным ожирением МЗО ассоциируется с более коротким анамнезом заболевания, более низкими показателями индекса НОМА, интерлейкина-6, хемерина. Снижение массы тела при МЗО сопровождается уменьшением содержания провоспалительных адипоцитокинов и индекса НОМА, что предопределяет необходимость лечения ожирения вне зависимости от фенотипа.

**Ключевые слова:** метаболически здоровое ожирение, кардиометаболический риск, метаболический синдром, инсулинорезистентность, адипоцитокины

**Для цитирования:** Романцова ТИ, Островская ЕВ, Герасимов АН, Новоселова ТЕ, Новикова ОВ, Валиулина ДС. Профиль адипоцитокинов и эффективность снижения массы тела у пациентов с метаболически здоровым ожирением. Альманах клинической медицины. 2018;46(3):212–21. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-212-221.

Поступила 21.01.2018;  
принята к публикации 26.02.2018



**В** настоящее время 107,7 млн детей и 603,7 млн взрослых во всем мире имеют ожирение. Пик распространенности заболевания приходится на возраст от 60 до 64 лет у женщин и от 50 до 54 лет у мужчин. С повышенным индексом массы тела (ИМТ) ассоциировано до 41% смертей, среди их причин доминируют сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет (СД) 2-го типа. Смертность у пациентов, страдающих СД 2-го типа, вдвое выше при наличии ожирения, чем при ИМТ менее 30 кг/м<sup>2</sup> [1]. Тем не менее в среднем 10% пациентов с ожирением имеют сохраненные показатели артериального давления, углеводного, липидного обмена [2]. Указанный фенотип получил название «метаболически здоровое ожирение» (МЗО) [3]. Большинство исследователей в качестве дефиниций МЗО учитывают критерии метаболического синдрома: к группе МЗО относятся пациенты, имеющие помимо ожирения не более одного дополнительного критерия метаболического синдрома. Альтернативный вариант предусматривает ожирение, характеризующееся нормальной чувствительностью тканей к инсулину [4].

В качестве потенциальных детерминант метаболического здоровья, предопределяющих формирование данного фенотипа, изучается характер питания, физической активности, генетические особенности, состав кишечной микрофлоры, структура мышечной ткани и др. Особое внимание уделяется изучению структуры и функции жировой ткани. Установлено, что количество висцеральной жировой ткани при МЗО существенно меньше, чем у больных с метаболически нездоровым (осложненным) ожирением (МНО). Выявлены также существенные различия в профиле генной экспрессии и протеоме жировой ткани у пациентов с МЗО и МНО [5, 6]. Инсулинорезистентность в большей степени связана с гипертрофией адипоцитов, чем с увеличением их количества. Показано, что размер адипоцитов при МНО на 15% больше, чем при МЗО. Увеличение экспрессии коллагена VI типа, вызывающего фиброзные изменения в адипоцитах в ответ на их гипертрофию и способствующего снижению пластичности жировой ткани, при фенотипе МЗО выражено значительно меньше. Таким образом, при МЗО объем эктопированной жировой ткани в скелетных мышцах, печени и других «тощих» тканях существенно меньше [7, 8]. Менее выраженная гипертрофия клеток как подкожной, так и висцеральной жировой ткани при данном фенотипе предопределяет меньшую выраженность тканевой гипоксии и макрофагальной инфильтрации.

Соответственно, отмечается более благоприятный профиль циркулирующих адипоцитокинов [9–11]. Дискутабельным остается вопрос о необходимости терапевтических интервенций, направленных на снижение массы тела у пациентов с МЗО. Значительное количество авторов приводят данные о том, что уменьшение массы тела при МЗО способствует улучшению показателей кардиометаболического риска, композиционного состава тела, повышению толерантности к физической нагрузке [12–14]. В других работах не удалось выявить на фоне снижения массы тела значимого уменьшения факторов кардиометаболического риска и улучшения чувствительности к инсулину [15, 16]. В исследовании A.D. Karelis и соавт. (2008) на фоне ограничения суточной калорийности рациона в течение 6 месяцев в группе МЗО было зарегистрировано снижение чувствительности к инсулину в среднем на 13%, тогда как в группе МНО инсулиночувствительность повысилась [17].

Целью данной работы было изучение содержания адипоцитокинов, оценка влияния снижения массы тела на факторы кардиометаболического риска у пациентов с МЗО.

## Материал и методы

В открытое проспективное исследование включены 77 женщин в возрасте от 19 до 59 лет с ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>). Из них 44 были метаболически здоровыми (основная группа), у 33 наблюдалось МНО (контрольная группа). Все пациентки заполняли информированное согласие. Исследование проводилось на базе клиники эндокринологии Университетской клинической больницы № 2 и кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России. Критериями исключения из исследования служили наличие СД 1-го типа, осложненной формы СД 2-го типа, хронические инфекционные и воспалительные заболевания в стадии обострения, наличие тяжелой соматической патологии, онкологические заболевания, беременность и лактация. Для выделения фенотипа МЗО были учтены дефиниции метаболического синдрома (International Diabetes Federation, 2005). Помимо обязательного критерия – ожирения (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) – в данную группу были включены пациентки, характеризующиеся наличием не более одного из следующих компонентов метаболического синдрома: уровень триглицеридов  $\geq 150$  мг/дл (1,69 ммоль/л) или специфическая гиполипидемическая терапия; уровень холестерина липопротеидов высокой



плотности (ЛПВП) < 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у женщин или специфическая гипополипидемическая терапия; систолическое артериальное давление  $\geq 130$  мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление  $\geq 85$  мм рт. ст. или антигипертензивная терапия; повышение уровня глюкозы плазмы натощак  $\geq 110$  мг/дл (5,6 ммоль/л) или сахароснижающая терапия. В группу сравнения вошли пациентки с МНО.

Всем пациенткам были даны рекомендации о необходимости модификации образа жизни (изменение характера питания, расширение физической активности). Больным с многократными неэффективными попытками снижения массы тела на фоне диетотерапии в анамнезе дополнительно была назначена фармакотерапия ожирения (сIBUTРАМИН, орлистат).

Проведен сравнительный анализ исходных показателей антропометрии, липидного, углеводного обмена, функционального состояния печени, уровня адипоцитокинов и динамики этих показателей через 6 месяцев у больных, снизивших массу тела на  $\geq 5\%$ .

В ходе наблюдения за пациентками, которое продолжалось 6 месяцев, было 3 визита. На первом и третьем (через 6 месяцев) визитах оценивались данные антропометрии (рост (исходно), масса тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), ИМТ), показателей углеводного и липидного обмена, функциональное состояние печени, уровень адипоцитокинов. На втором визите (через 3 месяца) – масса тела, ОТ и ОБ. В течение 6 месяцев в одной из 2 подгрупп больных проводилась диетотерапия в сочетании с рекомендациями по расширению физической активности; в другой подгруппе, помимо модификации образа жизни, – фармакотерапия ожирения с применением различных препаратов: сибутрамина (препарат Редуксин) либо орлистата (препарат Ксеникал). Из анамнестических данных уделялось внимание длительности ожирения, изменению массы тела на протяжении жизни, наличию отягощенной наследственности по избыточному весу, ожирению и нарушениям углеводного обмена, результативности применяемых ранее методов лечения ожирения. ИМТ рассчитывался как отношение массы тела (кг) к квадрату роста ( $m^2$ ).

Все биохимические и гормональные исследования проводились в межклинической биохимической лаборатории централизованной лабораторно-диагностической службы лабораторно-гемотрансфузиологического комплекса ФГАОУ ВО Первый Московский государственный

медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России.

Из утренней порции крови, взятой из вены после 8-часового голодания, определялись следующие биохимические показатели: липидный спектр (общий холестерин, ЛПВП, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды), уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), глюкозы, С-пептида, инсулина сыворотки крови и рассчитывался косвенный показатель инсулинорезистентности – индекс НОМА (Homeostasis Model Assessment) по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л)  $\times$  инсулин натощак (Ед/л) / 22,5. Индекс НОМА  $\geq 2,7$  служил критерием наличия инсулинорезистентности.

Показатели глюкозы, липидного спектра, АЛТ, АСТ определялись на автоматическом биохимическом анализаторе Advia-1800 (Siemens) и Synchron CX5 и CX9 (Beckman Coulter). Определение уровня инсулина и С-пептида проводилось на анализаторе Immulite 2000 (Siemens).

Определение высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) выполнялось иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе Advia-1200 (референсные значения – 0–5 мг/л). Определение остальных цитокинов проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА): фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) – на тест-системе альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ производства ЗАО «Вектор-Бест» (референсные значения 0–6 пг/мл), адипонектина – на тест-системе Human Adiponectin ELISA производства BioVendor – Laboratorni medicina a.s. (средние референсные значения для женщин  $13,2 \pm 6,1$  мкг/мл), ретинолсвязывающего белка-4 (РСБ-4) – на тест-системе Assay Max Retinol-Binding Protein 4 (RBP-4) ELISA Kit производства Assaypro (среднее референсное значение – 27,6 нг/мл), интерлейкина-6 (ИЛ-6) – на тест-системе Human IL-6 Platinum ELISA производства eBioscience (среднее референсное значение в сыворотке 0–12,7 пг/мл), хемерина – на тест-системе Human Chemerin ELISA производства BioVendor (референсные значения для женщин 3–19 лет: 155–240 нг/мл; 20–39 лет: 140–245 нг/мл; 40–59 лет: 142–313,5 нг/мл; 60–79 лет: 170–452,2 нг/мл).

Клиническое исследование в рамках диссертационной работы одобрено Межвузовским комитетом по этике при Ассоциации медфармвузов России (протокол № 10 заседания Межвузовского комитета по этике при Ассоциации медфармвузов России от 17.11.2011).

*Статистический анализ.* Полученные данные были обработаны с помощью пакета статисти-



ческих программ IBM SPSS Statistics Version 22.0 для Windows. Оценивалось  $M \pm m$  (среднее значение  $\pm$  статистическая погрешность среднего значения). Для оценки статистической значимости межгрупповых различий количественных показателей в исследуемых группах и определения различий между ними использовали дисперсионный анализ. Для отдельных показателей, заметно отличающихся от нормального распределения, использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. Для показателей с большим коэффициентом эксцесса и потенциальной некорректностью применения методов параметрической статистики сравнивались медиана и другие квартили. Для сравнения качественных признаков использовали критерий  $\chi$ -квадрат. Для поиска связей между числовыми показателями применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки динамики числовых показателей рассчитывалась величина изменения как разность  $\Delta$  между значением во время последнего и первого визита. Для определения достоверности изменения среднюю величину  $\Delta$  сравнивали с нулем при помощи критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

Исходная характеристика исследуемых групп дана в табл. 1. Исходно ни средние значения, ни распределения показателей ИМТ, базального инсулина, СРБ, ФНО- $\alpha$ , адипонектина и РСБ-4 статистически значимо не различались в двух группах. Статистически значимые различия в группах МЗО и МНО были отмечены по показателям индекса НОМА – 3,0 и 4,4 ( $p < 0,05$ ), АЛТ – 23,5 и 37,4 ед/л ( $p = 0,001$ ), ИЛ-6 – 0,8 и 1,9 пг/мл ( $p < 0,05$ ), хемерина – 320,1 и 369,2 нг/мл ( $p < 0,05$ ), возраста на момент начала исследования – 34,6 и 42,6 года ( $p < 0,002$ ), длительности ожирения – 17,9 и 22,6 года ( $p < 0,05$ ). Частота стеатогепатоза, диагностированного по данным ультразвукового исследования печени, также статистически значимо различалась в указанных группах: 38,6 против 63,6% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

На втором визите (через 3 месяца) оценивалась динамика массы тела, ОТ, ОБ. В связи с неявкой двух больных на данном визите обследованы 43 пациентки из группы МЗО и 32 женщины с МНО. Все пациентки, получавшие различные препараты для лечения ожирения (сибутрамин:  $n = 8$ , орлистат:  $n = 5$ ), были объединены в единую подгруппу «Модификация образа жизни + фармакотерапия», далее – «Фармакотерапия» ( $n = 13$ ). Статистически значимых различий в изменении

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика пациенток в группах с метаболически здоровым (МЗО) и метаболически нездоровым (МНО) ожирением исходно (на 1-м визите до снижения массы тела)

Показатель	МЗО (n=44)		МНО (n=33)		p
	M	m	M	m	
Рост, см	166,4	0,7	162,4	1,0	0,001
Масса тела, кг	104,6	3,2	102,5	2,5	0,623
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	37,9	1,2	38,7	0,8	0,581
Окружность талии, см	106,0	2,2	113,0	2,1	0,027
Окружность бедер, см	125,2	2,1	124,6	2,1	0,838
САД, мм рт. ст.	123,1	1,2	130,5	2,5	0,005
ДАД, мм рт. ст.	78,9	1,0	81,4	1,5	0,168
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,0	0,1	5,8	0,2	< 0,001
Аланинаминотрансфераза, ед/л	23,5	1,3	37,4	4,5	0,001
Аспаратаминотрансфераза, ед/л	22,0	0,9	27,8	2,9	0,035
Общий холестерин, ммоль/л	5,1	0,2	5,7	0,2	0,017
Триглицериды, ммоль/л	1,2	0,1	1,9	0,2	< 0,001
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,4	0,1	1,3	0,1	0,018
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	3,3	0,1	3,9	0,2	0,006
Инсулин базальный, мкЕд/мл	13,6	1,5	17,1	1,9	0,148
Индекс НОМА	3,0	0,4	4,4	0,6	0,031
С-пептид, пмоль/л	1132,7	89,6	1503,3	96,4	0,007
С-реактивный белок, мг/л	3,6	0,5	4,6	0,8	0,324
Фактор некроза опухоли- $\alpha$ , пг/л	0,5	0,0	0,7	0,1	0,066
Адипонектин, мкг/мл	11,1	0,8	10,2	0,9	0,431
Ретинолсвязывающий белок, нг/мл	41,0	0,6	41,2	0,7	0,885
Интерлейкин-6, пг/мл	0,8	0,2	1,9	0,6	0,045
Хемерин, нг/мл	320,1	14,5	369,2	19,7	0,044
Возраст, годы	34,6	1,5	42,6	2,1	0,002
Длительность ожирения, годы	17,9	1,5	22,6	2,6	0,108

M – среднее значение, m – статистическая погрешность среднего значения, n – число пациентов, p – статистическая значимость различия средних (дисперсионный анализ), САД и ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление, измеренное на левой руке

**Таблица 2.** Динамика массы тела, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) в группах метаболически здорового (МЗО) и метаболически нездорового (МНО) ожирения на 2-м визите (через 3 месяца)

Группа	Показатель	Диета и физические нагрузки				Фармакотерапия (сIBUTРАМИН, ОРЛИСТАТ)				p
		M	n	m	Me	M	n	m	Me	
МЗО	Масса тела, кг	-7,11	30	1,01	-5,25	-4,42	13	0,89	-4,1	0,110
	ОТ, см	-4,93	30	0,76	-4	-4,46	13	2,26	-2	0,802
	ОБ, см	-4,37	30	0,61	-3	-4,5	13	1,37	-2	0,918
МНО	Масса тела, кг	-4,61	19	0,85	-4	-5,76	13	1,11	-5,1	0,411
	ОТ, см	-4,79	19	0,82	-4	-6,23	13	0,95	-6	0,264
	ОБ, см	-3,84	19	0,92	-4	-2,38	13	1,76	-2	0,431

M – среднее значение, n – число пациентов, m – статистическая погрешность среднего значения, Me – медиана, p – статистическая значимость различия средних (дисперсионный анализ)

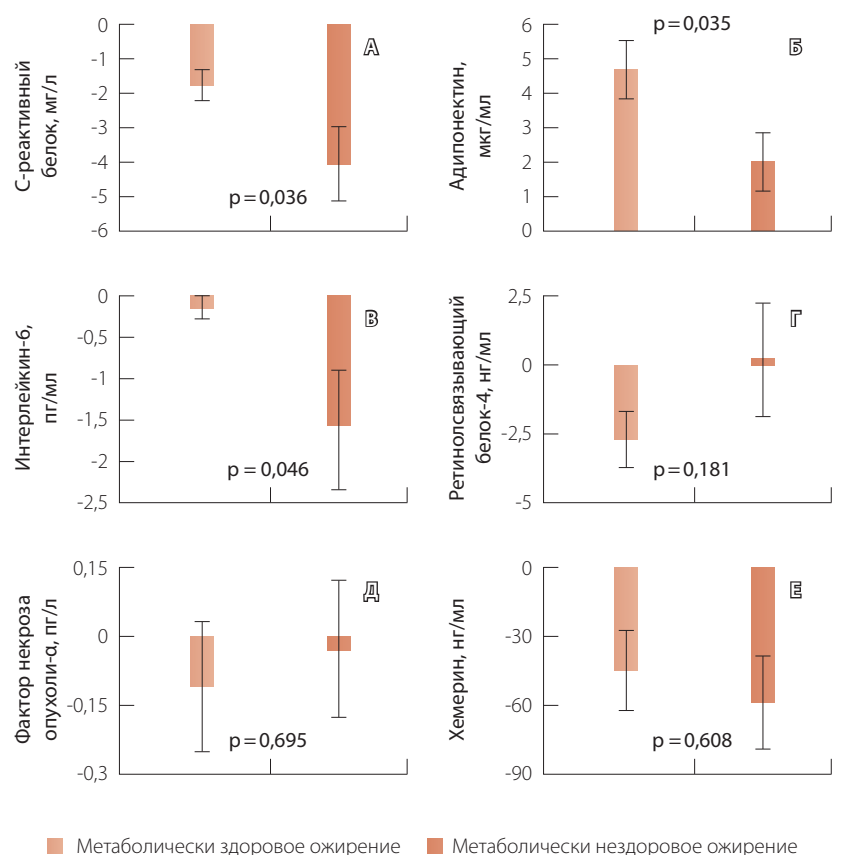
показателей массы тела, ОТ и ОБ на втором визите в подгруппах «Модификация образа жизни» и «Фармакотерапия (сIBUTРАМИН, ОРЛИСТАТ)» не выявлено ни в группе МЗО, ни в группе МНО (табл. 2).

Через 6 месяцев в группе МЗО снижение массы тела на  $\geq 5\%$  отмечено у 28 (63,6%), при МНО – у 21 пациентки (63,6%). Разница изучавшихся показателей – исход, динамика ( $\Delta$ ) – приведена в табл. 3.

В группе МЗО отмечено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение показателей ИМТ, ОТ, ОБ, систолического артериального давления, инсулина, индекса НОМА, СРБ, РСБ-4 и хемерина, а также статистически значимое повышение уровня адипонектина на фоне снижения массы тела на  $\geq 5\%$ . В группе МНО отмечено статистически значимое снижение ИМТ, ОТ, ОБ, глюкозы натощак, общего холестерина, ЛПНП, СРБ, ИЛ-6 и хемерина, а также статистически значимое повышение уровня адипонектина на фоне снижения массы тела на  $\geq 5\%$ .

Применение фармакотерапии в дополнение к модификации образа жизни не внесло существенных изменений в достигнутые после снижения массы тела основные исследуемые антропометрические и лабораторные показатели.

При сравнении динамики исследуемых показателей в группах МЗО и МНО статистически значимые различия были получены соответственно по уровню триглицеридов ( $+0,18 \pm 0,19$  ммоль/л и  $-0,32 \pm 0,25$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ), СРБ ( $-1,72 \pm 0,43$  мг/л и  $-3,96 \pm 1,01$  мг/л,  $p < 0,05$ ), адипонектина ( $+4,55 \pm 0,83$  мкг/мл и  $+1,97 \pm 0,81$  мкг/мл,  $p < 0,05$ ), ИЛ-6 ( $-0,14 \pm 0,14$  пг/мл и  $-1,49 \pm 0,74$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) (рисунок). Статистически значимых различий не



Динамика содержания адипоцитокинов на фоне клинически значимого снижения массы тел: **А** – динамика содержания С-реактивного белка, **Б** – динамика содержания адипонектина, **В** – динамика содержания интерлейкина-6, **Г** – динамика содержания ретинолсвязывающего белка-4, **Д** – динамика содержания фактора некроза опухоли- $\alpha$ , **Е** – динамика содержания хемерина на фоне клинически значимого снижения массы тела через 6 месяцев; p – статистическая значимость различия средних (дисперсионный анализ) Данные представлены в виде  $M \pm m$  (среднее значение  $\pm$  статистическая погрешность среднего значения с использованием планок погрешностей)

**Таблица 3.** Разница исследуемых показателей через 6 месяцев после снижения массы тела

Показатель Δ	МЗО (n=28)		МНО (n=21)	
	M±m	p	M±m	p
Объем талии, см	-8,55±1,00	< 0,001	-9,82±1,12	< 0,001
Объем бедер, см	-7,66±0,90	< 0,001	-7,68±0,93	< 0,001
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	-4,82±0,88	< 0,001	-3,76±0,32	< 0,001
САД	-4,38±1,53	0,01	-9,09±5,05	0,09
ДАД	-1,03±1,25	0,42	-1,59±2,67	0,56
Глюкоза, ммоль/л	-0,05±0,16	0,77	-0,49±0,23	0,05
АЛТ, ед/л	-0,78±2,18	0,72	-4,54±4,15	0,29
АСТ, ед/л	-1,78±1,45	0,23	-4,12±2,35	0,1
Общий холестерин, ммоль/л	-0,03±0,20	0,89	-0,57±0,23	0,02
Триглицериды, ммоль/л	0,18±0,19	0,33	-0,32±0,25	0,23
ЛПВП, ммоль/л	0,07±0,05	0,22	0,01±0,06	0,91
ЛПНП, ммоль/л	-0,23±0,19	0,24	-0,76±0,21	< 0,001
Инсулин базальный, мкЕд/мл	-5,17±2,52	0,012	-3,39±2,62	0,21
Индекс НОМА	-1,13±0,55	0,016	-1,21±0,77	0,13
С-пептид, пмоль/л	-183,29±124,89	0,15	-96,46±160,23	0,56
С-реактивный белок, мг/л	-1,72±0,43	< 0,001	-3,96±1,01	< 0,001
ФНО-α, пг/л	-0,11±0,14	0,44	-0,03±0,14	0,85
Адипонектин, мкг/мл	4,55±0,83	< 0,001	1,97±0,81	0,02
РСБ, нг/мл	-2,97±1,00	0,01	0,19±2,01	0,79
Интерлейкин-6, пг/мл	-0,14±0,14	0,32	-1,56±0,74	0,06
Хемерин, нг/мл	-45,68±17,06	0,01	-59,57±20,39	< 0,001

M – среднее значение динамики показателя, m – статистическая погрешность среднего значения, Δ – динамика каждого показателя на 3-м визите (разность между значением на 3-м визите и начальным значением), p – статистическая значимость отличия среднего значения Δ от нуля, n – число пациентов, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ФНО-α – фактор некроза опухоли-α, РСБ – ретинолсвязывающий белок

было получено по показателям ОТ, глюкозы натощак, ЛПВП, индекса НОМА, ФНО-α, РСБ-4, хемерина.

При использовании коэффициента ранговой корреляция Спирмена в группе МЗО отмечена положительная корреляция между изменением

адипонектина и степенью снижения массы тела ( $r=0,481$ ,  $p<0,01$ ), положительная корреляция между динамикой РСБ-4 и ОТ ( $r=0,427$ ,  $p<0,05$ ). В группе МНО наблюдалась положительная корреляция между динамикой хемерина и триглицеридов ( $r=0,430$ ,  $p<0,05$ ), положительная корреляция динамики РСБ-4 и НОМА ( $r=0,459$ ,  $p<0,05$ ). Положительная корреляция между динамикой ИЛ-6 и ЛПВП ( $r=0,417$ ,  $p<0,05$ ) выявлена в группе МЗО. Нежелательные явления в ходе исследования не зарегистрированы.

## Обсуждение

В своей работе особое внимание мы уделили изучению уровня адипоцитокинов. Адипонектин представляет собой адипокин, синтезируемый исключительно в жировой ткани. Он оказывает отчетливое антидиабетогенное, антиатерогенное, противовоспалительное действие. Адипонектин ингибирует фагоцитарную активность и продукцию ИЛ-6 и ФНО-α макрофагами, а также может индуцировать образование противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и ИЛ-1 моноцитами и макрофагами [18]. Исходно уровень адипонектина статистически значимо не различался в группах МЗО и МНО ( $11,1±0,8$  и  $10,2±0,9$  мкг/мл соответственно,  $p=0,43$ ), что можно объяснить сопоставимым ИМТ у данных пациентов ( $37,9±1,2$  и  $38,7±0,8$  кг/м<sup>2</sup>,  $p<0,581$ ). Вместе с тем на фоне снижения массы тела на  $≥5\%$  в группе МЗО повышение уровня адипонектина было статистически значимым ( $p<0,05$ ) по сравнению с группой МНО, что свидетельствует о целесообразности снижения массы тела у всех больных ожирением независимо от фенотипа.

СРБ синтезируется главным образом в печени при стимулирующем влиянии ИЛ-6 и ФНО-α, а также в жировой ткани. Путем стимуляции экспрессии молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина на поверхности эндотелия (что приводит к связыванию и модификации холестерина на липопротеинов очень низкой плотности) СРБ инициирует хроническое сосудистое воспаление и процесс атерогенеза. Один из важнейших независимых факторов развития ишемической болезни сердца – повышение уровня СРБ в плазме крови [19]. Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы в уровне СРБ в группах МЗО и МНО исходно ( $3,6±0,5$  и  $4,6±0,8$  мг/л,  $p=0,324$ ), после снижения массы тела на  $≥5\%$  уровень СРБ значимо уменьшился как в группе МЗО, так и МНО со статистически значимой разницей по группам ( $-1,7$  и  $-3,96$  мг/л соответственно,  $p<0,05$ ). Отмечена положительная корреляция между

снижением уровня СРБ и С-пептида в группе пациенток с МНО ( $r = 0,446$ ,  $p < 0,05$ ).

ФНО- $\alpha$  – провоспалительный цитокин, синтезируемый в моноцитах и макрофагах и наряду с ИЛ-6 играющий важнейшую роль в развитии воспаления и аутоиммунных заболеваний [20]. Экспрессия ФНО- $\alpha$  в жировой ткани человека сравнительно невелика и уменьшается по мере снижения массы тела. В эксперименте на нескольких независимых моделях животных было показано, что лечение анти-ФНО- $\alpha$  антителами снижает выраженность воспаления, жировой болезни печени и инсулинорезистентности [21]. В отношении ФНО- $\alpha$  не было зафиксировано статистически значимых различий между МЗО и МНО как исходно ( $0,5 \pm 0$  и  $0,7 \pm 0,1$  пг/л,  $p < 0,066$ ), так и после снижения массы тела на  $\geq 5\%$  в каждой из этих групп. Динамика уровня ФНО- $\alpha$  в группах составила  $-0,11$  ( $p = 0,44$ ) и  $-0,03$  ( $p = 0,85$ ) соответственно и  $p = 0,695$  между ними. Сходный результат получен в работе Л.М. Берштейна и соавт. (2017) [22]. При использовании коэффициента ранговой корреляции Спирмена в группе пациенток с МНО нами была отмечена отрицательная корреляция между снижением уровня ФНО- $\alpha$  и возрастом ( $r = -0,541$ ,  $p < 0,01$ ).

ИЛ-6 может индуцировать синтез в печени провоспалительных белков, таких как фибриноген и СРБ. Под воздействием ИЛ-6 снижается экспрессия липопротеиновой липазы в адипоцитах и увеличивается поглощение ими свободных жирных кислот, что, в свою очередь, приводит к возрастанию продукции триглицеридов. Уровень ИЛ-6 в плазме отрицательно коррелирует с чувствительностью к инсулину [19]. В нашем исследовании более высокий уровень ИЛ-6 исходно отмечался в группе МНО ( $1,9 \pm 0,6$  и  $0,8 \pm 0,2$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). На фоне снижения массы тела за 6 месяцев на  $\geq 5\%$  именно в группе МНО произошло статистически значимое по сравнению с исходным и по сравнению с группой МЗО снижение уровня ИЛ-6 ( $-1,56$  и  $-0,15$  пг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ). В группах МЗО и МНО также была отмечена положительная корреляция между снижением уровня ИЛ-6 и повышением уровня ЛПВП ( $r = 0,417$ ,  $p < 0,05$ ).

РСБ-4 секретируется в адипоцитах и гепатоцитах и транспортирует ретинол из печени к различным тканям. Многие исследования показали взаимосвязь между уровнем РСБ-4 и артериальной гипертензией, гипертриглицеридемией и снижением ЛПВП. РСБ-4 нарушает действие инсулина в мышцах путем уменьшения фосфорилирования тирозина в рецепторе [18]. По-видимому, отсутствие статистически значимой разницы в уровне

одного из наиболее ассоциированных с развитием инсулинорезистентности цитокинов – РСБ-4 – в группах МЗО и МНО ( $41,0 \pm 0,6$  и  $41,2 \pm 0,7$  нг/мл соответственно,  $p < 0,885$ ) отчасти связано со средним значением индекса НОМА в обеих группах  $> 2,7$ . После снижения массы тела на  $\geq 5\%$  в группе МЗО снижение уровня РСБ-4 было статистически значимым ( $p < 0,05$ ), в отличие от группы МНО ( $p = 0,79$ ), что свидетельствует о целесообразности снижения массы тела у метаболически здоровых пациенток. При использовании коэффициента ранговой корреляции Спирмена в группе МЗО была отмечена положительная корреляция между динамикой РСБ-4 и ОТ ( $r = 0,427$ ,  $p < 0,05$ ). В то же время в группе МНО была отмечена положительная корреляция между снижением уровня РСБ-4 и уменьшением уровня инсулина и индекса НОМА ( $r = 0,459$ ,  $p < 0,05$ ).

Один из интересных и неоднозначных по своей роли адипокинов – хемерин – в основном секретируется адипоцитами, преадипоцитами и клетками сосудисто-стромальной фракции жировой ткани и является хемоаттрактантом для различных типов иммунных клеток. Он может способствовать как возникновению иммунных реакций (по данным большинства авторов), так и разрешению воспаления в зависимости от изомерной формы. Есть указание на противоопухолевое действие хемерина в легких, коже, репродуктивной системе, пищеварительном тракте [23]. По нашим данным, изначально в группе МЗО уровень хемерина был статистически значимо ниже, чем в группе МНО ( $320,1 \pm 14,5$  и  $369,2 \pm 19,7$  нг/мл,  $p = 0,044$ ), после снижения массы тела на  $\geq 5\%$  уровень хемерина статистически значимо снизился в каждой группе пациенток, но без существенной разницы между ними ( $-45,7$  и  $-59,6$  нг/мл,  $p = 0,6$ ). В группе пациенток с МНО отмечена отрицательная корреляция между динамикой уровня хемерина и ИМТ ( $p < 0,01$ ,  $r = -0,567$ ), динамикой уровня хемерина и ОТ ( $p < 0,05$ ,  $r = -0,5$ ), положительная – между динамикой уровня хемерина и триглицеридов ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,43$ ).

При использовании критериев International Diabetes Federation (2005) для распределения пациенток в группу МЗО либо МНО мы получили показатели индекса НОМА, соответствующие наличию инсулинорезистентности в обеих группах: у МЗО –  $3,0 \pm 0,4$ , у МНО –  $4,4 \pm 0,6$  при статистически значимой разнице ( $p < 0,031$ ), что соотносится с данными других авторов, использующих те же дефиниции МЗО [24]. Это в очередной раз указывает на необходимость оптимизации и унификации критериев МЗО.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### Финансирование

Работа выполнена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



## Заключение

По сравнению с осложненным ожирением фенотип МЗО характеризуется достоверно более низкими показателями глюкозы натощак, АЛТ, триглицеридов, ЛПНП, индекса НОМА, С-пептида, ИЛ-6, хемерина и частоты стеатогепатоза и более высоким уровнем ЛПВП. Клинически значимое снижение массы тела у пациенток с МЗО

по сравнению с МНО сопровождается несколько более выраженным уменьшением уровня базального инсулина, статистически значимым снижением индекса НОМА и уровней таких провоспалительных адипокинов, как РСБ-4 и ФНО- $\alpha$ , а также статистически более значимым повышением противовоспалительного адипокина – адипонектина. ©

## Литература

- GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, Marczak L, Mokdad AH, Moradi-Lakeh M, Naghavi M, Salama JS, Vos T, Abate KH, Abbafati C, Ahmed MB, Al-Aly Z, Alkerwi A, Al-Raddadi R, Amare AT, Amberbir A, Amegah AK, Amini E, Amrock SM, Anjana RM, Ärnlöv J, Asayesh H, Banerjee A, Barac A, Baye E, Bennett DA, Beyene AS, Biadgilign S, Biryukov S, Bjertness E, Boneya DJ, Campos-Nonato I, Carrero JJ, Cecilio P, Cercy K, Ciobanu LG, Cornaby L, Damtew SA, Dandona L, Dandona R, Dharmaratne SD, Duncan BB, Eshrati B, Esteghamati A, Feigin VL, Fernandes JC, Fürst T, Gebrehiwot TT, Gold A, Gona PN, Goto A, Habtewold TD, Hadush KT, Hafezi-Nejad N, Hay SI, Horino M, Islami F, Kamal R, Kasaeian A, Katikireddi SV, Kengne AP, Kesavachandran CN, Khader YS, Khang YH, Khubchandani J, Kim D, Kim YJ, Kinfu Y, Kosen S, Ku T, Defo BK, Kumar GA, Larson HJ, Leinsalu M, Liang X, Lim SS, Liu P, Lopez AD, Lozano R, Majeed A, Malekzadeh R, Malta DC, Mazidi M, McAlinden C, McGarvey ST, Mengistu DT, Mensah GA, Mensink GBM, Mezegebe HB, Mirakhor EM, Mueller UO, Noubiap JJ, Obermeyer CM, Ogbo FA, Owolabi MO, Patton GC, Pourmalek F, Qorbani M, Rafay A, Rai RK, Ranabhat CL, Reinig N, Safiri S, Salomon JA, Sanabria JR, Santos IS, Sartorius B, Sawhney M, Schmidhuber J, Schutte AE, Schmidt MI, Sepanlou SG, Shamsizadeh M, Sheikhbahaei S, Shin MJ, Shiri R, Shiue I, Roba HS, Silva DAS, Silverberg JI, Singh JA, Stranges S, Swaminathan S, Tabarés-Seisdedos R, Tadese F, Tedla BA, Tegegne BS, Terkawi AS, Thakur JS, Tonelli M, Topor-Madry R, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Uthman OA, Vaezghasemi M, Vasankari T, Vlassov VV, Vollset SE, Weiderpass E, Werdecker A, Wesana J, Westerman R, Yano Y, Yonemoto N, Yonga G, Zaidi Z, Zenebe ZM, Zipkin B, Murray CJL. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13–27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362.
- Nichols GA, Horberg M, Koebnick C, Young DR, Waitzfelder B, Sherwood NE, Daley MF, Ferrara A. Cardiometabolic Risk Factors Among 1.3 Million Adults With Overweight or Obesity, but Not Diabetes, in 10 Geographically Diverse Regions of the United States, 2012–2013. *Prev Chronic Dis.* 2017;14:E22. doi: 10.5888/pcd14.160438.
- Alam I, Ng TP, Larbi A. Does inflammation determine whether obesity is metabolically healthy or unhealthy? The aging perspective. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:456456. doi: 10.1155/2012/456456.
- Phillips CM. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013;14(3):219–27. doi: 10.1007/s11154-013-9252-x.
- Muniandy M, Heinonen S, Yki-Järvinen H, Hakkarainen A, Lundbom J, Lundbom N, Kaprio J, Rissanen A, Ollikainen M, Pietiläinen KH. Gene expression profile of subcutaneous adipose tissue in BMI-discordant monozygotic twin pairs unravels molecular and clinical changes associated with sub-types of obesity. *Int J Obes (Lond).* 2017;41(8):1176–84. doi: 10.1038/ijo.2017.95.
- Alfadda A, Masood A, Al-Naami MY, Chaurand P, Benabdelkamel H. A Proteomics Based Approach Reveals Differential Regulation of Visceral Adipose Tissue Proteins between Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Patients. *Mol Cells.* 2017;40(9):685–95. doi: 10.14348/molcells.2017.0073.
- Khan T, Muise ES, Iyengar P, Wang ZV, Chandalia M, Abate N, Zhang BB, Bonaldo P, Chua S, Scherer PE. Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen VI. *Mol Cell Biol.* 2009;29(6):1575–91. doi: 10.1128/MCB.01300-08.
- Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie ME, Messier V, Sladek R, Rabasa-Lhoret R. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond).* 2011;35(7):971–81. doi: 10.1038/ijo.2010.216.
- Badoud F, Perreault M, Zulyniak MA, Mutch DM. Molecular insights into the role of white adipose tissue in metabolically unhealthy normal weight and metabolically healthy obese individuals. *FASEB J.* 2015;29(3):748–58. doi: 10.1096/fj.14-263913.
- Khan UI, Ogorodnikova AD, Xu L, Wang D, Wassertheil-Smoller S, Ho GY, Sowers MF, Rajpathak SN, Allison MA, Mackey RH, Vitollins MZ, Manson JE, Wildman RP. The adipokine profile of metabolically benign obese and at-risk normal weight postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(3):786–94. doi: 10.1002/oby.20139.
- Antoniades C. 'Dysfunctional' adipose tissue in cardiovascular disease: a reprogrammable target or an innocent bystander? *Cardiovasc Res.* 2017;113(9):997–8. doi: 10.1093/cvr/cvx116.
- Janiszewski PM, Ross R. Effects of weight loss among metabolically healthy obese men and women. *Diabetes Care.* 2010;33(9):1957–9. doi: 10.2337/dc10-0547.
- Sesti G, Folli F, Perego L, Hribal ML, Pontiroli AE. Effects of weight loss in metabolically healthy obese subjects after laparoscopic adjustable gastric banding and hypocaloric diet. *PLoS One.* 2011;6(3):e17737. doi: 10.1371/journal.pone.0017737.
- Dalzell C, Nigam A, Juneau M, Guilbeault V, Lattour E, Mauriège P, Gayda M. Intensive lifestyle intervention improves cardiometabolic and exercise parameters in metabolically healthy obese and metabolically unhealthy obese individuals. *Can J Cardiol.* 2014;30(4):434–40. doi: 10.1016/j.cjca.2013.11.033.
- Kantartzis K, Machann J, Schick F, Rittig K, Machicao F, Fritsche A, Häring HU, Stefan N. Effects of a lifestyle intervention in metabolically benign and malignant obesity. *Diabetologia.* 2011;54(4):864–8. doi: 10.1007/s00125-010-2006-3.
- Arsenault BJ, Côté M, Cartier A, Lemieux I, Després JP, Ross R, Earnest CP, Blair SN, Church TS. Effect of exercise training on cardiometabolic risk markers among sedentary, but metabolically healthy overweight or obese post-menopausal women with elevated blood pressure. *Atherosclerosis.* 2009;207(2):530–3. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.05.009.
- Karelis AD, Messier V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia.* 2008;51(9):1752–4. doi: 10.1007/s00125-008-1038-4.
- Andrade-Oliveira V, Câmara NO, Moraes-Vieira PM. Adipokines as drug targets in diabetes and underlying disturbances. *J Diabetes Res.* 2015;2015:681612. doi: 10.1155/2015/681612.
- Jeppesen J, Hansen TW, Olsen MH, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Hildebrandt PR, Madsbad S. C-reactive protein, insulin resistance and risk of cardiovascular disease: a population-based study. *Eur J Car-*



diiovasc Prev Rehabil. 2008;15(5):594–8. doi: 10.1097/HJR.0b013e328308bb8b.

20. Mauer J, Denson JL, Brüning JC. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. *Trends Immunol.* 2015;36(2):92–101. doi: 10.1016/j.it.2014.12.008.

21. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36(7): 461–70. doi: 10.1016/j.tips.2015.04.014.

## References

1. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, Marczak L, Mokdad AH, Moradi-Lakeh M, Naghavi M, Salama JS, Vos T, Abate KH, Abbafati C, Ahmed MB, Al-Aly Z, Alkerwi A, Al-Raddadi R, Amare AT, Amberbir A, Amegah AK, Amini E, Amrock SM, Anjana RM, Ärnlöv J, Asayesh H, Banerjee A, Barac A, Baye E, Bennett DA, Beyene AS, Biadgilign S, Biryukov S, Bjertness E, Boneya DJ, Campos-Nonato I, Carrero JJ, Cecilio P, Cercy K, Ciobanu LG, Cornaby L, Damtew SA, Dandona L, Dandona R, Dharmaratne SD, Duncan BB, Eshrati B, Esteghamati A, Feigin VL, Fernandes JC, Fürst T, Gebrehiwot TT, Gold A, Gona PN, Goto A, Habtewold TD, Hadush KT, Hafezi-Nejad N, Hay SI, Horino M, Islami F, Kamal R, Kasaeian A, Katikireddi SV, Kengne AP, Kesavachandran CN, Khader YS, Khang YH, Khubchandani J, Kim D, Kim YJ, Kinfu Y, Kosen S, Ku T, Defo BK, Kumar GA, Larson HJ, Leinsalu M, Liang X, Lim SS, Liu P, Lopez AD, Lozano R, Majeed A, Malekzadeh R, Malta DC, Mazidi M, McAlinden C, McGarvey ST, Mengistu DT, Mensah GA, Mensink GBM, Mezegebe HB, Mirakhorimov EM, Mueller UO, Noubiap JJ, Obermeyer CM, Ogbo FA, Owolabi MO, Patton GC, Pourmalek F, Qorbani M, Rafay A, Rai RK, Ranabhat CL, Reinig N, Safiri S, Salomon JA, Sanabria JR, Santos IS, Sartorius B, Sawhney M, Schmidhuber J, Schutte AE, Schmidt MI, Sepanlou SG, Shamsizadeh M, Sheikhbahaei S, Shin MJ, Shiri R, Shiuie I, Roba HS, Silva DAS, Silverberg JI, Singh JA, Stranges S, Swaminathan S, Tabarés-Seisdedos R, Tadese F, Tedla BA, Tegegne BS, Terkawi AS, Thakur JS, Tonelli M, Topor-Madry R, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Uthman OA, Vaezghasemi M, Vasankari T, Vlassov VV, Vollset SE, Weiderpass E, Werdecker A, Wesana J, Westerman R, Yano Y, Yonemoto N, Yonga G, Zaidi Z, Zenebe ZM, Zipkin B, Murray CJL. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13–27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362.
2. Nichols GA, Horberg M, Koebnick C, Young DR, Waitzfelder B, Sherwood NE, Daley MF, Ferrara A. Cardiometabolic Risk Factors Among 1.3 Million Adults With Overweight or Obesity, but Not Diabetes, in 10 Geographically Diverse Regions of the United States, 2012–2013. *Prev Chronic Dis.* 2017;14:E22. doi: 10.5888/pcd14.160438.
3. Alam I, Ng TP, Larbi A. Does inflammation determine whether obesity is metabolically healthy or unhealthy? The aging perspective. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:456456. doi: 10.1155/2012/456456.
4. Phillips CM. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013;14(3): 219–27. doi: 10.1007/s11154-013-9252-x.
5. Muniandy M, Heinonen S, Yki-Järvinen H, Hakkarainen A, Lundbom J, Lundbom N, Kaprio J, Rissanen A, Ollikainen M, Pietiläinen KH. Gene expression profile of subcutaneous adipose tissue in BMI-discordant monozygotic twin pairs unravels molecular and clinical changes associated with sub-types of obesity. *Int J Obes (Lond).* 2017;41(8):1176–84. doi: 10.1038/ijo.2017.95.
6. Alfadda A, Masood A, Al-Naami MY, Chaurand P, Benabdelkamel H. A Proteomics Based Approach Reveals Differential Regulation of Visceral Adipose Tissue Proteins between Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Patients. *Mol Cells.* 2017;40(9):685–95. doi: 10.14348/molcells.2017.0073.
7. Khan T, Muise ES, Iyengar P, Wang ZV, Chandalia M, Abate N, Zhang BB, Bonaldo P, Chua S, Scherer PE. Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen VI. *Mol Cell Biol.* 2009;29(6):1575–91. doi: 10.1128/MCB.01300-08.
8. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, LaVoie ME, Messier V, Sladek R, Rabasa-Lhoret R. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond).* 2011;35(7):971–81. doi: 10.1038/ijo.2010.216.
9. Badoud F, Perreault M, Zulyniak MA, Mutch DM. Molecular insights into the role of white adipose tissue in metabolically unhealthy normal weight and metabolically healthy obese individuals. *FASEB J.* 2015;29(3):748–58. doi: 10.1096/fj.14-263913.
10. Khan UI, Ogorodnikova AD, Xu L, Wang D, Wassertheil-Smoller S, Ho GY, Sowers MF, Rajpathak SN, Allison MA, Mackey RH, Vitolins MZ, Manson JE, Wildman RP. The adipokine profile of metabolically benign obese and at-risk normal weight postmenopausal women: Res. 2015;64(2):85–95. doi: 10.1007/s00011-014-0792-7.
24. Phillips CM, Dillon C, Harrington JM, McCarthy VJ, Kearney PM, Fitzgerald AP, Perry IJ. Defining metabolically healthy obesity: role of dietary and lifestyle factors. *PLoS One.* 2013;8(10):e76188. doi: 10.1371/journal.pone.0076188.
11. Antoniadou C. 'Dysfunctional' adipose tissue in cardiovascular disease: a reprogrammable target or an innocent bystander? *Cardiovasc Res.* 2017;113(9):997–8. doi: 10.1093/cvr/cvx116.
12. Janiszewski PM, Ross R. Effects of weight loss among metabolically healthy obese men and women. *Diabetes Care.* 2010;33(9):1957–9. doi: 10.2337/dc10-0547.
13. Sesti G, Folli F, Perego L, Hribal ML, Pontiroli AE. Effects of weight loss in metabolically healthy obese subjects after laparoscopic adjustable gastric banding and hypocaloric diet. *PLoS One.* 2011;6(3):e17737. doi: 10.1371/journal.pone.0017737.
14. Dalzill C, Nigam A, Juneau M, Guilbeault V, LaTour E, Mauriège P, Gayda M. Intensive lifestyle intervention improves cardiometabolic and exercise parameters in metabolically healthy obese and metabolically unhealthy obese individuals. *Can J Cardiol.* 2014;30(4):434–40. doi: 10.1016/j.cjca.2013.11.033.
15. Kantartzis K, Machann J, Schick F, Rittig K, Machicao F, Fritsche A, Häring HU, Stefan N. Effects of a lifestyle intervention in metabolically benign and malignant obesity. *Diabetologia.* 2011;54(4): 864–8. doi: 10.1007/s00125-010-2006-3.
16. Arsenault BJ, Côté M, Cartier A, Lemieux I, Després JP, Ross R, Earnest CP, Blair SN, Church TS. Effect of exercise training on cardiometabolic risk markers among sedentary, but metabolically healthy overweight or obese post-menopausal women with elevated blood pressure. *Atherosclerosis.* 2009;207(2):530–3. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.05.009.
17. Karelis AD, Messier V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia.* 2008;51(9):1752–4. doi: 10.1007/s00125-008-1038-4.
18. Andrade-Oliveira V, Câmara NO, Moraes-Vieira PM. Adipokines as drug targets in diabetes and underlying disturbances. *J Diabetes Res.* 2015;2015:681612. doi: 10.1155/2015/681612.
19. Jeppesen J, Hansen TW, Olsen MH, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Hildebrandt PR, Madsbad S. C-reactive protein, insulin resistance and risk of cardiovascular disease: a population-based study. *Eur J Car-*



- diovasc Prev Rehabil. 2008;15(5):594–8. doi: 10.1097/HJR.0b013e328308bb8b.
20. Mauer J, Denson JL, Brüning JC. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. *Trends Immunol.* 2015;36(2):92–101. doi: 10.1016/j.it.2014.12.008.
21. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36(7):461–70. doi: 10.1016/j.tips.2015.04.014.
22. Berstein LM, Poroshina TE, Vasilyev DA. Adipokines, myokines and cytokines in endometrial cancer patients: relations to obesity phenotype of excessive body mass and features of the tumor. *Obesity and metabolism.* 2017;14(1):35–40. Russian. doi: 10.14341/OMET2017135-40.
23. Mariani F, Roncucci L. Chemerin/chemR23 axis in inflammation onset and resolution. *Inflamm Res.* 2015;64(2):85–95. doi: 10.1007/s00011-014-0792-7.
24. Phillips CM, Dillon C, Harrington JM, McCarthy VJ, Kearney PM, Fitzgerald AP, Perry IJ. Defining metabolically healthy obesity: role of dietary and lifestyle factors. *PLoS One.* 2013;8(10):e76188. doi: 10.1371/journal.pone.0076188.

## Adipocytokine profile and effectiveness of the weight loss in patients with metabolically healthy obesity

T.I. Romantsova<sup>1</sup> • E.V. Ostrovskaya<sup>1</sup> • A.N. Gerasimov<sup>1</sup> • T.E. Novoselova<sup>1</sup> • O.V. Novikova<sup>1</sup> • D.S. Valiulina<sup>1</sup>

**Background:** Obesity is a major risk factor for diabetes mellitus and cardiovascular diseases. Nevertheless, some obese patients have normal parameters of blood arterial pressure, carbohydrate, and lipid metabolism ("metabolically healthy obesity", MHO). **Aim:** To study adipocytokine levels and to assess the effect of weight loss on cardiometabolic risk factors in patients with metabolically healthy obesity. **Materials and methods:** We conducted a comparative analysis of the main metabolic parameters and adipocytokine levels in 44 female patients with MHO (according to the IDF criteria of the metabolic syndrome, 2005: obese patients with no more than one additional cardiometabolic risk factor) and in 33 women with metabolically unhealthy obesity (MUHO). We also assessed changes of these indices in the patients who reduced their body weight by  $\geq 5\%$  at 6 months. **Results:** At baseline, body mass index (BMI) and the levels of basal insulin, C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), adiponectin and retinol-binding protein-4 (RBP-4) in the MHO and MUHO groups were comparable. A significant difference between these groups was observed for the HOMA index (3.0 and 4.4, respectively;  $p < 0.05$ ), alanine aminotransferase (ALT) (23.49 and 37.39 U/l;  $p = 0.001$ ), interleukin-6 (0.76 and 1.5 pg/ml;  $p < 0.05$ ), chemerin (322.4 and 369.2 ng/ml;  $p < 0.05$ ), and the duration of obesity (18 and 22.6 years;  $p < 0.05$ ). At 6 months, in those MHO patients, who reduced body weight by  $\geq 5\%$  of the initial (66%), there was a significant increase

of adiponectin by  $4.54 \pm 0.83 \mu\text{g/ml}$  ( $p < 0.05$ ) and a reduction of waist circumference (WC) by  $-8.6 \pm 1 \text{ cm}$  ( $p > 0.05$ ), HOMA index by  $-1.13 \pm 0.42$  ( $p < 0.05$ ), CRP by  $-1.7 \pm 0.4 \text{ mg/l}$  ( $p < 0.05$ ), RBP-4 by  $2.9 \pm 1.0 \text{ ng/ml}$  ( $p < 0.05$ ), and chemerin by  $-46.6 \pm 17.0 \text{ ng/ml}$  ( $p < 0.05$ ). In the MHO group, we found a positive correlation between changes in the adiponectin levels and the degree of reduction in body weight ( $p < 0.01$ ), changes in RBP-4 and WC ( $p < 0.05$ ), and changes in the levels of interleukin-6 and high-density lipoprotein ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** Compared to the complicated obesity, MHO is associated with a shorter disease history, and lower levels of the HOMA index, interleukin-6, and chemerin levels. The body mass decrease in MHO is associated with a decrease in the proinflammatory adipocytokine levels and of the HOMA index that determines the need for treatment of obesity, regardless of its phenotype.

**Key words:** metabolically healthy obesity, cardiometabolic risk, metabolic syndrome, insulin resistance, adipocytokine

**For citation:** Romantsova TI, Ostrovskaya EV, Gerasimov AN, Novoselova TE, Novikova OV, Valiulina DS. Adipocytokine profile and effectiveness of the weight loss in patients with metabolically healthy obesity. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(3):212–21. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-212-221.

Received 21 January 2018; accepted 26 February 2018

**Tatiana I. Romantsova** – MD, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine<sup>1</sup>

**Elena V. Ostrovskaya** – Postgraduate Student, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine<sup>1</sup>  
✉ 123–1–8 Leninskiy prospekt, Moscow, 117513, Russian Federation. Tel.: +7 (909) 626 56 54.  
E-mail: e-ostrovsky@mail.ru

**Andrey N. Gerasimov** – Dr. Sci. in Physics and Mathematics, Professor, Head of the Chair of Medical Informatics and Statistics, Faculty of Preventive Medicine<sup>1</sup>

**Tamara E. Novoselova** – Senior Lecturer, Chair of Medical Informatics and Statistics, Faculty of Preventive Medicine<sup>1</sup>

**Oksana V. Novikova** – MD, Doctor, Biochemical Laboratory, Centralized Laboratory Diagnostic Service of Laboratory Hemotransfusion Complex<sup>1</sup>

**Dinar S. Valiulina** – Biologist, Biochemical Laboratory, Centralized Laboratory Diagnostic Service of Laboratory Hemotransfusion Complex<sup>1</sup>

### Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

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





Оригинальная статья

# Оценка мышечной и жировой массы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии

Мисникова И.В.<sup>1</sup> • Ковалева Ю.А.<sup>1</sup> • Климина Н.А.<sup>1</sup> • Полякова Е.Ю.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Ожирение представляет собой важную проблему здравоохранения, так как его распространенность достигла уровня эпидемии и продолжает расти, что ведет к увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений. В настоящее время разрабатываются новые методы и критерии оценки жировой и мышечной массы, а также критерии диагностики ожирения и саркопении. **Цель** – оценить количественный состав мышечной и жировой ткани у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на основе двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии для диагностики ожирения и саркопении. **Материал и методы.** Обследованы 42 пациента с сахарным диабетом 2-го типа, находящихся на лечении в отделении терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского. Всем пациентам проведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия с дальнейшей оценкой состава мышечной и жировой ткани. **Результаты.** По индексу массы тела у всех пациентов масса тела превышала нормальные значения: 32,25 [29,75; 35,70] (у женщин – 31,3 [28,19; 34,63], у мужчин – 32,29 [30,26; 36,54]). У 26,2% (11 из 42) пациентов выявлена избыточная масса тела, но не ожирение; женщины имели более выраженное ожирение, чем мужчины

(суммарно 2-я и 3-я степень ожирения установлена у 33,3% (10 из 30) женщин и у 16,7% (2 из 12) мужчин). По индексу жировой массы (ИЖМ) у 2,4% (1 из 42) пациентов зафиксирована нормальная масса тела, медиана ИЖМ – 11,91 [10,40; 13,78] (у мужчин – 8,86 [7,46; 12,1], у женщин – 12,35 [11,55; 15,47]). Избыточная масса тела выявлена у 52,4% (22 из 42) человек; суммарно 2-я и 3-я степень ожирения у 25% (3 из 12) мужчин и у 6,6% (2 из 30) женщин. Медиана индекса аппендикулярной тощей массы (ИАТМ) в общей группе составила 7,99 [7,32; 9,05], у мужчин она была закономерно выше, чем у женщин: 9,19 [8,42; 9,45] и 7,58 [7,24; 8,49] соответственно. Медиана Т-ИАТМ составила 2,32 [1,73; 3,08], Z-ИАТМ – 2,15 [1,47; 3,54]. В целом при увеличении возраста отмечалось снижение массы аппендикулярных мышц. Была выявлена обратная корреляция между возрастом и Т-ИАТМ ( $r = -0,319$ ,  $p = 0,020$ ), а также возрастом и Z-ИАТМ ( $r = -0,634$ ,  $p = 0,000$ ). По результатам Т-ИАТМ и Z-ИАТМ больных с саркопенией выявлено не было. Однако расчет Т- и Z-критериев, скорректированных по жировой массе, привел к значительному снижению медианы этих показателей и позволил выявить группу пациентов, соответствующих критериям саркопении (97,6%; 41 из 42 случаев). **Заключение.** На основании

показателей ИАТМ, Т-ИАТМ, Z-ИАТМ пациентов с саркопенией и снижением мышечной массы относительно нормы для соответствующей возрастной группы выявлено не было. После коррекции критериев по жировой массе количество таких пациентов возросло до 97,6% (41 из 42) и 85,7% (36 из 42) соответственно. Возможности использования скорректированных показателей Т-ИАТМ (ИЖМ) и Z-ИАТМ (ИЖМ) в качестве критериев саркопении и снижения мышечной массы относительно возрастной нормы, а также классификации ожирения по ИЖМ должны быть изучены в крупных эпидемиологических исследованиях на разных популяциях.

**Ключевые слова:** саркопение, ожирение, состав тела, индекс массы тела, индекс жировой массы, индекс аппендикулярной массы

**Для цитирования:** Мисникова ИВ, Ковалева ЮА, Климина НА, Полякова ЕЮ. Оценка мышечной и жировой массы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Альманах клинической медицины. 2018;46(3):222–32. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-222-232.

Поступила 05.02.2018,  
принята к публикации 15.02.2018



**О**жирение представляет собой важную проблему здравоохранения, так как количество населения, имеющее массу тела, превышающую нормальную, неуклонно возрастает, что сопровождается увеличением случаев развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений.

Сегодня оценка степени ожирения проводится в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по индексу массы тела (ИМТ) [1], который учитывает соотношение веса и роста обследуемого. Несмотря на простоту данного метода, у него имеется существенный недостаток – он не позволяет оценить состав тела. При этом известно, что масса тела – это не только жировая ткань, она включает также тощую мышечную массу, костную ткань, массу внутренних органов. Исходя из вышесказанного, для того чтобы оценить избыток массы тела, необходимо знать его состав, а именно соотношение жировой и мышечной массы. Кроме того, избыточная масса тела может сопровождаться снижением количества мышечной массы, то есть может иметь место саркопеническое ожирение [2–5], при котором происходит значительное отложение жира в мышечной ткани, что ведет к слабости мышц. Соответственно, рекомендации для таких пациентов должны включать не только коррекцию пищевых предпочтений с целью снижения объема жировой ткани, но и воздействие, направленное на увеличение количества тощей мышечной массы, так как снижение веса в данном случае может привести к усугублению саркопении.

Таким образом, для оценки степени ожирения важно использовать метод, который дает возможность определять соотношение жировой и мышечной ткани. Один из таких методов – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, с помощью которой можно определять индексы жировой массы (ИЖМ) и аппендикулярной тощей массы (ИАТМ), а также рассчитывать показатели (Т- и Z-критерий), которые по аналогии с критериями диагностики остеопороза и остеопении позволяют диагностировать саркопению или возрастное снижение мышечной массы [6, 7].

В настоящее время опубликован ряд работ, в которых использовались двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия для оценки состава тела и классификация ожирения, учитывающая ИЖМ [6]. Эта классификация более специфична, дает возможность точнее устанавливать диагноз и, соответственно, разрабатывать индивидуальные рекомендации для коррекции имеющихся нарушений.

**Мисникова Инна Владимировна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения 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 93 95.  
 E-mail: inna-misnikova@mail.ru

**Ковалева Юлия Александровна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии<sup>1</sup>

**Климина Наталья Александровна** – аспирант кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Полякова Елена Юрьевна** – научн. сотр. рентгенологического отделения<sup>1</sup>

Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), с одной стороны, чаще имеют избыточную массу тела или ожирение, с другой стороны – риск саркопении у них выше и она может развиваться раньше по сравнению с людьми, не страдающими СД2 [5, 8, 9].

Цель работы состояла в оценке количественного состава мышечной и жировой ткани у пациентов с СД2 методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии для диагностики ожирения и саркопении.

## Материал и методы

Исследование проведено на базе ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

В анализ включены 42 пациента с СД2 (мужчины и женщины старше 45 лет), имеющие ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Не включались в исследование беременные женщины, люди с отсутствующими конечностями, имеющие металл в теле, а также те, кому было проведено исследование с барием за 2 недели и менее до включения.

Композиционный состав тела определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на денситометре Discovery A (Hologic, США) с использованием программы "Whole body" («Все тело»), которая входит в базовое обеспечение прибора. По данным исследования проводилась оценка количественного состава мышечной и жировой ткани [10].

Для оценки мышечной массы рассчитывались ИАТМ, среднее квадратичное отклонение относительно нормальных показателей ИАТМ у людей соответствующего пола молодого возраста (20–40 лет) (Т-ИАТМ) [7]:

$$ИАТМ = (ТМВК + ТМНК (кг)) / \text{рост} (м)^2,$$

где ТМВК – тощая масса верхних конечностей, ТМНК – тощая масса нижних конечностей;

$$Т-ИАТМ = ИАТМ - \mu/\sigma,$$

где  $\mu$  – среднее отклонение от ИАТМ людей 20–40 лет соответствующего пола, участвующих в исследовании NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey – Национальное исследование состояния здоровья и питания населения);  $\sigma$  – стандартное отклонение от ИАТМ людей 20–40 лет соответствующего пола, участвующих в исследовании NHANES (табл. 1).

Оценивалось также среднее квадратичное отклонение относительно нормальных показателей

<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.** Коэффициенты для расчета Т-ИАТМ (Т-критерий индекса аппендикулярной тощей массы) и Т-ИЖМ (Т-критерий индекса жировой массы) в зависимости от пола\*

Коэффициент	Пол, возраст			
	мужчины, 20–40 лет (n = 2604)		женщины, 20–40 лет (n = 2434)	
	$\mu$	$\sigma$	$\mu$	$\sigma$
Для расчета Т-ИАТМ	8,66	1,36	6,65	1,20
Для расчета Т-ИЖМ	7,46	3,41	10,40	4,64

\*Все коэффициенты приведены для представителей белой расы

ИАТМ у людей того же возраста соответствующего пола (Z-ИАТМ):

$$Z\text{-ИАТМ} = \text{ИАТМ} - \mu/\sigma,$$

где  $\mu$  – среднее отклонение от ИАТМ среди людей соответствующего возраста и пола, участвующих в исследовании NHANES;  $\sigma$  – стандартное отклонение от ИАТМ среди людей соответствующего возраста и пола, участвующих в исследовании NHANES (табл. 2).

Согласно критериям, разработанным EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People – Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей) в 2010 г., диагноз саркопении у лиц европеоидной популяции устанавливался при ИАТМ  $\leq 7,23$  для мужчин и  $\leq 5,67$  для женщин, при Т-ИАТМ  $\leq -2$ . Снижение мышечной массы, связанное с возрастом (риск саркопении), оценивалось при Z-ИАТМ  $\leq -1$  [2, 11, 12].

Для оценки жировой массы рассчитывались ИЖМ, среднее квадратичное отклонение по ИЖМ относительно нормальных показателей у людей молодого возраста (20–40 лет) соответствующего пола (Т-ИЖМ) и среднее

квадратичное отклонение по ИЖМ относительно нормальных показателей у людей того же возраста соответствующего пола (Z-ИЖМ) [6]:

$$\text{ИЖМ} = \text{масса жира (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

Для оценки нормальной массы тела и степени ожирения (табл. 3) была использована классификация по ИЖМ, предложенная Т. Kelly и соавт. [6]:

$$T\text{-ИЖМ} = \text{ИЖМ} - \mu/\sigma,$$

где ИЖМ – индекс жировой массы,  $\mu$  – среднее отклонение ИЖМ соответствующего пола среди людей 20–40 лет, участвующих в исследовании NHANES;  $\sigma$  – стандартное отклонение ИЖМ соответствующего пола среди людей 20–40 лет, участвующих в исследовании NHANES (см. табл. 1);

$$Z\text{-ИЖМ} = \text{ИЖМ} - \mu/\sigma,$$

где ИЖМ – индекс жировой массы,  $\mu$  – среднее отклонение от ИЖМ среди людей соответствующего возраста и пола, участвующих в исследовании NHANES,  $\sigma$  – стандартное отклонение от ИЖМ среди людей соответствующего возраста и пола, участвующих в исследовании NHANES (см. табл. 2).

Была проведена стандартизация Т-ИАТМ и Z-ИАТМ по жировой массе – Т-ИАТМ (ИЖМ), Z-ИАТМ (ИЖМ), предложенная D. Weber и соавт. [7]:

$$Z\text{-ИАТМ (ИЖМ)} = (\text{Z-ИАТМ} - \text{предполагаемый Z-ИАТМ}) \times (1/SD),$$

$$\text{предполагаемый Z-ИАТМ} = \beta_1(\text{Z-ИЖМ}) + \beta_2(\text{Z-ИЖМ})^2 + \text{constant},$$

**Таблица 2.** Коэффициенты для расчета Z-ИАТМ (Z-критерий индекса аппендикулярной тощей массы) и Z-ИЖМ (Z-критерий индекса жировой массы)\*

Коэффициент	Возраст, годы							
	40–50 (n = 1436)		50–60 (n = 1115)		60–70 (n = 1264)		70–90 (n = 1098)	
	$\mu$	$\sigma$	$\mu$	$\sigma$	$\mu$	$\sigma$	$\mu$	$\sigma$
Для расчета Z-ИАТМ (М)	8,78	1,24	8,53	1,21	8,31	1,17	7,70	0,98
Для расчета Z-ИАТМ (Ж)	6,79	1,35	6,62	1,24	6,50	1,20	6,17	1,02
Для расчета Z-ИЖМ (М)	8,48	3,12	8,87	3,25	9,34	2,95	8,87	2,75
Для расчета Z-ИЖМ (Ж)	11,60	4,95	12,37	4,75	12,92	4,49	11,82	3,61

М – мужчины, Ж – женщины

\*Все коэффициенты приведены для представителей белой расы



где  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  – коэффициенты,  $constant$  – постоянная величина,  $SD$  – стандартное отклонение, рассчитанные для людей соответствующего пола и возраста;

$$T\text{-ИАТМ (ИЖМ)} = (T\text{-ИАТМ} - \text{предполагаемый } T\text{-ИАТМ}) \times (1/SD),$$

$$\text{предполагаемый } T\text{-ИАТМ} = \beta_1(T\text{-ИЖМ}) + \beta_2(T\text{-ИЖМ})^2 + constant,$$

где  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  – коэффициенты,  $constant$  – постоянная величина,  $SD$  – стандартное отклонение, рассчитанные для людей соответствующего пола молодого возраста (20–40 лет).

Диагноз саркопении устанавливался при  $T\text{-ИАТМ (ИЖМ)} \leq -2$ ; снижение мышечной массы, связанное с возрастом, устанавливалось при  $Z\text{-ИАТМ (ИЖМ)} \leq -1$  [7].

Степень ожирения также оценивалась по ИМТ в соответствии с классификацией ВОЗ [1]:

$$ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

Статистический анализ проведен с использованием программы SPSS версия 22.0 для Windows с применением стандартных методов вариационной статистики. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [25%; 75%]. Для выявления корреляции между показателями применялся критерий Спирмена. Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 (95% уровень значимости), тенденция определялась при уровне  $p$  в пределах от 0,05 до 0,08.

## Результаты

Обследованы 42 пациента с СД2. Общая характеристика группы и основные показатели, отражающие состав тела, представлены в табл. 4.

Согласно критериям включения, в соответствии с классификацией ожирения по ИМТ все обследованные имели избыточную массу тела или ожирение. Медиана ИМТ составила 32,25 [29,75; 35,70] кг/м<sup>2</sup>. У большинства больных – 45,2% (19 из 42) выявлено ожирение 1-й степени (по классификации ВОЗ). У женщин ожирение 2-й и 3-й степени регистрировалось в 2 раза чаще, чем у мужчин, а избыточную массу тела, но не ожирение, имели 50% мужчин (6 из 12) и только 16,7% (5 из 30) женщин.

По классификации ожирения с учетом состава тела, а именно ИЖМ, отмечались некоторые различия в оценке нормы, избытка массы тела

**Таблица 3.** Оценка степени ожирения по индексу жировой массы (ИЖМ)

Класс ожирения / пол	Норма	Избыточная масса тела	Ожирение 1-й степени	Ожирение 2-й степени	Ожирение 3-й степени
ИЖМ (М)	3–6	6,01–9	9,01–12	12,01–15	> 15
ИЖМ (Ж)	5–9	9,01–13	13,01–17	17,01–21	> 21

М – мужчины, Ж – женщины

**Таблица 4.** Общая характеристика группы и основные показатели, отражающие состав тела

Показатель	Общие данные	Мужчины	Женщины
Количество пациентов, n (%)	42 (100)	12 (28,6)	30 (71,4)
Возраст, годы	64,0 [60,0; 70,0]	61,5 [56,5; 68,5]	66,5 [62,0; 70,0]
Длительность сахарного диабета, годы	11,5 [9,0; 17,0]	12,0 [4,0; 22,5]	11,5 [9,0; 16,3]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,25 [29,75; 35,70]	31,3 [28,19; 34,63]	32,29 [30,26; 36,54]
ТМВК	5,0 [4,24; 5,83]	6,98 [5,98; 7,86]	4,51 [4,09; 5,42]
ТМНК	16,38 [13,86; 19,48]	21,14 [18,68; 23,34]	15,02 [13,38; 17,15]
Масса жира	33,22 [28,54; 37,21]	32,18 [24,4; 36,12]	33,61 [28,59; 37,51]
ИЖМ, кг/м <sup>2</sup>	11,91 [10,40; 13,78]	8,86 [7,46; 12,1]	12,35 [11,55; 15,47]
ИАТМ, кг/м <sup>2</sup>	7,99 [7,32; 9,05]	9,19 [8,42; 9,45]	7,58 [7,24; 8,49]
Z-ИАТМ	2,15 [1,47; 3,54]	3,90 [1,36; 6,84]	2,06 [1,47; 3,08]
Z-ИЖМ	8,91 [7,59; 10,91]	5,92 [4,39; 9,17]	9,31 [8,42; 12,32]
T-ИАТМ	2,32 [1,73; 3,08]	2,82 [2,06; 3,09]	2,12 [1,69; 2,95]
T-ИЖМ	9,73 [8,67; 11,55]	7,24 [5,44; 10,29]	10,41 [9,46; 13,23]
Z-ИАТМ (ИЖМ)	-16,75 [-24,19; -8,01]	-1,27 [-5,17; 2,59]	-20,15 [-29,93; -15,89]
T-ИАТМ (ИЖМ)	-33,24 [-45,85; -18,55]	-8,69 [-16,06; -4,94]	-38,95 [-58,10; -32,59]

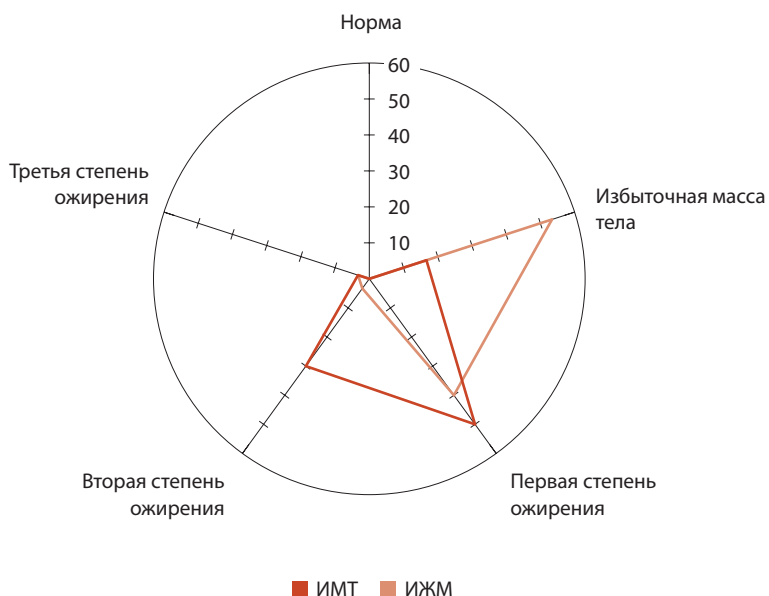
ИМТ – индекс массы тела, ТМВК – тощая масса верхних конечностей, ТМНК – тощая масса нижних конечностей, ИЖМ – индекс жировой массы, ИАТМ – индекс аппендикулярной тощей массы, Z-критерий, T-критерий

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [25%; 75%]

и степеней ожирения по сравнению с классификацией по ИМТ. Согласно классификации по ИЖМ, у 2,4% (1 из 42) пациентов выявлена нормальная масса тела, тогда как по ИМТ у этого пациента имелась избыточная масса тела. По ИЖМ в сравнении с классификацией по ИМТ в 2 раза больше участников исследования имели избыточную массу тела, но не ожирение (52,4% (22 из 42) и 26,2% (11 из 42) соответственно) (рис. 1).



**Рис. 1.** Распределение пациентов с сахарным диабетом 2-го типа согласно классификациям по индексу массы тела (ИМТ) и индексу жировой массы (ИЖМ)



**Рис. 2.** Распределение женщин с сахарным диабетом 2-го типа согласно классификациям по индексу массы тела (ИМТ) и индексу жировой массы (ИЖМ)

У мужчин и женщин отмечено изменение в степени выраженности избыточной массы тела и ожирения при оценке по ИЖМ по сравнению с оценкой по ИМТ. При оценке по ИЖМ отмечается гораздо большее число женщин, имеющих избыточную массу тела, но не

ожирение, – 53,3% (16 из 30), тогда как по ИМТ к этой группе относилось только 16,7% (5 из 30). При этом значительно сократилось количество пациенток в группе с ожирением 2-й степени (30% (9 из 30) по ИМТ и 3,3% (1 из 30) по ИЖМ) (рис. 2).

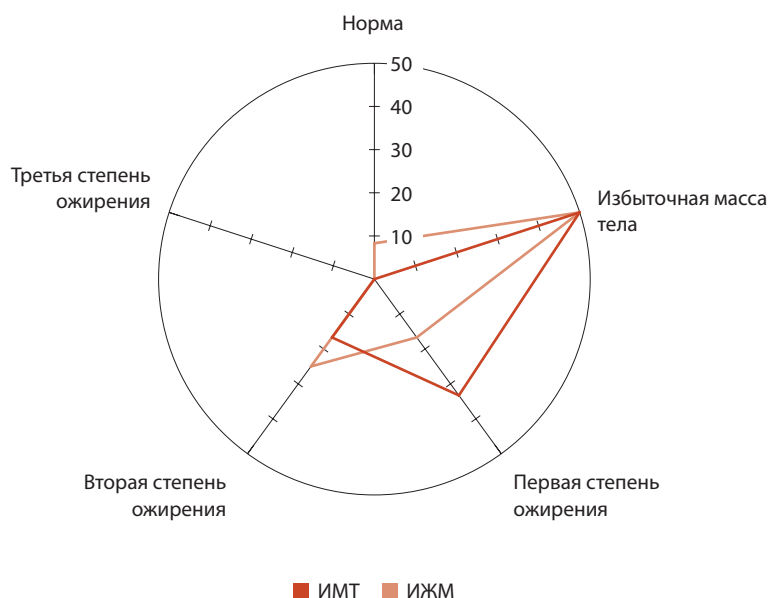
У мужчин также произошло некоторое перераспределение по степеням ожирения, но менее выраженное, чем у женщин. Доля больных, имеющих избыточную массу тела, не изменилась и составила 50% (6 из 12) как по ИМТ, так и по ИЖМ. При этом существенно увеличилось количество мужчин с ожирением 2-й степени (по ИМТ – 16,7% (2 из 12), по ИЖМ – 25% (3 из 12)). Кроме того, в соответствии с классификацией по ИЖМ 8,3% (1 из 12) мужчин были отнесены к группе с нормальной массой тела (рис. 3).

Исходя из критериев ожирения по ИМТ получено, что большее количество женщин, чем мужчин (83,3 и 50% соответственно) имели ожирение и оно было более выраженным (2-я и 3-я степень ожирения у женщин встречались в 2 раза чаще, чем у мужчин, – в 33,3 и 16,7% случаев соответственно). При использовании в качестве критерия ИЖМ количество женщин и мужчин с ожирением было сопоставимо (46,6 и 41,7% соответственно), при этом ожирение 2-й и 3-й степени у женщин выявлялось реже, чем у мужчин (6,6 и 25% соответственно) (табл. 5).

Корреляционный анализ выявил в общей группе прямую корреляцию между ИМТ и индексами жировой массы, мышечной массы, T- и Z-критериями, а также обратную корреляцию с T- и Z-критериями, скорректированными по жировой массе. У пациентов до 60 лет включительно корреляции между ИМТ и показателями, отражающими количество аппендикулярной мышечной массы, получено не было, за исключением Z-ИАТМ (ИЖМ).

Было отмечено отсутствие связи между возрастом и ИМТ в общей группе, однако у женщин старше 60 лет выявлена обратная корреляция между этими показателями ( $r = -0,447$ ;  $p = 0,013$ ). У более молодых пациентов возраст не коррелировал с показателями, отражающими состав тела. Кроме того, у женщин старше 60 лет выявлена обратная корреляция между ИМТ и длительностью СД ( $r = -0,502$ ;  $p = 0,005$ ).

У больных СД2 методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии были определены показатели, характеризующие массу мышечной ткани. Медиана ИАТМ в общей группе составила 7,99 [7,32; 9,05] кг/м<sup>2</sup>, у мужчин она была закономерно выше, чем у женщин: 9,19



**Рис. 3.** Распределение мужчин с сахарным диабетом согласно классификациям по индексу массы тела (ИМТ) и индексу жировой массы (ИЖМ)

**Таблица 5.** Распределение пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в группы согласно классификациям по индексу массы тела (ИМТ) и индексу жировой массы (ИЖМ) в зависимости от пола

Показатель, n (%)	ИМТ		ИЖМ	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Норма	0	0	1 (8,3)	0
Избыточная масса тела	6 (50)	5 (16,7)	6 (50)	16 (53,3)
Первая степень ожирения	4 (33,3)	15 (50)	2 (16,7)	12 (40)
Вторая степень ожирения	2 (16,7)	9 (30)	3 (25)	1 (3,3)
Третья степень ожирения	0	1 (3,3)	0	1 (3,3)
Всего	12	30	12	30

[8,42; 9,45] кг/м<sup>2</sup> и 7,58 [7,24; 8,49] кг/м<sup>2</sup> соответственно.

Медиана Т-ИАТМ составила 2,32 [1,73; 3,08], Z-ИАТМ – 2,15 [1,47; 3,54]. В исследованной выборке не было пациентов с показателями мышечной массы, удовлетворяющими критериям саркопении (Т-ИАТМ < -2), а также критериям снижения мышечной массы, связанного с возрастом (Z-ИАТМ < -1). Однако расчет Т- и Z-критериев, скорректированных по жировой массе, привел к значительному снижению медианы этих показателей (Т-ИАТМ (ИЖМ) = -33,24

[-45,85; -18,55], Z-ИАТМ (ИЖМ) = -16,75 [-24,19; -8,01]) и позволил выявить группу пациентов, соответствующих критериям саркопении (97,6%, 41 из 42). Таким образом, после коррекции Т-ИАТМ по жировой массе только у 1 пациента (мужчины) Т-ИАТМ (ИЖМ) не отвечал критериям саркопении. После коррекции Z-ИАТМ по жировой массе у 85,7% (36 из 42) обследованных выявлено значительное снижение мышечной массы, связанное с возрастом, у 14,3% (6 из 42) этот показатель соответствовал референсным значениям.

Снижение массы аппендикулярных мышц, оцененной как по Т-критерию, так и по Z-критерию, отмечалось с увеличением возраста: выявлена обратная корреляция между возрастом и Т-критерием, а также возрастом и Z-критерием (табл. 6). При делении по возрастным группам корреляция между возрастом и Z-критерием отмечена только у людей старше 60 лет, что, возможно, связано с прогрессирующим снижением мышечной массы, начиная с этого возраста. При этом корреляции между возрастом и Т-критерием ни в одной возрастной группе не отмечено.

В общей группе отмечена слабая, но статистически значимая обратная корреляция между Z-ИАТМ и длительностью СД ( $r = -0,319$ ;  $p = 0,020$ ), отражающая более выраженное снижение мышечной массы с возрастом по мере увеличения длительности СД.

У женщин старше 60 лет выявлены обратные корреляции между длительностью СД и ИЖМ ( $r = -0,352$ ;  $p = 0,042$ ), ИАТМ ( $r = -0,434$ ;  $p = 0,015$ ), Z-ИАТМ ( $r = -0,405$ ;  $p = 0,022$ ), Т-ИАТМ ( $r = -0,439$ ;  $p = 0,014$ ). У мужчин этой возрастной группы длительность СД обратно коррелировала только с Т-ИАТМ (ИЖМ) ( $r = -0,771$ ;  $p = 0,036$ ). Скорректированные по жировой массе Т- и Z-критерии не всегда коррелировали с Т- и Z-критериями, не скорректированными по этому признаку.

## Обсуждение

Выявление пациентов высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии и преждевременной смерти – крайне актуальная задача современного здравоохранения. По данным большого числа исследований, увеличение массы тела ассоциировано с риском развития СД2, сердечно-сосудистых заболеваний, а также повышения инвалидизации и смертности. В то же время существуют феномен метаболически здорового ожирения и так называемый парадокс ожирения

**Таблица 6.** Корреляции между основными показателями, отражающими состав тела, у обследуемых

Показатель		Коэффициент корреляции (r), достоверность (p)		
		в целом	до 60 лет	старше 60 лет
Возраст, годы	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	r = -0,219 (p = 0,082)	r = -0,160 (p = 0,319)	r = -0,309 (p = 0,045)*
	ИАТМ, кг/м <sup>2</sup>	r = -0,392 (p = 0,005)*	r = 0,018 (p = 0,479)	r = -0,271 (p = 0,070)
	Z-ИАТМ	r = -0,634 (p = 0,000)*	r = -0,256 (p = 0,223)	r = -0,482 (p = 0,003)*
	T-ИАТМ	r = -0,319 (p = 0,020)*	r = -0,064 (p = 0,426)	r = -0,273 (p = 0,069)
	Z-ИАТМ (ИЖМ)	r = 0,028 (p = 0,431)	r = 0,238 (p = 0,240)	r = -0,306 (p = 0,047)*
	Длительность сахарного диабета, годы	r = 0,433 (p = 0,002)*	r = 0,389 (p = 0,118)	r = 0,287 (p = 0,059)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	ИЖМ, кг/м <sup>2</sup>	r = 0,789 (p = 0,000)*	r = 0,909 (p = 0,000)*	r = 0,773 (p = 0,000)*
	ИАТМ, кг/м <sup>2</sup>	r = 0,543 (p = 0,000)*	r = 0,145 (p = 0,335)	r = 0,675 (p = 0,000)*
	Z-ИАТМ	r = 0,434 (p = 0,002)*	r = -0,482 (p = 0,067)	r = 0,751 (p = 0,000)*
	Z-ИЖМ	r = 0,810 (p = 0,000)*	r = 0,909 (p = 0,000)*	r = 0,794 (p = 0,000)*
	T-ИАТМ	r = 0,707 (p = 0,000)*	r = 0,455 (p = 0,08)	r = 0,782 (p = 0,000)*
	T-ИЖМ	r = 0,705 (p = 0,000)*	r = 0,909 (p = 0,000)*	r = 0,672 (p = 0,000)*
	Z-ИАТМ (ИЖМ)	r = -0,598 (p = 0,000)*	r = -0,809 (p = 0,001)*	r = -0,514 (p = 0,002)*
	T-ИАТМ (ИЖМ)	r = -0,574 (p = 0,000)*	r = -0,827 (p = 0,001)*	r = -0,472 (p = 0,004)*
ИЖМ, кг/м <sup>2</sup>	Z-ИАТМ	r = 0,184 (p = 0,122)	r = -0,609 (p = 0,023)*	r = 0,552 (p = 0,001)*
	T-ИАТМ	r = 0,384 (p = 0,006)*	r = 0,236 (p = 0,242)	r = 0,459 (p = 0,005)*
	Z-ИАТМ (ИЖМ)	r = -0,885 (p = 0,000)*	r = -0,955 (p = 0,000)*	r = -0,847 (p = 0,000)*
	T-ИАТМ (ИЖМ)	r = -0,870 (p = 0,000)*	r = -0,964 (p = 0,000)*	r = -0,803 (p = 0,000)*
ИАТМ, кг/м <sup>2</sup>	Z-ИЖМ	r = 0,174 (p = 0,135)	r = -0,018 (p = 0,479)	r = 0,315 (p = 0,042)*
	T-ИЖМ	r = 0,162 (p = 0,152)	r = -0,018 (p = 0,479)	r = 0,389 (p = 0,015)*
Z-ИАТМ	Z-ИЖМ	r = 0,199 (p = 0,103)	r = -0,609 (p = 0,023)*	r = 0,587 (p = 0,000)*
	T-ИАТМ	r = 0,753 (p = 0,000)*	r = 0,391 (p = 0,117)	r = 0,818 (p = 0,000)*
	T-ИЖМ	r = 0,129 (p = 0,0208)	r = -0,609 (p = 0,023)*	r = 0,531 (p = 0,001)*
	Z-ИАТМ (ИЖМ)	r = -0,035 (p = 0,412)	r = 0,709 (p = 0,007)*	r = -0,441 (p = 0,007)*
	T-ИАТМ (ИЖМ)	r = -0,044 (p = 0,391)	r = 0,691 (p = 0,009)*	r = -0,417 (p = 0,010)*
	Длительность сахарного диабета, годы	r = -0,319 (p = 0,020)*	r = 0,087 (p = 0,400)	r = -0,284 (p = 0,061)
Z-ИЖМ	T-ИАТМ	r = 0,385 (p = 0,006)*	r = -0,018 (p = 0,479)	r = 0,46 (p = 0,05)*
	T-ИЖМ	r = 0,882 (p = 0,000)*	r = 1*	r = 0,83 (p = 0,000)*
	Z-ИАТМ (ИЖМ)	r = -0,889 (p = 0,000)*	r = -0,955 (p = 0,000)*	r = -0,857 (p = 0,000)*
	T-ИАТМ (ИЖМ)	r = -0,860 (p = 0,000)*	r = -0,964 (p = 0,000)*	r = -0,778 (p = 0,000)*
T-ИАТМ	T-ИЖМ	r = 0,371 (p = 0,008)*	r = 0,236 (p = 0,242)	r = 0,514 (p = 0,002)*
T-ИЖМ	Z-ИАТМ (ИЖМ)	r = -0,830 (p = 0,000)*	r = -0,955 (p = 0,000)*	r = -0,692 (p = 0,000)*
	T-ИАТМ (ИЖМ)	r = -0,908 (p = 0,000)*	r = -0,964 (p = 0,000)*	r = -0,806 (p = 0,000)*
Z-ИАТМ (ИЖМ)	T-ИАТМ (ИЖМ)	r = 0,954 (p = 0,000)*	r = 0,991 (p = 0,000)*	r = 0,921 (p = 0,000)*
	Длительность сахарного диабета, годы	r = 0,194 (p = 0,110)	r = 0,215 (p = 0,263)	r = 0,35 (p = 0,027)*

ИМТ – индекс массы тела, ИЖМ – индекс жировой массы, ИАТМ – индекс аппендикулярной тощей массы, Z-критерий, T-критерий

\* Значимые корреляции



(более низкий риск смертности у людей с начальными степенями ожирения по сравнению с людьми с нормальной массой тела). Оценка выраженности избытка массы тела и ожирения проводится на основании ИМТ согласно действующей классификации ВОЗ. При этом не учитываются такие факторы, как количество и распределение жировой массы, а также количество мышечной массы, играющие существенную роль в поддержании метаболического здоровья. Саркопеническое ожирение повышает риск сердечно-сосудистой патологии, рассчитанный по Фрамингемской шкале, гораздо сильнее, чем только саркопения или только ожирение [13]. Углубленный анализ состава тела и особенностей распределения жировой массы дает больше возможностей по сравнению с оценкой по ИМТ для выявления групп максимального риска осложнений, связанных с нарушениями метаболизма.

Метод оценки состава тела на основании двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии применяется достаточно давно, однако до сих пор нет единых подходов к его использованию для диагностики ожирения и потери мышечной массы с возрастом. В настоящее время предложены альтернативные подходы к диагностике ожирения на основании исследования количества жировой массы по ИЖМ. Так, в работе Т. Kelly и соавт. дана классификация ожирения по ИЖМ, которую мы использовали в нашем исследовании. Эта классификация создана на основе базы данных NHANES. Проведенный нами сравнительный анализ классификации пациентов на основе измерения ИМТ и ИЖМ показал, что при сходном распределении по группам в целом выявляется ряд различий. У одного мужчины была определена норма по ИЖМ (8,3%, 1 из 42), в то время как при оценке по ИМТ была диагностирована избыточная масса тела. При этом у другой группы мужчин по ИЖМ регистрировались более тяжелые степени ожирения, чем по ИМТ. У некоторых женщин по ИМТ было диагностировано ожирение, а по ИЖМ – избыточная масса тела. Полученный результат можно объяснить специфическими гендерными различиями референсных значений в классификации ожирения по ИЖМ, тогда как в классификации по ИМТ степень ожирения оценивается без учета пола. Возможно, установление диагноза по показателю ИЖМ позволило бы более точно оценить риски сердечно-сосудистых заболеваний в различных возрастных группах мужчин и женщин и на этом основании провести коррекцию терапии.

Очень важным фактором, определяющим состояние метаболизма, признано количество и качество мышечной ткани. В рутинной практике эндокринолога и терапевта этот параметр практически никогда не оценивается. Малоактивный образ жизни и старение ведут к уменьшению мышечной массы, в то время как переизбыток и высокое содержание глюкозы в крови могут приводить к нарушению восстановления миоцитов и увеличению синтеза адипоцитов, то есть к жировой инфильтрации мышц [14].

Для оценки скелетной мышечной массы по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии используется измерение тощей массы аппендикулярных мышц, которая рассчитывается как сумма тощей мышечной массы в руках и ногах без включения жировой и костной массы. Для диагностики саркопии используется ИАТМ, а также Т-ИАТМ, а для диагностики возрастного снижения мышечной массы как фактора риска саркопии – Z-ИАТМ. Снижение ИАТМ происходит, как правило, у людей старше 70 лет, у пациентов с СД2 снижение этого показателя может наблюдаться раньше, в основном из-за выраженной инсулинорезистентности [5]. При этом отмечается очень большой разброс в распространенности саркопии в зависимости от используемых критериев диагностики. Средний возраст обследованных нами пациентов составил 64 [60,0; 70,0] года; исходя из этого, распространенность саркопии должна была прогнозироваться невысокой, поскольку они были моложе 70 лет. Однако пациенты имели СД2, поэтому, учитывая, что СД2 служит фактором риска саркопии, ожидалось обнаружить случаи саркопии и у пациентов до 70-летнего возраста.

К критериям саркопии относится не только снижение мышечной массы, но и уменьшение функциональных способностей и силы мышц. В связи с этим возможен вариант наличия саркопии при сохранной мышечной массе и положительных тестах на саркопию [2]. В данном случае может иметь место снижение качества мышц за счет их инфильтрации адипоцитами. Косвенно этот процесс может быть оценен при использовании скорректированного показателя Т-ИАТМ (ИЖМ), то есть после стандартизации Т-ИАТМ по жировой массе. В нашем исследовании при использовании в качестве критерия саркопии скорректированного показателя Т-ИАТМ (ИЖМ) 97,6% (41 из 42) обследованных соответствовали критерию саркопии. Увеличение распространенности саркопии при использовании скорректированного показателя Т-ИАТМ (ИЖМ) по





сравнению с нескорректированным показателем Т-ИАТМ было отмечено и другими исследователями [7].

Возможности использования Т-ИАТМ (ИЖМ) в качестве критерия саркопении должны быть подтверждены в других исследованиях на больших популяциях пациентов, также необходимы исследования, подтверждающие связь снижения Т-ИАТМ (ИЖМ) < 2 с повышением смертности и ухудшением качества жизни, как это было сделано для Т-ИАТМ и ИАТМ [2].

Анализ взаимосвязей ИМТ – основного показателя, с помощью которого сегодня определяется выраженность ожирения в рутинной практике, – с показателями, полученными посредством проведения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, выявил некоторые корреляции. Так, в общей группе больных была получена прямая корреляция между ИМТ и индексами жировой и мышечной массы. Данная корреляция очевидна, так как ИМТ учитывает массу тела в целом, включая как жировую, так и мышечную ткань. Обратная корреляция с Т- и Z-критериями, скорректированными по жировой массе, вероятно, связана с тем, что чем больше жировая масса тела, а соответственно и ИМТ, тем более выражена коррекция вычисляемого показателя, соответственно, он становится меньше. Состав тела у пациентов с СД2 имеет отличия от состава тела людей того же возраста без этого заболевания. Так, по данным S. Neshka и соавт., пациенты с СД2 (ИМТ = 35,3 ± 5,3 кг/м<sup>2</sup>, возраст 58,5 ± 6,6 года) имели меньшую общую жировую массу и жировую массу ног, в то время как жировая масса туловища была больше, чем в группе контроля без СД2 (ИМТ = 30,7 ± 4,2 кг/м<sup>2</sup>, возраст 55,3 ± 8,6 года) [15]. При этом мышечная масса ног также была меньше у больных СД2. Возможно, состав тела при СД2 претерпевает изменения при прогрессировании заболевания. В нашем исследовании у женщин старше 60 лет было отмечено уменьшение общей жировой массы, определенной по ИЖМ, и мышечной массы, измеренной по показателям ИАТМ, Z-ИАТМ, Т-ИАТМ, с увеличением длительности СД2. Это можно объяснить усилением активности катаболических процессов и следующим за этим снижением массы мышечной и жировой ткани с увеличением

длительности СД. В более молодой группе данных закономерностей отмечено не было, вероятно, этот процесс усиливается у больных СД2 с возрастом. У мужчин не было выявлено корреляций между длительностью СД2 и составом тела, что можно объяснить малым числом мужчин в выборке, хотя нельзя исключить некоторые гендерные различия в изменении состава тела при СД2.

## Заключение

В настоящее время предложены новые параметры для оценки состава тела, рассчитанные по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Представляет интерес возможность их применения для оценки соотношения жировой и мышечной массы, степеней ожирения, а также диагностики саркопении. В нашем исследовании использование ИЖМ для классификации ожирения позволило выявить различия в выраженности избыточного веса и ожирения в сравнении с классификацией по ИМТ у мужчин и женщин. Возможно, использование классификации по ИЖМ позволит более четко выявлять степени риска сердечно-сосудистых заболеваний в различных популяционных группах.

Исходя из оценки мышечной массы по существующим критериям саркопении, на основании ИАТМ и Т-ИАТМ не было выявлено ни одного пациента с данным диагнозом, также не было выявлено пациентов со снижением мышечной массы относительно нормы для соответствующей возрастной группы. После коррекции вышеуказанных критериев по жировой массе практически все пациенты, включенные в исследование, стали соответствовать критериям саркопении – 97,6% (41 из 42), при этом у 85,7% (36 из 42) диагностировано снижение мышечной массы относительно возрастной нормы. Возможности использования скорректированных показателей Т-ИАТМ (ИЖМ) и Z-ИАТМ (ИЖМ) в качестве критериев саркопении и снижения мышечной массы относительно возрастной нормы должны быть изучены в крупных эпидемиологических исследованиях в различных популяциях, в том числе больных СД2, с целью подтверждения связи снижения Т-ИАТМ (ИЖМ) < 2 с повышением смертности. ☺

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Финансирование

Работа выполнена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

## Литература

1. Всемирная организация здравоохранения [электронный ресурс]. 2018. Доступно на: <http://www.who.int>.
2. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vande-  
woude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and



- diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–23. doi: 10.1093/ageing/afq034.
3. Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB, Tyllavsky FA, Newman AB; Health, Aging and Body Composition Study. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):769–74. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01140.x.
  4. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, Simonick EM, Tyllavsky FA, Visser M, Newman AB. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(10):1059–64.
  5. Мисникова ИВ, Ковалева ЮА, Климина НА. Саркопеническое ожирение. *Русский медицинский журнал*. 2017;25(1):24–9.
  6. Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One*. 2009;4(9):e7038. doi: 10.1371/journal.pone.0007038.
  7. Weber D, Long J, Leonard MB, Zemel B, Baker JF. Development of Novel Methods to Define Deficits in Appendicular Lean Mass Relative to Fat Mass. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164385. doi: 10.1371/journal.pone.0164385.
  8. Gusmao-Sena MH, Curvello-Silva K, Barreto-Medeiros JM, Da-Cunha-Daltro CH. Association between sarcopenic obesity and cardiovascular risk: where are we? *Nutr Hosp*. 2016;33(5):592. doi: 10.20960/nh.592.
  9. Sengul Aycicek G, Sumer F, Canbaz B, Kara O, Ulger Z. Sarcopenia evaluated by fat-free mass index in patients with chronic heart failure. *Eur J Intern Med*. 2015;26(8):e34. doi: 10.1016/j.ejim.2015.05.016.
  10. Kendler DL, Borges JL, Fielding RA, Itabashi A, Krueger D, Mulligan K, Camargos BM, Sabowitz B, Wu CH, Yu EW, Shepherd J. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: Indications of Use and Reporting of DXA for Body Composition. *J Clin Densitom*. 2013;16(4):496–507. doi: 10.1016/j.jocd.2013.08.020.
  11. Coin A, Sarti S, Ruggiero E, Giannini S, Pedrazzoni M, Minisola S, Rossini M, Del Puente A, Inelmen EM, Manzato E, Sergi G. Prevalence of sarcopenia based on different diagnostic criteria using DEXA and appendicular skeletal muscle mass reference values in an Italian population aged 20 to 80. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(7):507–12. doi: 10.1016/j.jamda.2013.02.010.
  12. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(5):889–96. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x.
  13. Byeon CH, Kang KY, Kang SH, Bae EJ. Sarcopenia is associated with Framingham risk score in the Korean population: Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2010–2011. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12(4):366–72. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.04.007.
  14. Безденежных АВ, Сумин АН. Саркопения: распространенность, выявление и клиническое значение. *Клиническая медицина*. 2012;90(10):16–23.
  15. Heshka S, Ruggiero A, Bray GA, Foreyt J, Kahn SE, Lewis CE, Saad M, Schwartz AV; Look AHEAD Research Group. Altered body composition in type 2 diabetes mellitus. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(5):780–7. doi: 10.1038/sj.ijo.0803802.

## References

1. World Health Organization [Internet]. 2018. Available from: <http://www.who.int>.
2. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Roland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–23. doi: 10.1093/ageing/afq034.
3. Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB, Tyllavsky FA, Newman AB; Health, Aging and Body Composition Study. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):769–74. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01140.x.
4. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, Simonick EM, Tyllavsky FA, Visser M, Newman AB. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(10):1059–64.
5. Misnikova IV, Kovaleva YuA, Klimina NA. Sarcopenic obesity. *Russian Medical Journal*. 2017;25(1):24–9. Russian.
6. Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One*. 2009;4(9):e7038. doi: 10.1371/journal.pone.0007038.
7. Weber D, Long J, Leonard MB, Zemel B, Baker JF. Development of Novel Methods to Define Deficits in Appendicular Lean Mass Relative to Fat Mass. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164385. doi: 10.1371/journal.pone.0164385.
8. Gusmao-Sena MH, Curvello-Silva K, Barreto-Medeiros JM, Da-Cunha-Daltro CH. Association between sarcopenic obesity and cardiovascular risk: where are we? *Nutr Hosp*. 2016;33(5):592. doi: 10.20960/nh.592.
9. Sengul Aycicek G, Sumer F, Canbaz B, Kara O, Ulger Z. Sarcopenia evaluated by fat-free mass index in patients with chronic heart failure. *Eur J Intern Med*. 2015;26(8):e34. doi: 10.1016/j.ejim.2015.05.016.
10. Kendler DL, Borges JL, Fielding RA, Itabashi A, Krueger D, Mulligan K, Camargos BM, Sabowitz B, Wu CH, Yu EW, Shepherd J. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: Indications of Use and Reporting of DXA for Body Composition. *J Clin Densitom*. 2013;16(4):496–507. doi: 10.1016/j.jocd.2013.08.020.
11. Coin A, Sarti S, Ruggiero E, Giannini S, Pedrazzoni M, Minisola S, Rossini M, Del Puente A, Inelmen EM, Manzato E, Sergi G. Prevalence of sarcopenia based on different diagnostic criteria using DEXA and appendicular skeletal muscle mass reference values in an Italian population aged 20 to 80. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(7):507–12. doi: 10.1016/j.jamda.2013.02.010.
12. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(5):889–96. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x.
13. Byeon CH, Kang KY, Kang SH, Bae EJ. Sarcopenia is associated with Framingham risk score in the Korean population: Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2010–2011. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12(4):366–72. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.04.007.
14. Bezdenezhnykh AV, Sumin AN. Sarcopenia: prevalence, detection, clinical significance. *Clinical Medicine*. 2012;90(10):16–23. Russian.
15. Heshka S, Ruggiero A, Bray GA, Foreyt J, Kahn SE, Lewis CE, Saad M, Schwartz AV; Look AHEAD Research Group. Altered body composition in type 2 diabetes mellitus. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(5):780–7. doi: 10.1038/sj.ijo.0803802.



## Assessment of muscle and fat mass in type 2 diabetes mellitus patients by dual-energy X-ray absorptiometry

I.V. Misnikova<sup>1</sup> • Yu.A. Kovaleva<sup>1</sup> • N.A. Klimina<sup>1</sup> • E.Yu. Polyakova<sup>1</sup>

**Background:** Obesity is an important health problem, as its prevalence has reached an epidemic level and continues to increase steadily resulting in higher risk of cardiovascular diseases and metabolic disorders. Currently, new methods and criteria are being developed to assess fat and muscle mass, as well as criteria for diagnosing obesity and sarcopenia. **Aim:** To assess the quantitative composition of muscle and adipose tissue in type 2 diabetes mellitus patients based on the dual-energy X-ray absorptiometry for the diagnosis of obesity and sarcopenia. **Materials and methods:** We examined 42 type 2 diabetic in-patients admitted to the Department of Therapeutic Endocrinology. Dual-energy X-ray absorptiometry was performed in all patients with subsequent assessment of the composition of muscle and fat tissue. **Results:** If assessed by the body mass index, all patients had an excess body weight: median, 32.25 [29.75; 35.70]; in men, 31.3 [28.19; 34.63], in women, 32.29 [30.26; 36.54]. 26.2% of the patients (11/42) were overweight, but not obese. Female patients had more severe obesity than male (in total, 33.3% (10/30) of women had 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> degree of obesity, while men 16.7% (2/12)). The assessment by the fat mass index (FMI) showed that 2.4% (1/42) of the patients were normal-weight. Median FMI was 11.91 [10.40; 13.78] (in men, 8.86 [7.46; 12.1], in women, 12.35 [11.55; 15.47]). Overweight was found in 52.4% (22/42) of the patients; in total, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> degree of obesity was observed in 25% (3/12) of the men and only in 6.6% (2/30) of the women. Median Appendicular Lean Mass Index (ALMI) in the total group was 7.99 [7.32; 9.05], being expectedly higher than in women: 9.19 [8.42; 9.45] and 7.58 [7.24; 8.49], respectively. Median T-score ALMI was 2.32

[1.73; 3.08], Z-score ALMI 2.15 [1.47; 3.54]. In general, there was a decrease in the appendicular muscle mass with age. There was an inverse correlation between the age and T-score ALMI ( $r = -0.319$ ,  $p = 0.020$ ), as well as between the age and Z-score ALMI ( $r = -0.634$ ,  $p = 0.000$ ). According to the results of T-score ALMI and Z-score ALMI, there were no patients with sarcopenia. However, the calculation of the T- and Z-criteria, corrected for fat mass, has led to a significant decrease of the medians of these parameters and allowed to identify a group of patients meeting the criteria of sarcopenia (97.6%, 41/42). **Conclusion:** Based on ALMI, T-ALMI, and Z-ALMI, there were no patients with sarcopenia. After these criteria were corrected for fat mass, the number of such patients increased to 97.6% (41/42) and 85.7% (36/42), respectively. The potential use of the adjusted T-ALMI (FMI) and Z-ALMI (FMI) as criteria for sarcopenia and muscle mass reduction compared to the age-related normal values, as well as the classification of obesity by FMI should be studied in large epidemiological studies in different populations.

**Key words:** sarcopenia, obesity, body composition, body mass index, fat mass index, appendicular lean mass index

**For citation:** Misnikova IV, Kovaleva YuA, Klimina NA, Polyakova EYu. Assessment of muscle and fat mass in type 2 diabetes mellitus patients by dual-energy X-ray absorptiometry. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(3):222–32. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-222-232.

Received 5 February 2018; accepted 15 February 2018

**Inna V. Misnikova** – MD, PhD, Professor, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty; Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology<sup>1</sup>

✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 93 95.

E-mail: inna-misnikova@mail.ru

**Yuliya A. Kovaleva** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology<sup>1</sup>

**Natal'ya A. Klimina** – MD, Postgraduate Student, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

**Elena Yu. Polyakova** – MD, Research Fellow, Department of Radiology<sup>1</sup>

### Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

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



Оригинальная статья

# Качество жизни больных акромегалией на основании данных опросника AcroQoL

Древаль А.В.<sup>1</sup> • Покрамович Ю.Г.<sup>1</sup> • Иловойская И.А.<sup>1</sup> • Гилязова А.Д.<sup>2</sup>

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

**Покрамович Юлия Геннадьевна** – науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии<sup>1</sup>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 688 74 92.

E-mail: pokramovich\_81@mail.ru

**Иловойская Ирэна Адольфовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии, доцент кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Гилязова Алия Дамировна** – врач-эндокринолог<sup>2</sup>

<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> Поликлиника № 3 ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел по г. Москве»; 129085, г. Москва, ул. Бочкова, 8, Российская Федерация

**Актуальность.** Международные эксперты подчеркивают, что стратегия лечения больных акромегалией должна быть нацелена не только на нормализацию биохимических показателей, но и на достижение лучшего качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ). Вместе с тем в литературе недостаточно данных о качестве жизни пациентов с акромегалией. **Цель** – исследовать КЖСЗ у больных акромегалией при помощи специального валидизированного опросника (AcroQoL) и выявить возможные факторы влияния. **Материал и методы.** В исследование включены 114 пациентов в возрасте от 18 до 83 лет (медиана возраста 56 лет, интерквартильный размах 46–63). Все пациенты были разделены на группы по возрасту, а также в зависимости от проведенного ранее лечения и наличия контроля над акромегалией. **Результаты.** В общей группе пациентов (n = 114) уровень инсулиноподобного фактора роста 1-го типа статистически значимо (p = 0,026) коррелировал с параметром «личные взаимоотношения». При сравнении групп пациентов с впервые выявленной акромегалией (n = 34) и получавших ранее лечение (n = 80) статистически значимые различия получены по параметрам «общее КЖСЗ» (p = 0,015) и «физическое состояние» (p = 0,009). Качество жизни пациентов с контролируемым (n = 37) и неконтролируемым (n = 43) течением заболевания не различалось (p > 0,05).

Хирургическое лечение и лучевая терапия не влияли на качество жизни пациентов (p > 0,05), а терапия аналогами соматостатина улучшала только физическое состояние (p = 0,034). **Заключение.** Лечебные мероприятия не улучшают качество жизни пациентов с акромегалией. Это можно объяснить тем, что современные методы (хирургическое лечение, лучевая терапия) не дают быстрых, мгновенно заметных результатов, а осложнения, связанные с лечением, проявляются довольно отчетливо. В результате у больного может складываться впечатление, что качество его жизни не улучшилось, несмотря на то что целесообразность назначаемого специфического лечения абсолютно доказана.

**Ключевые слова:** качество жизни, акромегалия, инсулиноподобный фактор роста 1-го типа, соматотропный гормон, регистр, AcroQoL

**Для цитирования:** Древаль АВ, Покрамович ЮГ, Иловойская ИА, Гилязова АД. Качество жизни больных акромегалией на основании данных опросника AcroQoL. Альманах клинической медицины. 2018;46(3):233–9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-233-239.

Поступила 25.01.2018;  
принята к публикации 28.05.2018

**А**кромегалия – относительно редкое хроническое заболевание, вызванное гиперсекрецией соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (ИФР-1). Наиболее частой причиной акромегалии выступает СТГ-продуцирующая аденома гипофиза. Акромегалия ассоциируется с повышенной смертностью и заболеваемостью вследствие таких осложнений, как сердечно-сосудистые заболевания, нарушения углеводного обмена, нарушения дыхания и пр. Цель лечения акромегалии – достижение так называемого биохимического контроля заболевания, поскольку известно, что уровень СТГ ниже 2,5 нг/л и нормализация ИФР-1, достигнутые в ходе лечения, уменьшают смертность пациентов до общепопуляционного уровня [1]. Лечение первой линии обычно является транссфеноидальная аденомэктомия, но может потребоваться дополнительная медикаментозная или лучевая терапия. Однако достижение биохимического контроля заболевания не всегда гарантирует улучшение симптомов. Например, при акромегалии вследствие гиперсекреции СТГ и ИФР-1 развиваются морфологические изменения в костях и хрящах. И после достижения биохимического контроля акромегалии могут персистировать боли в суставах, что существенно снижает качество жизни пациента.

Качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ), – интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанная на его субъективном восприятии (определение Всемирной организации здравоохранения, 1996). Как показали результаты многолетней работы, стандартизованный сбор мнений пациентов о своем здоровье – самый эффективный метод оценки КЖСЗ. Сегодня применяются и общие опросники, направленные на оценку здоровья населения вне зависимости от вида заболевания, и специальные, предназначенные для изучения качества жизни у отдельных категорий и групп пациентов [2].

Опросник по качеству жизни больных акромегалией (AcroQoL) был впервые предложен группой испанских исследователей, затем валидизирован и внедрен в клиническую практику [3, 4]. Доступно несколько переведенных валидизированных версий, в том числе на русском языке.

В зарубежной литературе недостаточно данных о качестве жизни пациентов с акромегалией, в связи с чем исследования на эту тему признаны актуальными [5]. Международные эксперты

подчеркивают, что стратегии лечения больных акромегалией должны быть направлены не только на нормализацию биохимических маркеров, но и на достижение лучшего КЖСЗ [5, 6]. В отечественной литературе данные о КЖСЗ у больных с акромегалией отсутствуют.

Цель – исследовать КЖСЗ у больных акромегалией при помощи специального валидизированного опросника и выявить возможные факторы влияния.

## Материал и методы

На базе ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского ведется регистр больных акромегалией, который позволяет отслеживать состояние больных, степень компенсации основного заболевания и динамику осложнений. По состоянию на декабрь 2017 г. в регистре состоят 304 больных акромегалией. В настоящее исследование включены 114 пациентов в возрасте от 18 до 83 лет (медиана 56, интерквартильный размах 46–63 года), обследованных в отделении эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Все пациенты были разделены на группы в зависимости от проведенного ранее лечения. Одну группу составили 34 пациента с впервые выявленной акромегалией, которые не получали ранее лечения, вторую – 80 пациентов, получавших различные виды лечения: хирургическое (n = 10), аналоги соматостатина (АСС) (n = 24), хирургическое и АСС (n = 28), АСС и лучевую терапию (n = 4), хирургическое в сочетании с АСС и лучевой терапией (n = 14). Возраст больных, не получавших и получавших лечение, не различался

**Таблица 1.** Зависимости между параметрами качества жизни при акромегалии и возрастом пациентов

Баллы	Возраст > 50 (n = 77)	Возраст ≤ 50 (n = 37)	Значение p	Общая группа больных (возраст 20–70 лет)	
				коэффициент Спирмена (r)	гамма-корреляция
Общее КЖСЗ	51,8 ± 18	57,5 ± 16,7	< 0,103	0,158783	0,199022
Психологическое состояние	53,6 ± 19,1	60,1 ± 17,7	0,08139	0,171646	0,216292
Физическое состояние	48,5 ± 21,8	52,9 ± 20,8	0,302787	0,074737	0,095714
Внешний вид	32 ± 17,9	38,3 ± 18,6	0,08335	0,169102	0,218615
Взаимоотношения	62,9 ± 22,1	69,1 ± 17,9	0,137068	0,117175	0,151297

КЖСЗ – качество жизни, связанное со здоровьем



**Таблица 2.** Взаимозависимости между гормональными показателями и параметрами качества жизни в общей группе больных акромегалией (n = 114)

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	Значение p
СТГ и общее КЖСЗ	0,05	0,584
СТГ и «психологическое состояние»	0,04	0,668
СТГ и «физическое состояние»	0,03	0,76
СТГ и «внешний вид»	0,04	0,686
СТГ и «личные взаимоотношения»	0,06	0,514
ИФР-1 и общее КЖСЗ	0,13	0,179
ИФР-1 и «психологическое состояние»	0,17	0,074
ИФР-1 и «физическое состояние»	0,02	0,826
ИФР-1 и «внешний вид»	0,08	0,375
ИФР-1 и «личные взаимоотношения»	0,21	0,026
% превышения ИФР-1 и общее КЖСЗ	0,07	0,468
% превышения ИФР-1 и «психологическое состояние»	0,12	0,22
% превышения ИФР-1 и «физическое состояние»	0,03	0,775
% превышения ИФР-1 и «внешний вид»	0,03	0,757
% превышения ИФР-1 и «личные взаимоотношения»	0,18	0,05

СТГ – соматотропный гормон, КЖСЗ – качество жизни, связанное со здоровьем, ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1-го типа

**Таблица 3.** Сравнение параметров качества жизни (баллы) у пациентов с впервые выявленной акромегалией и у пациентов, получавших ранее какое-либо лечение

Параметр качества жизни	Ранее леченные (n=80)	Ранее не леченные (n=34)	Значение p
Общее КЖСЗ	50 (37,5–64,77)	55,11 (48,86–76,14)	0,015
Психологическое состояние	54,46 (38,39–66,96)	58,04 (48,21–73,21)	0,062
Физическое состояние	46,88 (31,25–65,63)	62,5 (34,38–81,25)	0,009
Внешний вид	42,86 (32,14–57,14)	50 (35,71–67,86)	0,105
Взаимоотношения	60,71 (50–82,14)	67,86 (60,71–85,71)	0,077

КЖСЗ – качество жизни, связанное со здоровьем

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q25–Q75)

(в возрастных группах 26–83 (медиана 53, интерквартильный размах 41–61) лет и 18–83 (медиана 57, интерквартильный размах 48,5–65) лет соответственно,  $p = 0,212$ ).

Пациенты, получавшие лечение, были разделены на две подгруппы: 37 человек вошли в подгруппу с неконтролируемой (активной) акромегалией (СТГ > 2,5 нг/мл и/или уровень ИФР-1 выше половозрастных значений), 43 – в подгруппу с контролируемым заболеванием (СТГ ≤ 2,5 нг/мл и уровень ИФР-1 в пределах половозрастных значений). Медиана длительности лечения составила 4 (интерквартильный размах 1,8–5,6) года и не различалась между подгруппами.

Пациенты после предварительного согласия заполняли опросник AcroQoL. Опросник содержит 22 вопроса, которые, в свою очередь, делятся на две шкалы, измеряющие физические (8 вопросов) и психологические аспекты (14 вопросов). Психологическая шкала состоит из двух частей (по 7 пунктов): в одной оценивается внешний вид, в другой – влияние болезни на личные отношения пациента [2, 3]. На каждый вопрос предлагались 5 вариантов ответов в соответствии со шкалой Ликерта. Если вопрос касался частоты возникновения симптома, возможные варианты ответов были представлены утверждениями в диапазоне «Всегда» – «Никогда». Если вопрос был о степени согласия пациента с неким утверждением, ответы варьировали от «Полностью согласен/а» до «Полностью не согласен/а». Ответу на каждый из вопросов присваивалось от 1 до 5 баллов. Чем выше сумма баллов, тем лучше КЖСЗ.

Для стандартизации результатов исследования применялась формула, рекомендованная разработчиками опросника:

$$КЖСЗ \text{ (баллы)} = [(X - \min) / (\max - \min)] \times 100,$$

где X – сумма ответов конкретного пациента по тому или иному параметру,  $\min$  и  $\max$  – минимально и максимально возможные суммы баллов по этому параметру. Минимальная и максимальная сумма баллов для оценки общего КЖСЗ составляет 22 и 110 баллов соответственно; для физического состояния – 8 и 40 баллов, для психологического – 14 и 70 баллов, для оценки внешнего вида и взаимоотношений – по 7 и 35 баллов.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica 10.0 для Windows 7.0 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 ( $r$ ). Для определения статистической значимости различий в независимых группах использовался U-тест Манна – Уитни. Критический уровень значимости гипотезы был менее 0,05.

## Результаты

В общей группе пациентов были проанализированы зависимости между параметрами качества жизни и возрастом (табл. 1), а также показателями уровня СТГ и ИФР-1 (табл. 2). Как видно из табл. 1, параметры качества жизни связаны с возрастом – у более молодых показатели несколько выше, что, скорее всего, имеет отношение не к акромегалии, а к возрасту как таковому (старение сопряжено с ухудшением внешнего вида и ростом числа психологических проблем). Активность акромегалии не влияла на анализируемые параметры качества жизни. Слабая положительная корреляция получена только между ИФР-1 и параметром «личные взаимоотношения» ( $r=0,21$ ,  $p=0,026$ ) (см. табл. 2). Исходя из этого можно предположить, что ИФР-1 обладает некоторым особым положительным влиянием на адаптивность человека к социальной среде.

Между группами пациентов, получавших и не получавших различные виды лечения, была обнаружена статистически значимая разница по параметрам «общее КЖСЗ» и «физическое состояние», но не по параметрам «психологическое состояние», «внешний вид», «личные взаимоотношения» (табл. 3).

Анализ в подгруппе больных, получавших ранее лечение, показал, что наличие контроля над заболеванием не оказывает влияния на КЖСЗ (табл. 4).

Были также проанализированы параметры КЖСЗ в зависимости от вида лечения – нейрохирургического, медикаментозного (АСС) и лучевой терапии (табл. 5–7). Статистически значимые различия получены только по параметру «физическое состояние» между группами пациентов, получавших и не получавших терапию АСС.

## Обсуждение

Общепризнано, что при акромегалии качество жизни существенно страдает [7]. Однако данные по его целенаправленному изучению противоречивы. Результаты, полученные некоторыми авторами, свидетельствуют об улучшении качества жизни (в целом или отдельных его параметров) у пациентов, достигших биохимического контроля после нейрохирургической операции (без дополнительных видов лечения) или в ходе

**Таблица 4.** Сравнение параметров качества жизни (баллы) у пациентов, получавших какое-либо лечение, в зависимости от наличия контроля над акромегалией

Параметр качества жизни	Пациенты с контролируемым течением акромегалии (n = 37)	Пациенты с неконтролируемым течением акромегалии (n = 43)	Значение $p$
Общее КЖСЗ	51,14 (37,5–61,36)	48,86 (37,5–68,18)	0,725
Психологическое состояние	53,57 (37,5–66,07)	55,36 (42,86–69,64)	0,38
Физическое состояние	46,88 (37,5–65,63)	46,88 (25–56,25)	0,547
Внешний вид	42,96 (32,14–57,14)	42,86 (28,57–57,14)	0,894
Взаимоотношения	57,14 (46,43–78,75)	50,71 (53,57–85,71)	0,157

КЖСЗ – качество жизни, связанное со здоровьем

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q25–Q75)

**Таблица 5.** Сравнение параметров качества жизни (баллы) у пациентов с акромегалией, перенесших нейрохирургическое лечение, и не оперированных

Параметр качества жизни	Пациенты, перенесшие хирургическое лечение (n = 52)	Не оперированные пациенты (n = 62)	Значение $p$
Общее КЖСЗ	56,82 (42,05–66,48)	51,14 (39,77–63,63)	0,804
Психологическое состояние	61,61 (41,96–68,75)	54,46 (41,07–69,64)	0,915
Физическое состояние	51,56 (40,63–65,63)	46,88 (31,25–65,63)	0,691
Внешний вид	46,43 (30,36–58,93)	42,43 (35,71–60,71)	0,77
Взаимоотношения	71,43 (50–82,14)	60,71 (53,57–75)	0,633

КЖСЗ – качество жизни, связанное со здоровьем

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q25–Q75)

**Таблица 6.** Сравнение параметров качества жизни (баллы) у пациентов, получавших и не получавших лечение аналогами соматостатина

Параметр качества жизни	Получавшие АСС (n = 70)	Не получавшие АСС (n = 44)	Значение $p$
Общее КЖСЗ	50 (37,5–68,18)	54,55 (45,46–64,77)	0,081
Психологическое состояние	55,36 (35,71–67,86)	57,14 (42,86–69,64)	0,233
Физическое состояние	46,88 (31,25–65,63)	56,25 (34,37–68,75)	0,034
Внешний вид	42,86 (32,14–60,71)	50 (35,71–60,71)	0,367
Взаимоотношения	60,71 (50–82,14)	67,86 (57,14–78,57)	0,208

АСС – аналоги соматостатина, КЖСЗ – качество жизни, связанное со здоровьем

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q25–Q75)

медикаментозного лечения [8–11]. В других работах делается вывод о более низком качестве жизни пациентов, получающих АСС [12]. Наше исследование – первое в России, выполненное среди большой группы больных акромегалией, показало: качество жизни пациентов с акромегалией не



**Таблица 7.** Сравнение параметров качества жизни (баллы) у пациентов, получавших и не получавших лучевую терапию

Параметр качества жизни	Получавшие лучевую терапию (n = 18)	Не получавшие лучевую терапию (n = 62)	Значение p
Общее КЖСЗ	47,16 (37,50–64,77)	53,41 (42,05–66,48)	0,45
Психологическое состояние	55,36 (32,14–67,86)	56,25 (41,07–69,64)	0,462
Физическое состояние	51,56 (31,25–65,63)	50 (34,38–65,63)	0,56
Внешний вид	42,86 (25–53,57)	42,43 (33,93–60,71)	0,313
Взаимоотношения	54,29 (50–82,14)	64,29 (51,79–82,14)	0,736

КЖСЗ – качество жизни, связанное со здоровьем

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q25–Q75)

улучшается даже после достижения целевых гормональных показателей, что согласуется с рядом опубликованных исследований [13–16].

Акромегалия – полисиндромальное заболевание, и качество жизни пациентов может нарушаться различными сопутствующими болезнями и осложнениями, в том числе такими, как головные боли, депрессия, артралгии, изменение внешности, а также снижение либидо и сексуальная дисфункция [1, 9, 17–20]. Для врача положительным эффектом лечения служит достижение биохимического контроля акромегалии, которое, однако, может не сопровождаться улучшением качества жизни пациента. Объяснить это явление можно многими факторами. Будучи медленно прогрессирующим заболеванием, акромегалия нередко диагностируется, когда уже наступают критические ухудшение состояния и развиваются необратимые изменения органов и систем. По данным исследований, среднее время от первых

проявлений заболевания до момента диагностики составляет 6–8 лет [15, 21, 22], что дает основания говорить о поздней диагностике. Это заболевание требует систематического наблюдения и дорогостоящего, подчас многолетнего лечения, что само по себе уже снижает КЖСЗ [13, 14]. Кроме того, не только акромегалия, но и ее лечение может приводить к развитию осложнений, снижающих КЖСЗ. Например, после нейрохирургической операции или облучения гипофиза может развиваться гипопитуитаризм [1].

Заметим также, что на фоне терапии АСС наиболее выраженное снижение уровней СТГ и ИФР-1 (до 30–40%) наблюдается в первые три месяца лечения, а в дальнейшем снижение составляет не более 3–5% в месяц [21, 22]. Возможно, улучшение качества жизни больные чаще всего отмечают в начале лечения. В нашем исследовании опрос проводился у больных, которые получали лечение АСС более года, пациент мог уже и не считать, что качество его жизни каким-либо образом изменилось в последнее время.

## Заключение

Просматривается тенденция, согласно которой лечебные мероприятия или никак не влияют на качество жизни пациентов с акромегалией, или его ухудшают. Это можно объяснить тем, что современные методы (хирургическое лечение, лучевая терапия) не дают быстрых, мгновенно заметных результатов, а осложнения, связанные с лечением, проявляются довольно отчетливо. В результате у больного может складываться впечатление, что качество его жизни не улучшилось, несмотря на то что в отдаленной перспективе целесообразность назначаемого специфического лечения абсолютно доказана. ☺

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

## Литература

- Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, Strasburger CJ, Wass JA, Giustina A. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*. 2013;16(3):294–302. doi: 10.1007/s11102-012-0420-x.
- Афанасьева ЕВ. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем. *Качественная клиническая практика*. 2010;(1):36–8.
- Webb SM, Prieto L, Badia X, Albareda M, Catalá M, Gaztambide S, Lucas T, Páramo C, Picó A, Lucas A, Halperin I, Obiols G, Astorga R. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (ACROQOL) a new health-related quality of life questionnaire for patients with acromegaly: development and psychometric properties. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(2):251–8. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01597.x.
- Webb SM, Badia X, Surinach NL; Spanish AcroQoL Study Group. Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6-month prospective study. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(2):269–77. doi: 10.1530/eje.1.02214.
- Geraedts VJ, Andela CD, Stalla GK, Pereira AM, van Furth WR, Sievers C, Biermasz NR. Predictors of quality of life in acromegaly: no consensus on biochemical parameters. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:40. doi: 10.3389/fendo.2017.00040.
- Crespo I, Valassi E, Webb SM. Update on quality of life in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):185–8. doi: 10.1007/s11102-016-0761-y.
- Rowles SV, Prieto L, Badia X, Shalet SM, Webb SM, Trainer PJ. Quality of life (QOL) in patients with acromegaly is severely impaired: use of a novel measure of QOL: acromegaly quality of life questionnaire. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3337–41. doi: 10.1210/jc.2004-1565.
- Paisley AN, Rowles SV, Roberts ME, Webb SM, Badia X, Prieto L, Shalet SM, Trainer PJ. Treatment of acromegaly improves quality of life, measured by AcroQoL. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(3):358–62. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02891.x.





9. Mangupli R, Camperos P, Webb SM. Biochemical and quality of life responses to octreotide-LAR in acromegaly. *Pituitary*. 2014;17(6):495–9. doi: 10.1007/s11102-013-0533-x.
10. Fathalla H, Cusimano MD, Alsharif OM, Jing R. Endoscopic transphenoidal surgery for acromegaly improves quality of life. *Can J Neurol Sci*. 2014;41(6):735–41. doi: 10.1017/cjn.2014.106.
11. Matta MP, Couture E, Cazals L, Vezzosi D, Bennet A, Caron P. Impaired quality of life of patients with acromegaly: control of GH/IGF-I excess improves psychological subscale appearance. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(3):305–10. doi: 10.1530/EJE-07-0697.
12. Postma MR, Netea-Maier RT, van den Berg G, Homan J, Sluiter WJ, Wagenmakers MA, van den Bergh AC, Wolffenbutter BH, Hermus AR, van Beek AP. Quality of life is impaired in association with the need for prolonged post-operative therapy by somatostatin analogs in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(4):585–92. doi: 10.1530/EJE-11-0853.
13. Kyriakakis N, Lynch J, Gilbey SG, Webb SM, Murray RD. Impaired quality of life in patients with treated acromegaly despite long-term biochemically stable disease: Results from a 5-years prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(6):806–15. doi: 10.1111/cen.13331.
14. Andela CD, Biermasz NR, Kaptein AA, Pereira AM, Tiemensma J. More concerns and stronger beliefs about the necessity of medication in patients with acromegaly are associated with negative illness perceptions and impairment in quality of life. *Growth Horm IGF Res*. 2015;25(5):219–26. doi: 10.1016/j.ghir.2015.06.008.
15. T'Sjoen G, Bex M, Maiter D, Velkeniers B, Abs R. Health-related quality of life in acromegalic subjects: data from AcroBel, the Belgian registry on acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(4):411–7. doi: 10.1530/EJE-07-0356.
16. Chin SO, Chung CH, Chung YS, Kim BJ, Kim HY, Kim IJ, Kim JG, Kim MS, Kim SY, Lee EJ, Lee KY, Kim SW. Change in quality of life in patients with acromegaly after treatment with octreotide LAR: first application of AcroQoL in Korea. *BMJ Open*. 2015;5(6):e006898. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006898.
17. Geraedts VJ, Dimopoulou C, Auer M, Schopohl J, Stalla GK, Sievers C. Health outcomes in acromegaly: depression and anxiety are promising targets for improving reduced quality of life. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;5:229. doi: 10.3389/fendo.2014.00229.
18. Miller A, Doll H, David J, Wass J. Impact of musculoskeletal disease on quality of life in long-standing acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(5):587–93. doi: 10.1530/EJE-07-0838.
19. Celik O, Hatipoglu E, Akhan SE, Uludag S, Kadioglu P. Acromegaly is associated with higher frequency of female sexual dysfunction: experience of a single center. *Endocr J*. 2013;60(6):753–61. doi: 10.1507/endocrj.EJ12-0424.
20. Webb SM, Badia X. Quality of Life in Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):106–11. doi: 10.1159/000375451.
21. Древаль АВ, Покрамович ЮГ, Тишенина РС. Эффективность аналога соматостатина длительного действия Октреотида-депо в лечении больных с активной фазой акромегалии. Проблемы эндокринологии. 2014;60(3):10–4. doi: 10.14341/probl201460310-14.
22. Древаль АВ, Покрамович ЮГ, Триголосова ИВ, Виноградова АВ, Иловайская ИА. Эффективность лечения различными дозами Сандостатина ЛАР пациентов с акромегалией в Московской области. Альманах клинической медицины. 2014;(32):31–5. doi: 10.18786/2072-0505-2014-32-31-35.
1. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, Strasburger CJ, Wass JA, Giustina A. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*. 2013;16(3):294–302. doi: 10.1007/s11102-012-0420-x.
2. Afanas'eva EV. Evaluation of health-related quality of life. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2010;(1):36–8. Russian.
3. Webb SM, Prieto L, Badia X, Albareda M, Catalá M, Gaztambide S, Lucas T, Páramo C, Picó A, Lucas A, Halperin I, Obiols G, Astorga R. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (ACROQOL) a new health-related quality of life questionnaire for patients with acromegaly: development and psychometric properties. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(2):251–8. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01597.x.
4. Webb SM, Badia X, Surinach NL; Spanish AcroQoL Study Group. Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6-month prospective study. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(2):269–77. doi: 10.1530/eje.1.02214.
5. Geraedts VJ, Andela CD, Stalla GK, Pereira AM, van Furth WR, Sievers C, Biermasz NR. Predictors of quality of life in acromegaly: no consensus on biochemical parameters. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:40. doi: 10.3389/fendo.2017.00040.
6. Crespo I, Valassi E, Webb SM. Update on quality of life in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):185–8. doi: 10.1007/s11102-016-0761-y.
7. Rowles SV, Prieto L, Badia X, Shalet SM, Webb SM, Trainer PJ. Quality of life (QOL) in patients with acromegaly is severely impaired: use of a novel measure of QOL: acromegaly quality of life questionnaire. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3337–41. doi: 10.1210/jc.2004-1565.
8. Paisley AN, Rowles SV, Roberts ME, Webb SM, Badia X, Prieto L, Shalet SM, Trainer PJ. Treatment of acromegaly improves quality of life, measured by AcroQoL. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(3):358–62. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02891.x.
9. Mangupli R, Camperos P, Webb SM. Biochemical and quality of life responses to octreotide-LAR in acromegaly. *Pituitary*. 2014;17(6):495–9. doi: 10.1007/s11102-013-0533-x.
10. Fathalla H, Cusimano MD, Alsharif OM, Jing R. Endoscopic transphenoidal surgery for acromegaly improves quality of life. *Can J Neurol Sci*. 2014;41(6):735–41. doi: 10.1017/cjn.2014.106.
11. Matta MP, Couture E, Cazals L, Vezzosi D, Bennet A, Caron P. Impaired quality of life of patients with acromegaly: control of GH/IGF-I excess improves psychological subscale appearance. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(3):305–10. doi: 10.1530/EJE-07-0697.
12. Postma MR, Netea-Maier RT, van den Berg G, Homan J, Sluiter WJ, Wagenmakers MA, van den Bergh AC, Wolffenbutter BH, Hermus AR, van Beek AP. Quality of life is impaired in association with the need for prolonged post-operative therapy by somatostatin analogs in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(4):585–92. doi: 10.1530/EJE-11-0853.
13. Kyriakakis N, Lynch J, Gilbey SG, Webb SM, Murray RD. Impaired quality of life in patients with treated acromegaly despite long-term biochemically stable disease: Results from a 5-years prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(6):806–15. doi: 10.1111/cen.13331.
14. Andela CD, Biermasz NR, Kaptein AA, Pereira AM, Tiemensma J. More concerns and stronger beliefs about the necessity of medication in patients with acromegaly are associated with negative illness perceptions and impairment in quality of life. *Growth Horm IGF Res*. 2015;25(5):219–26. doi: 10.1016/j.ghir.2015.06.008.
15. T'Sjoen G, Bex M, Maiter D, Velkeniers B, Abs R. Health-related quality of life in acromegalic subjects: data from AcroBel, the Belgian registry on acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(4):411–7. doi: 10.1530/EJE-07-0356.



16. Chin SO, Chung CH, Chung YS, Kim BJ, Kim HY, Kim IJ, Kim JG, Kim MS, Kim SY, Lee EJ, Lee KY, Kim SW. Change in quality of life in patients with acromegaly after treatment with octreotide LAR: first application of AcroQoL in Korea. *BMJ Open*. 2015;5(6):e006898. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006898.
17. Geraedts VJ, Dimopoulou C, Auer M, Schopohl J, Stalla GK, Sievers C. Health outcomes in acromegaly: depression and anxiety are promising targets for improving reduced quality of life. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;5:229. doi: 10.3389/fendo.2014.00229.
18. Miller A, Doll H, David J, Wass J. Impact of musculoskeletal disease on quality of life in long-standing acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(5):587–93. doi: 10.1530/EJE-07-0838.
19. Celik O, Hatipoglu E, Akhan SE, Uludag S, Kadioglu P. Acromegaly is associated with higher frequency of female sexual dysfunction: experience of a single center. *Endocr J*. 2013;60(6):753–61. doi: 10.1507/endocrj.EJ12-0424.
20. Webb SM, Badia X. Quality of Life in Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):106–11. doi: 10.1159/000375451.
21. Dreval AV, Pokramovich YuG, Tishenina RS. The effectiveness of analysis of octreotide-depo, a long-acting somatostatin analog, for the treatment of the patients presenting with active phase of acromegalia. *Problems of endocrinology*. 2014;60(3):10–4. Russian. doi: 10.14341/probl201460310-14.
22. Dreval AV, Pokramovich YG, Trigolosova IV, Vinogradova AV, Ilovayskaya IA. Efficiency of the acromegalic patients' treatment with different doses of Sandostatin LAR in Moscow region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014;(32):31–5. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2014-32-31-35.

## Quality of life in patients with acromegaly based on the AcroQoL questionnaire

A.V. Dreval<sup>1</sup> • Yu.G. Pokramovich<sup>1</sup> • I.A. Ilovayskaya<sup>1</sup> • A.D. Gilyazova<sup>2</sup>

**Rationale:** International experts emphasize that treatment strategies for patients with acromegaly should be aimed not only at normalization of biochemical parameters, but also at the achievement of better health-related quality of life (HRQL). However, the published data on the quality of life in patients with acromegaly is scarce. **Aim:** To assess HRQL in patients with acromegaly with a disease-specific validated questionnaire (AcroQoL) and to identify potential factors that may influence it. **Materials and methods:** One hundred fourteen (114) patients aged from 18 to 83 years (median age, 56 years, interquartile range, 46 to 63). All patients were divided into the age groups, as well as into the groups depending on the treatment they had received and on the control of acromegaly. **Results:** In the whole group of the patients (n=114), the levels of insulin-like growth factor I significantly (p=0.026) correlated with the domain “personal relationships”. When the patients with newly diagnosed acromegaly (n=34) were compared to those who had been previously treated (n=80), there were significant differences for “HRQL global” (p=0.015) and “physical dimension” (p=0.009). HRQL of the patients with controlled (n=37) acromegaly did not differ from HRQL of those with uncontrolled disease (n=43) (p>0.05).

Surgery and radiation treatment had no impact on the patients' HRQL (p>0.05), whereas the treatment with somatostatin analogues improved only its physical dimension (p=0.034). **Conclusion:** Treatment interventions do not improve quality of life in patients with acromegaly. This can be explained as follows: modern treatment approaches (surgery, radiation) do not lead to immediate noticeable results, whereas treatment-related complications can manifest themselves clearly. As a result, the patient may get an impression that his/hers quality of life has not improved, despite the fact that the expediency of the specific treatment administered has been absolutely proven.

**Key words:** quality of life, acromegaly, insulin-like growth factor I, growth hormone, registry, AcroQoL

**For citation:** Dreval AV, Pokramovich YuG, Ilovayskaya IA, Gilyazova AD. Quality of life in patients with acromegaly based on the AcroQoL questionnaire. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(3):233–9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-233-239.

Received 25 January 2018; accepted 28 May 2018

**Alexandr V. Dreval** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapeutic Endocrinology<sup>1</sup>

**Yulia G. Pokramovich** – MD, Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology<sup>1</sup>  
✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 74 92.  
E-mail: pokramovich\_81@mail.ru

**Irena A. Ilovayskaya** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology; Associate Professor, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

**Aliya D. Gilyazova** – MD, Physician Endocrinologist<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Policlinic No 3 of Medical and Sanitary Part of the Ministry of Internal Affairs (Moscow); 8 Bochkova ul., Moscow, 129085, Russian Federation

### Conflict of interests

The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to publication of this manuscript.



Оригинальная статья

# Структура питания и ассоциированные с ней факторы у больных сахарным диабетом 2-го типа

Старостина Е.Г.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Фактическая структура питания и влияющие на нее факторы у российских больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа не проходили систематического изучения. **Цель** – изучить отношение больных СД 2-го типа к врачам-диетологам, рекомендациям, преломление последних в фактической структуре питания и влияющие на нее демографические, медицинские и социальные факторы. **Материал и методы.** В исследовании поперечного типа было последовательно набрано 297 амбулаторных и стационарных больных СД 2-го типа в возрасте  $61,0 \pm 10,1$  года с длительностью СД от 1 до 35 лет. Из этих пациентов 21% получали только диетотерапию, 53% – пероральные сахароснижающие средства (ПСС), 26% – инсулин или инсулин в сочетании с ПСС. Помимо полного клинического и лабораторного обследования пациенты заполнили опросник «Трудности в лечении сахарного диабета», опросник «Диетические рекомендации и факторы выбора питания» и опросник структуры питания. Данные представлены в виде среднего  $\pm$  стандартное отклонение. **Результаты.** Диета была названа самым трудным аспектом лечения СД 53% больных, в то время как инсулинотерапия представляла наибольшие сложности для 12% пациентов, самоконтроль гликемии для 10% и прием ПСС – для 4%. Больше всего на питание больных влияют рекомендации, полученные от врача

(66%). На 2-м месте находятся вкусы и привычки пациента (48%), на 3-м – его самочувствие (43%), на 4-м с небольшим отрывом – стоимость продуктов (40%). Анализ представлений пациентов о компонентах диеты и изучение структуры фактического питания показали их несоответствие современным доказательным подходам. В питании доминирует исключение легкоусвояемых углеводов и ограничение углеводов в целом, а также избыточное потребление растительных жиров и необоснованный отказ от жареной и острой пищи. Суммарную калорийность питания ограничивают лишь 37% пациентов. Больные недооценивают необходимость увеличения потребления клетчатки. К продуктам очень высокого потребления, которые используют  $\geq 75\%$  больных СД 2-го типа, относятся растительные масла (84%), безалкогольные напитки (суммарно 82,9%) и молочные продукты (78,9%). К продуктам высокого потребления (50–74% пациентов) относятся супы (72,6%), мясо, рыба и птица (70,5%), злаковые (суммарно 69,9%), овощи, зелень и бобовые (68,9%), картофель (58,9%), фрукты, ягоды (52,2%). Среди продуктов умеренного потребления (25–49%) оказались хлебоулочные изделия (44,5%), яйца (27,9%), а продуктов низкого потребления (< 25% больных) – диетические продукты (19,4%), макаронные изделия (17,1%), майонез, сметана и сливки (21,4%), сливочное масло и сало (15,7%),

орехи (14,5%), консервы в масле и копчености (5,7%) и сладости (4,7%). Наиболее «нездоровый» стиль питания имеют мужчины, больные относительно младшего возраста, недавно болеющие СД, пациенты с ожирением, люди с более низким уровнем образования. **Заключение.** Диетотерапия представляет собой самый трудный с субъективной точки зрения компонент лечения для больных СД 2-го типа. Структура фактического питания больных СД 2-го типа, в том числе прошедших обучение, во многом не соответствует современным принципам рационального питания и определяется в первую очередь не всегда адекватными рекомендациями врача. Применение опросника структуры и регулярности питания позволяет оценить стиль питания конкретного пациента и на его основе выработать корректирующие меры и индивидуальные диетические рекомендации.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, диета, структура питания

**Для цитирования:** Старостина Е.Г. Структура питания и ассоциированные с ней факторы у больных сахарным диабетом 2-го типа. Альманах клинической медицины. 2018;46(3):240–53. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-240-253.

Поступила 22.02.2018;  
принята к публикации 02.04.2018

Диетотерапия – основа немедикаментозного лечения больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [1, 2]. Рациональное питание способствует улучшению не только показателей углеводного обмена, но и других кардиометаболических факторов риска – массы тела, артериального давления, липидного профиля, маркеров системного воспаления [3, 4], а по

некоторым данным, способствует поддержанию когнитивных функций и оказывает профилактическое антидепрессивное действие [5, 6]. При СД2 изучались различные варианты диет – низкожировая/высокоуглеводная, низкоуглеводная/высокожировая, вегетарианская, средиземноморская, с низким гликемическим индексом и ряд других; принципиальных преимуществ какой-либо



одной из них не показано, и в настоящее время считается, что ключ к успеху диетотерапии – выработка индивидуального плана питания для конкретного пациента [7, 8]. Наиболее стандартные принципы рациональной диетотерапии СД2 отражены в рекомендациях Американской ассоциации диабета [1] и в отечественных клинических алгоритмах [9].

Однако больные СД весьма избирательно подходят к выполнению диетических рекомендаций [10]. Они придерживаются их в зависимости от того, какой стиль питания у них сформировался за предшествующий отрезок жизни, от их представления о роли питания и различных продуктов в состоянии здоровья [11–13] и от множества медицинских, социальных и психологических факторов, в частности, от «принятия» факта заболевания [14–16] и уровня знаний пациента о правильном питании [17]. Для оптимизации диетических рекомендаций, обучения пациентов и в конечном итоге для обеспечения эффективности лечения СД важно понять, как именно в восприятии и поведении пациента преломляются врачебные диетические рекомендации и какой индивидуальный стиль питания складывается в результате. Ранее с помощью опросника соблюдения принципов рационального питания в той же группе пациентов мы показали, что степень соблюдения диеты у них была удовлетворительной, но не хорошей, при этом из всех диетических рекомендаций больные СД2 лучше всего соблюдают ограничение легкоусвояемых углеводов, хуже всего – регулярность приемов пищи [18]. Отечественных исследований фактической структуры питания и влияющих на нее факторов на репрезентативных выборках больных СД2 нет. В связи с этим целью настоящего исследования стало изучение отношения больных СД2 к врачебным диетическим рекомендациям, преломления последних в фактической структуре питания и влияющих на нее демографических, медицинских и социальных факторов.

## Материал и методы

В исследование поперечного типа последовательно включали стационарных и амбулаторных больных СД2 с минимальными критериями исключения (отказ от участия в исследовании и впервые выявленный СД2). Всего было набрано 297 больных СД2 (30% мужчин и 70% женщин) в возрасте  $61,0 \pm 10,1$  года (от 40 до 83 лет) с длительностью СД от 1 до 35 лет. Из этих больных 21% получали только диетотерапию, 53% – пероральные сахароснижающие средства (ПСС),

**Старостина Елена Георгиевна** – д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>  
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (495) 631 73 79.  
 E-mail: elena.starostina59@yandex.ru

26% – инсулин или инсулин в комбинации с ПСС. Пациенты прошли полное клинико-лабораторное обследование [9], в целях исследования заполнили три опросника:

1. Опросник «Трудности в лечении сахарного диабета», с помощью которого пациенту предлагали проранжировать сложность выполнения тех или иных компонентов лечебного режима.

2. Опросник «Диетические рекомендации и факторы выбора питания», включавший вопросы о том, какие диетические рекомендации по СД пациент получил от врача и что сам пациент считает самым важным в питании (из готового перечня из 11 рекомендаций); больной мог выбрать любое количество ответов на каждый вопрос. Кроме того, пациенты отвечали на вопрос о том, что влияет на выбор ими продуктов, отмечая не более трех из следующих вариантов: а) Ваши вкусы и привычки; б) Ваше самочувствие; в) рекомендации врача по питанию, связанные с СД; г) рекомендации врача, связанные с другими болезнями; д) другие люди (родственники, друзья, знакомые пациента); е) стоимость; ж) доступность. Мы не включили в этот список «средства массовой информации/интернет», так как в предварительном пилотном опросе данный пункт выбрали менее 3% пациентов.

3. Опросник фактического питания, разработанный для исследований среди различных групп населения [19–21]. В ходе опроса испытуемым предъявляли перечни блюд и продуктов с просьбой указать привычную частоту потребления этих продуктов. Анализ частоты потребления позволяет полуколичественно оценить индивидуальный пищевой паттерн. Хотя методика не лишена недостатков (подробность изучения зависит от величины списка блюд и продуктов, не всегда можно точно оценить количество потребляемой пищи), она нашла широкое применение, будучи простой и удобной [22–24]. Мы модифицировали данный опросник применительно к СД2, включив в него 12 групп продуктов с перечнем основных видов продуктов внутри каждой группы. Подробнее всего были представлены те продукты питания, которые влияют на уровень гликемии или массу тела. Продукт относили в ту или иную группу с учетом его значения в питании именно при СД2. Например, орехи и семечки, хотя в них и содержатся белки и клетчатка, были отнесены в группу жиров, так как именно этот компонент делает их высококалорийными и нежелательными для больных СД2 с ожирением. Мясо, рыба и птица (кроме деликатесов, то есть высокожировых

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



продуктов) были объединены в одну группу из-за близкого состава (белки + жиры), промежуточной калорийности и отсутствия прямого влияния на гликемию. Сметана и сливки из группы молочных продуктов по понятным причинам были выведены в группу жиров. Против каждого продукта больной указывал частоту потребления («никогда или очень редко» – 1 балл, «иногда» – 2 балла, «часто, обычно» – 3 балла и «очень часто, почти каждый день» – 4 балла). Балльная оценка по группе продуктов рассчитывалась как среднее из баллов по каждому отдельному виду продуктов, например, оценка по группе 1 (сладости) рассчитывалась как средний балл для видов «сахар», «мед», «конфеты, шоколад», «торты», «варенье», «соки, лимонады», «прочие сладости».

Для каждого пациента рассчитывали суммарный балл комплаентности (БК), включавший наличие при себе углеводов, проведение самоконтроля, прохождение обучения, самостоятельное измерение артериального давления, регулярную физическую активность, самостоятельную коррекцию сахароснижающей терапии (ССТ), частоту посещений врача.

**Статистический анализ.** Некоторые переменные были измерены менее чем у 297 пациентов, поэтому часть результатов дана для суммарно меньшего числа больных; однако во всех случаях количество опрошенных было не меньше 290 человек, следовательно, упомянутые пропущенные данные не выходят за пределы статистической погрешности. Количественные переменные даны в виде средних  $\pm$  стандартное отклонение; при отличающемся от нормального типа распределения даны медианы. Категориальные переменные представлены в виде относительных частот (процентов). Количественные переменные

**Таблица 1.** Восприятие различных компонентов терапии больными сахарным диабетом 2-го типа

Самый трудный для соблюдения компонент режима	Все больные, %	Без инсулина (n=220), %	На инсулине (n=77), %	Величина p*
Диета	53	54,5	48,5	НЗ
Инъекции инсулина	12	6,5	29	< 0,001
Самоконтроль гликемии	10	10	10	НЗ
Прием пероральных сахароснижающих средств	4	5,5	0	< 0,05
Затрудняюсь ответить	21	23,5	12	< 0,05

НЗ – статистически незначимые различия

\*Для сравнения групп, получающих и не получающих инсулин (тест  $\chi^2$ )

в зависимости от типа распределения сравнивали методами ANOVA, Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Категориальные показатели сравнивали с помощью тестов  $\chi^2$  и Фишера. Анализ корреляций в зависимости от типа распределения проводили методом Пирсона или Спирмена. За уровень статистической значимости принимали  $\alpha=0,05$ . Использовали статистическую программу SAS, версия 10.1.

## Результаты

Диета – наиболее трудный компонент терапии сахарного диабета

Наибольшую сложность для больных СД2, независимо от терапии, представляет соблюдение диеты, за ним следуют инсулинотерапия и самоконтроль (табл. 1).

Факторы, влияющие на выбор питания

Больше всего на питание больных влияют рекомендации, полученные от врача (66%). На 2-м месте находятся вкусы и привычки пациента (48%), на 3-м – его самочувствие (43%), на 4-м с небольшим отрывом – стоимость продуктов (40%). Существенно менее значимыми оказались рекомендации врача по питанию, связанные с другими заболеваниями (25,3%), доступность продуктов (8,5%) и мнение других людей (5,5%). Практически все факторы, влиявшие на выбор продуктов, не зависели от ССТ, кроме стоимости продуктов: для больных, получающих инсулин, она имела большее значение, чем для не получающих (52 и 35%,  $p<0,01$ ). Это может объясняться более старшим возрастом, меньшим уровнем дохода больных на инсулинотерапии и их более высокой коморбидностью, требующей дополнительных затрат на лечение.

Для дальнейшего анализа больных разделили на две группы: первая – те, кто выбрал любые влияющие факторы только медицинского характера (свое самочувствие, рекомендации врача, связанные с СД или другими заболеваниями) ( $n=66$ ), вторая – выбравшие любые немедицинские факторы ( $n=231$ ). Две группы не различались по полу и возрасту, ССТ, индексу массы тела, показателям углеводного и липидного обмена, частоте острых и поздних осложнений СД, прохождению обучения по СД, сопутствующим заболеваниям, семейному положению, уровню образования, социальному статусу и баллу поведения, связанного с диабетом (ПСД). Единственные различия между группами касались длительности СД («медицински ориентированная» группа болела СД не так долго, как вторая группа, медианы 5 и 10 лет,



**Таблица 2.** Рекомендации по питанию, которые больные сахарным диабетом 2-го типа получают от врачей (со слов пациентов), и собственное мнение пациентов о правилах питания

Содержание рекомендации	Рекомендация врача, %	Мнение пациента, %*
Никакая диета не нужна	1	4
Исключение сладостей	76	86
Ограничение углеводов	66	67
Ограничение жиров	61	67
Ограничение жареной и острой пищи	50	52
Ограничение калорийности	34	37
Прием пищи в одно и то же время	32	28
Использование специальных диабетических продуктов	27	29
Потребление большого количества клетчатки	27	27
Одинаковое количество углеводов за прием	10	10

\*Статистической значимости различий ни по одному из пунктов нет

$p = 0,002$ ) и уровня доходов ( $3,6 \pm 1,1$  и  $3,2 \pm 1,0$  балла соответственно,  $p = 0,006$ ).

При сопоставлении результатов ответов «рекомендации врача по питанию» – «собственное мнение больного» подтвердилось предположение, сделанное на основании предыдущего анализа: большинство пациентов получали от врачей диетические рекомендации и сами считали необходимым соблюдение диеты, причем мнения пациентов о том, какой должна быть эта диета, практически совпадали с рекомендациями врачей (табл. 2). Из этой таблицы очевидно и несоответствие структуры диетических рекомендаций тем, что приняты в настоящее время согласно принципам доказательной медицины или экспертного соглашения [1, 9]. Так, лидирует традиционное исключение сладкого и ограничение углеводов, хотя ведущей диетической рекомендацией должно быть ограничение общей калорийности и потребления жира. Столь важную рекомендацию, как ограничение общей калорийности, пациенты называли относительно редко (34–37%). Суточную калорийность пищи подсчитывали лишь 3,4% пациентов, среднесуточная калорийность составила у них 1650 ккал (медиана 1500 ккал). Скорее всего, эти цифры отражают те величины потребления калорий, которые пациентам рекомендовали врачи, и они существенно занижены по сравнению с реальным суточным потреблением калорий [25].

Большой процент пациентов упоминали ограничение жареного и острого – исторически сложившаяся, но не имеющую доказательной основы отечественную рекомендацию, которая отсутствует в отечественных и международных стандартах. Пациенты редко отмечали необходимость увеличенного потребления клетчатки. Процент упоминания диабетических продуктов, напротив, был неоправданно высоким, так как они вообще не входят в современные диетические рекомендации.

Недостаточно часто пациенты вспоминали о необходимости ограничения жиров, а также регулярного приема пищи с одинаковым количеством углеводов за прием. Несмотря на то что две последние рекомендации в настоящее время не считаются необходимыми для всех больных СД2, от них могут отказаться лишь те, кто проводит самоконтроль гликемии и умеет корректировать ССТ. Однако в нашей выборке не проходили обучение и не умели самостоятельно корректировать ССТ 79% больных, следовательно, лишь треть пациентов, получающих ПСС или инсулин, знают о необходимости приема пищи в одно и то же время, и лишь 13% из них осведомлены о необходимости приема углеводов в примерно одинаковых количествах. Почти все рекомендации по питанию, воспринятые пациентами от врачей, и сформировавшееся на их основе мнение самих пациентов не зависели от вида ССТ (на инсулине или без него), кроме представленных в табл. 3. Из нее видно, что переведенные на инсулин пациенты чуть лучше понимали необходимость приема пищи в одно и то же время. Вместе с тем пациенты на инсулинотерапии значимо реже получали рекомендации по ограничению калорийности, что нельзя считать правильным.

Итак, мнение пациентов о питании формируется в первую очередь под влиянием рекомендаций врача. Следовательно, есть основания предполагать, что приводимые далее данные о фактической структуре питания больных СД2 в значительной степени определяются тем же самым «врачебным фактором».

Кратность и регулярность приема пищи Из числа больных СД2 60% более или менее придерживались плана питания, то есть старались есть определенное количество пищи в определенное время; разницы между мужчинами и женщинами в этом отношении не было. Доля больных, придерживающихся плана питания, значимо увеличивалась с возрастом ( $p = 0,01$ ) и длительностью СД ( $p < 0,0001$ ). По мере усложнения ССТ

**Таблица 3.** Различия между группами, получающими и не получающими инсулин, относительно рекомендаций врача по питанию и представлений самих больных о диете

Компоненты диетического режима	Количество больных, %		Величина $p^*$
	без инсулина (n=220)	на инсулине (n=77)	
<b>Рекомендации врача</b>			
исключение сладкого	81	65	< 0,001
ограничение калорийности	38	25	< 0,05
прием пищи в одно и то же время	28	42	< 0,05
<b>Представления пациента</b>			
прием пищи в одно и то же время	25	37	< 0,05

\* Для сравнения групп, получающих и не получающих инсулин (тест  $\chi^2$ )

процент больных, придерживающихся плана питания, возрастал: от 32% на диетотерапии, 60% на ПСС до 76% на комбинированной терапии и 82% на инсулинотерапии ( $p < 0,0001$ ). Обученные пациенты чаще придерживались плана питания (80%), чем те, кто не посещал «школу СД» (56%,  $p = 0,0013$ ). Показатели липидного и углеводного обмена, а также частота острых осложнений СД у больных, придерживающихся и не придерживающихся плана питания, значимо не различались. На соблюдение плана питания не влияли уровень образования, доходов, социальный и семейный статус пациентов. Среднее число приемов пищи в сутки составляло  $3,7 \pm 0,9$  (диапазон 2–7), минимальное число –  $3,0 \pm 0,9$  (диапазон 1–6), а максимальное –  $4,6 \pm 1,1$  (диапазон 1–10). Два раза в сутки ели 6,6% больных, 3 раза – 38,1%, 4 раза – 39,8%, 5 раз – 12,1%, 6 и более раз – 3,4%. Женщины принимали пищу в среднем чаще, чем мужчины ( $3,8 \pm 0,9$  (медиана 4) и  $3,4 \pm 0,8$  (медиана 3),  $p = 0,015$ ). Аналогичная разница между полами была выявлена для минимального числа приемов пищи в сутки ( $3,1 \pm 0,9$  (медиана 3) и  $2,5 \pm 0,9$  (медиана 3),  $p < 0,001$ ) и максимального числа ( $4,7 \pm 1,1$  (медиана 5) и  $4,5 \pm 1,2$  (медиана 4),  $p = 0,003$ ). Мужчины чаще пропускают основной прием пищи, чем женщины, – в среднем 1,5 (медиана 1) и 1 (медиана 0) раз в неделю ( $p = 0,004$ ). Таким образом, среднестатистический пациент принимает пищу 3–4 раза в сутки, что соответствует современным рекомендациям, при этом женщины с СД2 в целом едят чаще и регулярнее, чем мужчины. По мере увеличения длительности СД питание упорядочивается: значимо уменьшается число пропусков приема пищи и увеличивается минимальное число приемов ( $p < 0,001$  для

обеих тенденций). Это может быть отчасти связано с увеличением процента больных на инсулинотерапии по мере возрастания длительности СД.

Число приемов пищи в сутки у больных, имевших и не имевших любые гипогликемии за последний месяц, было одинаковым. Пациенты с гипогликемиями пропускали основные приемы пищи даже реже, чем те, у кого их не было, – 0,6 (медиана 0) и 1,2 (медиана 1) раза в неделю соответственно ( $p = 0,006$ ). При анализе кратности питания у больных, имевших и не имевших тяжелые гипогликемии за последний год, было выявлено одинаковое среднее и минимальное число приемов пищи. Однако пациенты с тяжелыми гипогликемиями в анамнезе имели более высокое максимальное число приемов пищи в сутки ( $5,7 \pm 1,8$  против  $4,6 \pm 1,0$ ,  $p = 0,042$ ) и реже пропускали основной прием пищи (0,1 против 1,1 раза в неделю,  $p = 0,038$ ). Вероятно, выявленные различия отражают попытки больных с гипогликемиями предотвратить их путем увеличения кратности и регулярности приема пищи. Однако, как показывают полученные результаты, эти попытки не избавляют пациентов от тяжелых гипогликемий, скорее всего, из-за неумения

**Таблица 4.** Показатели кратности и регулярности питания в зависимости от сахароснижающей терапии и прохождения обучения по диабету

Характеристика приемов пищи	Число приемов пищи за сутки		Величина $p^*$
	без инсулина (n=220)	на инсулине (n=77)	
<b>В зависимости от сахароснижающей терапии</b>			
среднее $\pm$ стандартное отклонение	$3,6 \pm 1,2$	3,9	0,017
минимальное	2,8	3,5	< 0,001
максимальное	4,5	5,0	< 0,001
пропуск	1,3	1,5	< 0,001
<b>В зависимости от прохождения обучения</b>			
	не проходили школу сахарного диабета (n=239)	проходили школу сахарного диабета (n=45)	
среднее $\pm$ стандартное отклонение	$3,6 \pm 1,1$	4,0	0,016
минимальное	2,9	3,4	< 0,001
максимальное	4,6	5,0	< 0,001
пропуск	1,3	0,2	< 0,001

\* Для сравнения групп (тест Манна – Уитни)



оценить количество углеводов в пище, а самое главное – из-за отсутствия при себе углеводов для купирования гипогликемии. В ходе этого исследования легкоусвояемые углеводы смогли предъявить лишь 24,8% больных, еще 5,9% имели при себе медленноусвояемые углеводы; у остальных 69,3% больных, получающих медикаментозную ССТ, не было при себе никаких средств для купирования гипогликемии, то есть для профилактики тяжелых гипогликемий. От анамнеза диабетического кетоацидоза показатели кратности и регулярности питания не зависели.

Пациенты, получающие инсулин, закономерно стараются есть чаще; эта же закономерность прослеживается и у пациентов, прошедших обучение по СД (табл. 4). Больные с удовлетворительным уровнем знаний по разделу «Питание» ( $\geq 4$  балла) чаще принимали пищу, чем больные с неудовлетворительным уровнем знаний ( $< 4$ ):  $3,9 \pm 0,9$  (медиана 4) и  $3,5 \pm 0,9$  (медиана 3) раза в сутки ( $p < 0,001$ ) соответственно. Эти результаты следует интерпретировать с учетом того, что обучение чаще проходили больные на инсулинотерапии, поэтому вычленив независимое влияние обучения невозможно.

Кратность и регулярность питания не зависели от возраста, уровня образования, семейного и социального статуса, наличия сопутствующих заболеваний и не коррелировали с уровнями общего холестерина и триглицеридов. Существенной ассоциации между показателями гликемии натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c), с одной стороны, и числом приемов пищи в сутки, с другой стороны, найдено не было.

#### Фактическая структура питания

Частота потребления основных групп продуктов показана в табл. 5.

По данным отечественных авторов [19, 20], которые использовали аналогичный метод оценки структуры питания, частота потребления различных групп продуктов населением России выглядит следующим образом: хлеб 3,4–3,6; сахар и конфеты 2,0–2,2; овощи и фрукты 1,4–1,6; мясопродукты 0,9–1,7; молочные продукты 1,1–1,2; картофель 1; рыба 0,2. При сопоставлении этих данных с нашими видно, что структура питания больных СД2 иная, чем в популяции: быстро- и медленноусвояемые углеводы, за исключением картофеля, имеют в ней меньший удельный вес, на первый план выходит потребление растительного масла, безалкогольных напитков, неусвояемых углеводов (овощи и зелень) и белковых продуктов с достаточно высоким содержанием жира

**Таблица 5.** Частота потребления различных групп и видов продуктов (данные самоотчета; в порядке возрастания частоты)

Группы и отдельные виды продуктов	Средний балл $\pm$ стандартное отклонение
Сладости и сахаросодержащие продукты	1,39 $\pm$ 0,34
торты, пирожные	1,31 $\pm$ 0,49
сахар	1,33 $\pm$ 0,69
мед	1,34 $\pm$ 0,53
конфеты	1,42 $\pm$ 0,59
варенье	1,45 $\pm$ 0,60
соки, лимонады	1,56 $\pm$ 0,71
прочие сладости	1,35 $\pm$ 0,53
Диабетические продукты	1,86 $\pm$ 0,87
Жиры	2,06 $\pm$ 0,43
сливочное или топленое масло, сало	1,64 $\pm$ 0,85
консервы в масле, копчености, деликатесные мясные изделия	1,64 $\pm$ 0,62
орехи, семечки	1,76 $\pm$ 0,77
майонез, сметана, сливки	2,04 $\pm$ 0,72
растительные масла	3,20 $\pm$ 0,72
Яйца и изделия из яиц	2,14 $\pm$ 0,74
Продукты из злаковых культур	2,34 $\pm$ 0,56
макаронные изделия	1,91 $\pm$ 0,75
хлебобулочные изделия, блины	2,39 $\pm$ 1,06
каши любые	2,73 $\pm$ 0,84
Супы	2,48 $\pm$ 0,56
вегетарианские (постные)	2,32 $\pm$ 0,94
на мясном, курином или рыбном бульоне	2,64 $\pm$ 0,92
Фрукты, ягоды	2,58 $\pm$ 0,84
Молочные продукты	2,68 $\pm$ 0,64
сыр	2,58 $\pm$ 0,86
творог	2,62 $\pm$ 0,87
молоко, кефир, ряженка, йогурт	2,85 $\pm$ 0,85
Картофель	2,69 $\pm$ 0,86
Мясо, рыба, птица в любом виде, включая изделия из фарша и колбасы, кроме деликатесов	2,88 $\pm$ 0,77
Овощи, зелень, бобовые, включая консервированные	2,91 $\pm$ 0,81
Безалкогольные напитки	3,23 $\pm$ 0,52
минеральная и обычная вода	3,20 $\pm$ 0,95
чай, кофе	3,31 $\pm$ 0,80



**Таблица 6.** Различия структуры питания между группами больных, получающих и не получающих инсулин

Вид продуктов	Балл частоты потребления, средний ± стандартное отклонение		Величина $p^*$
	без инсулина (n=220)	на инсулине (n=77)	
Супы	2,4 ± 0,5	2,6 ± 0,6	0,002
Мясо, рыба, птица	2,8 ± 0,8	3,1 ± 0,7	0,007
Молоко, кефир	2,8 ± 0,9	3,0 ± 0,8	0,029
Хлебобулочные изделия	2,3 ± 1,0	2,7 ± 1,1	0,002
Диабетические продукты	1,8 ± 0,9	2,0 ± 0,8	0,025

\*Для сравнения групп больных, получающих и не получающих инсулин (тест Манна – Уитни)

**Таблица 7.** Различия структуры питания между мужчинами и женщинами

Группы и отдельные виды продуктов	Балл частоты потребления, средний ± стандартное отклонение		Величина $p^*$
	мужчины (n=79)	женщины (n=218)	
Мясо, рыба, птица	3,1 ± 0,7	2,8 ± 0,8	0,031
Супы на мясном или рыбном бульоне	2,9 ± 0,8	2,6 ± 0,9	0,008
Молочные продукты	2,6 ± 0,6	2,7 ± 0,7	0,039
Каши	2,5 ± 0,8	2,8 ± 0,8	0,011
Творог	2,3 ± 0,8	2,7 ± 0,9	0,004
Яйца	2,3 ± 0,7	2,1 ± 0,7	0,038
Макаронные изделия	2,2 ± 0,8	1,9 ± 0,7	0,003
Консервы в масле и копчености	2,0 ± 0,6	1,6 ± 0,6	< 0,001
Супы вегетарианские	1,9 ± 0,8	2,4 ± 1,0	< 0,001

\*Для сравнения мужчин и женщин (тест Манна – Уитни)

(мясо, птица, рыба и молочные продукты). При более подробном анализе были установлены следующие частотные категории потребления продуктов:

- к продуктам очень высокого потребления (их используют  $\geq 75\%$  больных СД2) относятся растительные масла (84%), безалкогольные напитки (суммарно 82,9%; в частности вода, кофе, чай 79–80%) и молочные продукты (78,9%);
- к продуктам высокого потребления (50–74% пациентов) относятся супы (суммарно

72,6%), мясо, рыба и птица (70,5%), злаковые (суммарно 69,9%), овощи, зелень и бобовые (68,9%), картофель (58,9%), фрукты, ягоды (52,2%);

- к продуктам умеренного потребления (25–49% пациентов) относятся хлебобулочные изделия (44,5%), яйца (27,9%);
- к продуктам низкого потребления (<25% больных) относятся диабетические продукты (19,4%), макаронные изделия (17,1%), майонез, сметана и сливки (21,4%), сливочное масло и сало (15,7%), орехи (14,5%), консервы в масле и копчености (5,7%) и сладости (4,7%).

У больных на инсулинотерапии питание отличалось высокой калорийностью (более высокое потребление белково-жировых продуктов – мяса, птицы, рыбы, молока), высоким потреблением углеводов и диабетических продуктов (табл. 6). Последнее может отражать точку зрения некоторых пациентов, что более тяжелое течение СД требует применения специальных продуктов.

Довольно большое число различий в структуре питания было выявлено между мужчинами и женщинами (табл. 7). Мужчины предпочитают высококалорийное питание с большим количеством животных жиров и белков, а женщины – менее калорийные продукты с большим содержанием растительного белка или углеводов. Кроме того, среди мужчин был значимо выше процент употребления соков и лимонадов (18,6 против 7,1%,  $p < 0,01$ ), но меньше доля потреблявших вегетарианские супы (22 против 49,2%,  $p < 0,001$ ).

С возрастом уменьшалось потребление конфет (0,004), тортов и пирожных (0,006), мяса и рыбы (0,003), жиров (0,047), овощей и зелени (0,019), воды (0,045), но увеличивалось потребление молочных продуктов (0,024), в частности творога (0,001), а также каш (0,037). С увеличением длительности СД уменьшалось потребление конфет (0,045), тортов и пирожных (0,008), соков и лимонада (0,002), консервов и копченостей (0,004), орехов и семечек (0,023), но увеличивалось – супов (0,038), особенно вегетарианских (0,002).

Есть особенности структуры питания у одиноких и семейных пациентов. По сравнению с одинокими семейные пациенты потребляют больше мяса, рыбы и птицы (средние баллы частоты  $2,7 \pm 0,8$  и  $2,9 \pm 0,8$  соответственно,  $p = 0,01$ ), больше консервов в масле и копченостей ( $1,5 \pm 0,6$  и  $1,7 \pm 0,6$ ;  $p = 0,032$ ) и меньше каш ( $3,0 \pm 0,8$  и  $2,7 \pm 0,8$ ;  $p = 0,004$ ).

На использование некоторых продуктов влиял уровень образования. Пациенты, потребляющие мясо и рыбу, фрукты и ягоды, а также

**Таблица 8.** Различия в структуре питания в зависимости от наличия ожирения

Группы и виды продуктов	Балл частоты потребления, средний $\pm$ стандартное отклонение		Величина $p^*$
	ИМТ < 30 (n = 135)	ИМТ $\geq$ 30 (n = 162)	
Торты и пирожные	1,2 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,5	0,004
Конфеты	1,3 $\pm$ 0,5	1,5 $\pm$ 0,6	0,032
Соки и лимонады	1,4 $\pm$ 0,6	1,7 $\pm$ 0,8	< 0,001
Супы вегетарианские	2,5 $\pm$ 0,9	2,2 $\pm$ 0,9	0,011
Мясо, рыба, птица	2,7 $\pm$ 0,1	3,1 $\pm$ 0,7	0,002
Каши	2,9 $\pm$ 0,8	2,6 $\pm$ 0,8	0,015
Растительные масла	3,1 $\pm$ 0,7	3,3 $\pm$ 0,7	0,029
Чай и кофе	3,2 $\pm$ 0,8	3,4 $\pm$ 0,8	< 0,001

ИМТ – индекс массы тела

<sup>\*</sup>Для сравнения пациентов с ожирением и без него (тест Манна – Уитни)

безалкогольные напитки (кофе, чай), имели значимо более высокий уровень образования, чем люди, не употребляющие эти продукты ( $p$  для названных групп продуктов 0,025, 0,029 и 0,03 соответственно).

Явные различия обнаружались при сравнении структуры питания у больных СД2 с ожирением и без него (табл. 8). Люди с ожирением потребляют больше высококалорийных продуктов, содержащих жиры и легкоусвояемые углеводы, и меньше продуктов с умеренной калорийностью, содержащих преимущественно медленноусвояемые углеводы и белки. Поскольку это полностью соответствует существующим представлениям о генезе алиментарного ожирения, полученные данные указывают на конструктивную валидность использованного нами опросника структуры питания.

Разделив всех больных на две группы в зависимости от уровня  $HbA1c \leq 7,5\%$  и  $> 7,5\%$  (эта пороговая точка была выбрана с учетом целевых значений для больных СД2 старшего возраста [9]), мы выявили очень небольшие различия в питании. Среди компенсированных пациентов было меньше тех, кто потреблял растительные масла (72,6%), чем среди декомпенсированных (86,9%,  $p < 0,01$ ), а также меньше тех, кто потреблял молочные продукты (66,1 и 82,2% соответственно,  $p < 0,01$ ). Это указывает на то, что распространенное среди пациентов мнение об особой пользе растительного масла и молочных продуктов для компенсации углеводного обмена на практике не подтверждается; более того, высокая

калорийность этих продуктов может способствовать прибавке массы тела и опосредованному через нее повышению гликемии. Большинство же диетических рекомендаций напрямую не отражается на уровне  $HbA1c$ . Ассоциации между структурой питания и показателями липидного обмена отсутствовали.

Наибольшее число различий было обнаружено в зависимости от прохождения обучения, проведения самоконтроля и общей комплаентности к лечению (табл. 9). Среди выявленных изменений присутствуют целесообразные (например, увеличение потребления овощей, зелени и бобовых, уменьшение потребления жиров – сметаны и майонеза) и частично целесообразные (увеличение потребления супов, уменьшение и так достаточно невысокого потребления сладостей). Однако обращают на себя внимание и нецелесообразные изменения в структуре питания – увеличение потребления диетических и жиросодержащих (следовательно, калорийных) продуктов: мяса и рыбы, сыра, молочных продуктов.

Мы отдельно подробно проанализировали потребление сладостей (легкоусвояемых углеводов). Как ранее показало исследование с применением разработанной нами шкалы соблюдения принципов рационального питания, лучше всего пациенты придерживаются ограничения легкоусвояемых углеводов, хуже всего – регулярности приемов пищи [18]. В целом, как можно видеть из табл. 5, 8 и 9, потребление сладостей больными СД2 не так уж велико (средний балл 1,3–1,4). Ежедневно их потребляли 5,4% больных СД2, несколько раз в неделю – 10,1%, несколько раз в месяц – 11,8%, реже 1 раза в месяц – 52,4% и никогда – 20,3%. Потребление сладостей не зависело от возраста, однако женщины ели их реже, чем мужчины ( $p = 0,004$ ). Суммарное потребление сладостей росло с увеличением длительности СД ( $p = 0,04$ ) и не зависело от вида ССТ. Употребление сладостей не коррелировало с показателями углеводного и липидного обмена, частотой гипогликемий (в том числе тяжелых), наличием поздних осложнений СД, что еще раз подтверждает: ограничение легкоусвояемых углеводов не оказывает решающего влияния на течение СД2. Употребление сладостей не зависит от уровня образования и доходов, социального и семейного статуса больных. Следует отметить, что пациенты, у которых за последний год отмечался хотя бы один эпизод диабетического кетоацидоза ( $n = 15$ ), чаще потребляли сладости, чем пациенты без диабетического кетоацидоза ( $n = 279$ ) ( $p = 0,016$ ). Однако судить о причинно-следственной связи

**Таблица 9.** Различия в структуре питания в зависимости от обучения по диабету, проведения самоконтроля и общей комплаентности

Вид продуктов	Балл частоты потребления, средний $\pm$ стандартное отклонение		Величина $p^*$
	не обучались (n=246)	обучались (n=51)	
Сладости	1,4 $\pm$ 0,4	1,3 $\pm$ 0,3	0,017
Супы	2,5 $\pm$ 0,6	2,6 $\pm$ 0,5	0,038
Творог	2,6 $\pm$ 0,9	2,8 $\pm$ 0,8	0,038
Картофель	2,8 $\pm$ 0,9	2,4 $\pm$ 0,8	0,012
	самоконтроль не проводят (n=243)	самоконтроль проводят (n=54)	
Прочие сладости	1,4 $\pm$ 0,5	1,2 $\pm$ 0,5	0,019
Диабетические продукты	1,8 $\pm$ 0,8	2,3 $\pm$ 0,9	< 0,001
Майонез, сметана	2,1 $\pm$ 0,7	1,8 $\pm$ 0,6	0,004
Сыр	2,5 $\pm$ 0,8	2,8 $\pm$ 0,9	0,048
Мясо и рыба	2,8 $\pm$ 0,8	3,2 $\pm$ 0,7	0,002
Картофель	2,8 $\pm$ 0,8	2,4 $\pm$ 0,9	0,02
Овощи, зелень, бобовые	2,8 $\pm$ 0,8	3,3 $\pm$ 0,7	< 0,001
	БК < 12 (n=237)	БК $\geq$ 12 баллов (n=60)	
Диабетические продукты	1,8 $\pm$ 0,9	2,3 $\pm$ 0,9	0,002
Супы вегетарианские	2,2 $\pm$ 0,9	2,6 $\pm$ 1,0	0,004
Творог	2,5 $\pm$ 0,8	2,9 $\pm$ 0,8	0,006
Молочные продукты	2,6 $\pm$ 0,7	2,9 $\pm$ 0,6	0,019
Овощи, зелень, бобовые	2,9 $\pm$ 0,8	3,1 $\pm$ 0,7	0,024

\*Для сравнения между группами обученных и необученных, проводящих и не проводящих самоконтроль и имеющих балл комплаентности (БК) < 12 и  $\geq$  12 баллов (тест Манна – Уитни)

по этим данным не представляется возможным: более частое потребление сладостей может быть просто маркером более низкой комплаентности – больные с БК < 12 (низкая комплаентность) значимо чаще употребляют сладости, чем больные с баллом ПСД  $\geq$  12 (высокая комплаентность) (2,4  $\pm$  1,1 и 2,0  $\pm$  1,1;  $p=0,01$ ). В свою очередь, более низкая общая комплаентность к терапии как раз и служит одним из факторов риска диабетического кетоацидоза.

Еще один важный аспект стиля питания – употребление алкоголя. Его регулярно пьют

28,6% опрошенных (следует учесть, что  $\frac{4}{5}$  нашей выборки составляли женщины). Среднее количество в неделю (в пересчете на чистый этанол, для людей, употребляющих алкоголь) равнялось 72 г (медиана 30, 1–500), что превышало допустимое количество более чем в 4 раза [9]. Мужчины чаще потребляли алкоголь (64,4%), чем женщины (20,4%,  $p < 0,0001$ ), причем у мужчин потребление алкоголя не зависело от возраста. В то же время в общей выборке количество потребляемого алкоголя значимо уменьшалось с возрастом ( $r$  Спирмена  $-0,32$ ;  $p < 0,0001$ ), но не за счет возраста как такового, а за счет снижения соотношения «мужчины:женщины» в старших возрастных группах. Показатели углеводного и липидного обмена, число гипогликемий (в том числе тяжелых) не зависели от приема алкоголя. Употребление алкоголя не коррелировало с уровнем дохода, но зависело от уровня образования: наибольший процент употребляющих алкоголь отмечался среди лиц со средним специальным (35,4%) и высшим (35%) образованием, в то время как среди пациентов с начальным и неполным средним образованием употребляли алкоголь 13%, со средним – 25% ( $p=0,01$ ). Эта картина подтвердилась после того, как каждой ступени образования был присвоен балл в последовательности от 0 (начальное) до 6 (аспирантура или ученая степень): у употребляющих алкоголь больший средний уровень образования был выше (4,1  $\pm$  0,9), чем у не употребляющих (3,6  $\pm$  1,2;  $p=0,003$ ). Кроме того, употребляющие алкоголь пациенты имели в среднем более высокий социальный статус (11,3  $\pm$  3,3 балла), чем не употребляющие (9,6  $\pm$  2,8 балла,  $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

Данное исследование представляет собой первую попытку подробно охарактеризовать соблюдение диетических рекомендаций больными СД2. К положительным сторонам работы относятся достаточно большой размер выборки и, благодаря использованию минимального числа критериев исключения, попадание в нее пациентов с очень разнообразными клиническими, лабораторными и социальными характеристиками. По половому составу выборка смещена в сторону женщин; такое же соотношение мужчин и женщин мы получили ранее в ходе другого исследования, в которое также набирали пациентов последовательно практически с теми же критериями включения и исключения [26]. Преобладание женщин можно объяснить двумя факторами: большей продолжительностью жизни женщин в России и более высокой обращаемостью женщин за медицинской



помощью (набор пациентов проводился в лечебных учреждениях). Таким образом, эту выборку можно считать достаточно репрезентативной для того контингента больных СД2, который знает о своем заболевании и обращается с ним к врачу.

Исследование носило одномоментный и описательный характер; оно не предусматривало никаких медицинских вмешательств, которые отличались бы от обычного повседневного ведения пациентов в поликлинике и стационаре. В связи с этим при анализе выявленных закономерностей и различий можно говорить только об ассоциациях, но не о причинно-следственных связях.

Полученные данные подтверждают, что необходимость соблюдения диеты – наиболее обязательный для больных СД2 компонент терапии, опережающий по этому показателю даже инъекции инсулина. Подавляющее большинство больных получают от врачей рекомендации по питанию и согласны с тем, что соблюдение диеты необходимо, при этом мнение пациентов о компонентах питания практически совпадает с услышанным от врачей. Именно врачебные рекомендации, по мнению пациентов, сильнее всего влияют на выбор ими продуктов, в то время как свои вкусы и привычки больные ставят на второе место, самочувствие – на третье и лишь на четвертое – стоимость продуктов. Гораздо меньшее значение имели рекомендации врача по питанию, связанные с другими заболеваниями, наличие продуктов в продаже и мнение других людей о том, как надо питаться при СД2. Соображения, касающиеся состояния здоровья, более важны при выборе продуктов для пациентов с меньшей продолжительностью СД2 и более высоким уровнем доходов.

По мнению диетологов, изучение фактического питания играет важную роль для оценки общего состояния здоровья человека [27]. Подробное изучение фактического питания больных СД2 проведено нами впервые в отечественной практике. Как показывают полученные данные, структура питания отражает ряд полезных для здоровья изменений в рационе пациентов, например, сокращение доли быстро- и медленноусвояемых углеводов (кроме картофеля) и увеличение потребления неусвояемых углеводов (овощи и зелень). Однако многие особенности структуры питания пациентов нецелесообразны для СД2 и не соответствуют современным диетическим рекомендациям. Так, наряду с резким уменьшением потребления сладостей отмечается увеличение доли белковых продуктов с достаточно высоким содержанием жира (мясо,

птица, рыба и молочные продукты); по-видимому, пациенты считают жиры более приемлемыми, чем легкоусвояемые углеводы. Дополнительным примером выявленных неверных подходов к питанию может быть высокое потребление растительных жиров (они наряду с безалкогольными напитками имели самый высокий балл частоты потребления) и жирных молочных продуктов. Пациенты также считают «особо вредными» при СД и мало потребляют яйца и макаронные изделия, полагают необходимым использовать диабетические продукты и отказаться от жареной и острой пищи. Если исходить из того, что стиль питания больных СД2 в первую очередь отражает информацию, полученную от врачей, приходится признать: пациенты получают рекомендации, которые далеко не во всем совпадают с теми, что приняты в настоящее время в соответствии с принципами доказательной медицины или экспертного соглашения [1, 9]. Это предположение опирается и на результаты одной из наших предыдущих работ, где врачи дали лишь 61,6% правильных ответов на вопросы по диетотерапии СД [28]. Таким образом, сформированный врачами уровень знания больных СД2 о принципах правильного питания при этом заболевании недостаточен. Представляется крайне важным учесть: доказано, что высокий уровень знаний пациентов может улучшить отдаленные исходы лечения СД, но это знание должно основываться на доказательных данных, быть значимым для больного и помогать ему активно участвовать в контроле и лечении заболевания [29].

Среди выявленных нами особенностей фактического питания больных СД2 можно указать также на следующие. Лишь чуть больше половины пациентов в определенной степени придерживаются плана питания, то есть стараются есть определенное количество пищи в определенное время. Доля таких больных значимо увеличивается с возрастом и длительностью СД, а также по мере усложнения ССТ; возможно, это отчасти объясняется параллельным увеличением доли обученных пациентов. Удалось также выявить отличительные особенности питания больных СД2 в зависимости от пола, возраста, длительности СД, вида ССТ, уровня образования, семейного положения. Так, мужчины предпочитают высококалорийное питание, содержащее большое количество жира и животного белка, а женщины отдают предпочтение менее калорийным продуктам с большим содержанием растительного белка или углеводов, питаются регулярнее, чем мужчины, и потребляют меньше сладостей.



Таким образом, с точки зрения соответствия рекомендациям по питанию при СД2 женщины в целом имеют более «здоровый» тип питания, чем мужчины. Аналогично, более рациональной структурой питания характеризуются пациенты старшего возраста или более длительно страдающие СД. Инсулиноterapia сопровождается тенденцией к более калорийному питанию, увеличению потребления углеводов и диетических продуктов (первое и последнее из перечисленного не требуется). В питании одиноких больных отмечается уменьшение доли жиров и увеличение доли медленноусвояемых углеводов, что может отражать меньший уровень доходов одиноких пациентов, но одновременно характеризует и более здоровый стиль питания. Следует отметить, что даже простые данные самоотчета пациентов, полученные в нашем исследовании поперечного типа, подтверждают, что люди с ожирением потребляют много высококалорийных продуктов, содержащих жиры и легкоусвояемые углеводы, и мало продуктов с умеренной калорийностью, содержащих преимущественно медленноусвояемые углеводы.

Наиболее выраженное влияние на структуру питания оказывало прохождение обучения по СД и проведение самоконтроля. Некоторые пациенты в процессе прохождения обучения или других форм общения с врачом стараются «изменить к лучшему» стиль питания и другие аспекты ПСД. Хотя среди выявленных изменений присутствуют целесообразные и частично целесообразные с диетологической точки зрения, гораздо больше среди них нецелесообразных. С учетом того, что, как отмечалось, на выбор пищи пациентом влияют в первую очередь врачебные рекомендации, характер изменения структуры питания после обучения косвенно иллюстрирует и характер полученных (не всегда верных) врачебных рекомендаций.

В отличие от М.С. Романенко и соавт. [30], которые показали связь фактического питания и метаболических факторов риска при ожирении, мы обнаружили, что соблюдение большинства диетических рекомендаций не коррелирует с уровнем HbA1c, показателями липидного обмена, а также острыми и хроническими осложнениями СД. Даже потребление сладостей, несмотря на то что оно было более характерно для больных с низкой комплаентностью и более продолжительным СД, не было ассоциировано с показателями компенсации углеводного и жирового обмена и наличием осложнений СД. Эти результаты полностью совпадают с полученными нами ранее

данными о том, что лучшее соблюдение принципов рационального питания не ассоциировано с лучшими клинико-лабораторными показателями эффективности лечения СД2, такими как показатели углеводного и липидного обмена, острые и хронические осложнения СД, госпитализация по СД и общее число дней временной нетрудоспособности за последний год [18].

Как ни парадоксально, потребление алкоголя растет с увеличением уровня образования. Однако эти данные кажутся неожиданными лишь на первый взгляд: они перекликаются с результатами проведенного нами исследования употребления алкоголя среди больных СД1, в котором употребление алкоголя выше допустимого количества было более характерно для людей с высоким интеллектом [31]. Эти данные хорошо иллюстрируют, насколько обманчивыми могут быть так называемые бытовые представления о распространенности злоупотребления алкоголем среди разных категорий пациентов, а также необходимость тщательного сбора алкогольного анамнеза даже у тех больных, которые с точки зрения «здравого смысла» не относятся к группе риска.

## Выводы

1. Диетотерапия – самый трудный с субъективной точки зрения компонент лечения для больных СД2.
2. Структура фактического питания больных СД2, в том числе прошедших обучение, во многом не соответствует современным принципам рационального питания и определяется в первую очередь не всегда адекватными рекомендациями врача и лишь во вторую – вкусами и привычками пациента.
3. Структура питания больных СД2 различается в зависимости от пола и возраста, массы тела, вида ССТ, длительности СД, уровня образования, семейного положения. Наиболее «нездоровый» стиль питания имеют мужчины, больные относительно младшего возраста, недавно болеющие СД, пациенты с ожирением, люди с более низким уровнем образования.
4. Применение опросника структуры и регулярности питания позволяет оценить стиль питания конкретного пациента и на его основе выработать корректирующие меры и индивидуальные диетические рекомендации в соответствии не только с видом ССТ, но и с пищевыми привычками, а также освободить пациента от соблюдения ненужных ограничений и предписаний, непосредственно не влияющих на течение СД. ©

### Конфликт интересов

Автор статьи заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



## Литература

- American Diabetes Association. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S38–50. doi: 10.2337/dc18-S004.
- Vetter ML, Amaro A, Volger S. Nutritional management of type 2 diabetes mellitus and obesity and pharmacologic therapies to facilitate weight loss. *Postgrad Med*. 2014;126(1):139–52. doi: 10.3810/pgm.2014.01.2734.
- Osonoi Y, Mita T, Osonoi T, Saito M, Tamasawa A, Nakayama S, Someya Y, Ishida H, Kanazawa A, Gosho M, Fujitani Y, Watada H. Relationship between dietary patterns and risk factors for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Nutr J*. 2016;15:5A. doi: 10.1186/s12937-016-0132-6.
- Mathe N, Pisa PT, Johnson J, Johnson ST. Dietary Patterns in Adults with Type 2 Diabetes Predict Cardiometabolic Risk Factors. *Can J Diabetes*. 2016;40(4):296–303. doi: 10.1016/j.jcjd.2015.11.006.
- Enomoto M, Yoshii H, Mita T, Sanke H, Yokota A, Yamashiro K, Inagaki N, Gosho M, Ohmura C, Kudo K, Watada H, Onuma T. Relationship between dietary pattern and cognitive function in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res*. 2015;43(4):506–17. doi: 10.1177/0300060515581672.
- Dipnall JF, Pasco JA, Meyer D, Berk M, Williams LJ, Dodd S, Jacka FN. The association between dietary patterns, diabetes and depression. *J Affect Disord*. 2015;174:215–24. doi: 10.1016/j.jad.2014.11.030.
- Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, Yancy WS Jr. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care*. 2012;35(2):434–45. doi: 10.2337/dc11-2216.
- Franz MJ, Boucher JL, Evert AB. Evidence-based diabetes nutrition therapy recommendations are effective: the key is individualization. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7:65–72. doi: 10.2147/DMSO.S45140.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Викулова ОК, Галстян ГР, Кураева ТЛ, Петеркова ВА, Смирнова ОМ, Старостина ЕГ, Суркова ЕВ, Сухарева ОЮ, Токмакова АЮ, Шамхалова МШ, Ярек-Мартынова ИР, Бешлиева ДД, Бондаренко ОН, Волеводз НН, Григорян ОР, Есяян РМ, Ибрагимова ЛИ, Калашников ВЮ, Липатов ДВ, Шестакова ЕА. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом/под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Вып. 8. Сахарный диабет. 2017;20(Спецвыпуск 1):1–121. doi: 10.14341/DM2017158.
- Ahola AJ, Groop PH. Barriers to self-management of diabetes. *Diabet Med*. 2013;30(4):413–20. doi: 10.1111/dme.12105.
- Ponzo V, Rosato R, Tarsia E, Goitre I, De Michieli F, Fadda M, Monge T, Pezzana A, Broglio F, Bo S. Self-reported adherence to diet and preferences towards type of meal plan in patient with type 2 diabetes mellitus. A cross-sectional study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(7):642–50. doi: 10.1016/j.numecd.2017.05.007.
- Scott P, Rajan L. Eating habits and reactions to dietary advice among two generations of Caribbean people: a South London study, part 1. *Practical Diabetes*. 2000;17(6):183–6. doi: 10.1002/1528-252X(200009)17:6<183::AID-PDI86>3.0.
- Larkin AT, Hoffman C, Stevens A, Douglas A, Bloomgarden Z. Determinants of adherence to diabetes treatment. *J Diabetes*. 2015;7(6):864–71. doi: 10.1111/1753-0407.12264.
- Albargawi M, Snethen J, Al Gannass A, Kelber S. Relationship between person's health beliefs and diabetes self-care management regimen. *J Vasc Nurs*. 2017;35(4):187–92. doi: 10.1016/j.jvn.2017.07.002.
- Калашникова МФ, Бондарева ИБ, Лиходей НВ. Приверженность лечению при сахарном диабете 2-го типа: определение понятия, современные методы оценки пациентами проводимого лечения. *Лечащий врач*. 2015;(3):27–33.
- Jaworski M, Panczyk M, Cedro M, Kucharska A. Adherence to dietary recommendations in diabetes mellitus: disease acceptance as a potential mediator. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:163–74. doi: 10.2147/PPA.S147233.
- Breen C, Ryan M, Gibney MJ, O'Shea D. Diabetes-related nutrition knowledge and dietary intake among adults with type 2 diabetes. *Br J Nutr*. 2015;114(3):439–47. doi: 10.1017/S0007114515002068.
- Старостина ЕГ, Шаврикова ЕП. Разработка опросника «Соблюдение принципов рационального питания» для больных сахарным диабетом 2-го типа и оценка возможности его применения. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(4):422–9. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-422-429.
- Батурин АК. Разработка системы оценки и характеристика структуры питания и пищевого статуса населения России: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998. 47 с.
- Мартинчик АН, Батурин АК, Баева ВС, Пятницкая ИН, Пескова ЕВ, Феоктистова АИ, Азизбеян ГА, Бормачева ЕА. Разработка метода исследования фактического питания по анализу частоты потребления пищевых продуктов: создание вопросника и общая оценка достоверности метода. *Вопросы питания*. 1998;(3):8–13.
- Мартинчик АН, Батурин АК, Баева ВС, Пескова ЕВ. Изучение фактического питания с помощью анализа частоты потребления пищи: создание вопросника и оценка достоверности метода. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 1998;(5):14.
- Батурин АК, Мартинчик АН, Сафронова АМ. Региональные особенности питания населения России. *Вопросы диетологии*. 2011;1(2):17–22.
- Батурин АК, Погожева АВ, Кешабянц ЭЭ, Старовойтов МЛ, Кобелькова ИВ, Камбаров АО. Изучение питания, антропометрических показателей и состава тела у коренного и пришлого населения Российской Арктики. *Вопросы питания*. 2017;86(5):11–6.
- Кобелькова ИВ, Батурин АК. Анализ взаимосвязи образа жизни, рациона питания и антропометрических данных с состоянием здоровья лиц, работающих в условиях особо вредного производства. *Вопросы питания*. 2013;82(1):74–8.
- Lichtman SW, Pisarska K, Berman ER, Pestone M, Dowling H, Offenbacher E, Weisel H, Heshka S, Matthews DE, Heymsfield SB. Discrepancy between self-reported and actual caloric intake and exercise in obese subjects. *N Engl J Med*. 1992;327(27):1893–8. doi: 10.1056/NEJM199212313272701.
- Старостина ЕГ, Мошняга ЕН, Володина МН, Малахова ТС. Эпидемиология наиболее частых психических расстройств у больных сахарным диабетом. *Альманах клинической медицины*. 2014;32:17–23. doi: 10.18786/2072-0505-2014-32-17-23.
- Блохина ЛВ, Кондакова НМ, Погожева АВ, Батурин АК. Изучение фактического питания – важное звено в многоуровневой системе диагностики нарушений пищевого статуса у пациентов с ожирением. *Вопросы питания*. 2009;78(5):35–40.
- Старостина ЕГ, Мошняга ЕН. Уровень знаний эндокринологов и терапевтов о сахарном диабете и его динамике с 2000 по 2005 гг. В: *Высокие медицинские технологии в эндокринологии. Материалы V Всероссийского съезда эндокринологов*. М.; 2006. с. 752.
- Mühlhauser I, Lenz M. Does patient knowledge improve treatment outcome? *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2008;102(4):223–30. German.
- Романенко МС, Гавалко ЮВ, Синеок ЛЛ, Сапожников ИВ, Леськив РИ. Связь фактического питания и метаболических факторов риска: возрастные и гендерные особенности. *Современная гастроэнтерология*. 2016;91(5):49–60.
- Малахова ТС, Старостина ЕГ, Чих ИД, Бобров АЕ. Клинические особенности больных сахарным диабетом 1 типа, употребляющих алкоголь в допустимых и в чрезмерных количествах. В: *Сборник тезисов VII Всероссийского диетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий»*, 24–28 февраля 2015 г. М.: УП Принт; 2015. с. 294.



## References

1. American Diabetes Association. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S38–50. doi: 10.2337/dc18-S004.
2. Vetter ML, Amaro A, Volger S. Nutritional management of type 2 diabetes mellitus and obesity and pharmacologic therapies to facilitate weight loss. *Postgrad Med*. 2014;126(1):139–52. doi: 10.3810/pgm.2014.01.2734.
3. Osonoi Y, Mita T, Osonoi T, Saito M, Tamasa-wa A, Nakayama S, Someya Y, Ishida H, Kanaza-wa A, Goshō M, Fujitani Y, Watada H. Relationship between dietary patterns and risk factors for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Nutr J*. 2016;15:15. doi: 10.1186/s12937-016-0132-6.
4. Mathe N, Pisa PT, Johnson J, Johnson ST. Dietary Patterns in Adults with Type 2 Diabetes Predict Cardiometabolic Risk Factors. *Can J Diabetes*. 2016;40(4):296–303. doi: 10.1016/j.cjcd.2015.11.006.
5. Enomoto M, Yoshii H, Mita T, Sanke H, Yokota A, Yamashiro K, Inagaki N, Goshō M, Ohmura C, Kudo K, Watada H, Onuma T. Relationship between dietary pattern and cognitive function in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res*. 2015;43(4):506–17. doi: 10.1177/0300060515581672.
6. Dipnall JF, Pasco JA, Meyer D, Berk M, Williams LJ, Dodd S, Jacka FN. The association between dietary patterns, diabetes and depression. *J Affect Disord*. 2015;174:215–24. doi: 10.1016/j.jad.2014.11.030.
7. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, Yancy WS Jr. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care*. 2012;35(2):434–45. doi: 10.2337/dc11-2216.
8. Franz MJ, Boucher JL, Evert AB. Evidence-based diabetes nutrition therapy recommendations are effective: the key is individualization. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7:65–72. doi: 10.2147/DMSO.S45140.
9. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL, Peterkova VA, Smirnova OM, Starostina EG, Surkova EV, Sukhareva OY, Tokmakova Alla Y, Shamkhalova MS, Jarek-Martynova IR, Beshlieva DD, Bondarenko ON, Volevodz NN, Grigoryan OR, Esayan RM, Ibragimova LI, Kalashnikov VY, Lipatov DV, Shestakova EA. Standards of specialized diabetes care/Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, editors. 8<sup>th</sup> ed. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(15):1–121. Russian. doi: 10.14341/DM2017158.
10. Ahola AJ, Groop PH. Barriers to self-management of diabetes. *Diabet Med*. 2013;30(4):413–20. doi: 10.1111/dme.12105.
11. Ponzio V, Rosato R, Tarsia E, Goitre I, De Michieli F, Fadda M, Monge T, Pezzana A, Broglio F, Bo S. Self-reported adherence to diet and preferences towards type of meal plan in patient with type 2 diabetes mellitus. A cross-sectional study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(7):642–50. doi: 10.1016/j.numecd.2017.05.007.
12. Scott P, Rajan L. Eating habits and reactions to dietary advice among two generations of Caribbean people: a South London study, part 1. *Practical Diabetes*. 2000;17(6):183–6. doi: 10.1002/1528-252X(200009)17:6<183::AID-PDI86>3.0.
13. Larkin AT, Hoffman C, Stevens A, Douglas A, Bloomgarden Z. Determinants of adherence to diabetes treatment. *J Diabetes*. 2015;7(6):864–71. doi: 10.1111/1753-0407.12264.
14. Albargawi M, Snethen J, Al Gannass A, Kelber S. Relationship between person's health beliefs and diabetes self-care management regimen. *J Vasc Nurs*. 2017;35(4):187–92. doi: 10.1016/j.jvn.2017.07.002.
15. Kalashnikova MF, Bondareva IB, Likhodey NV. Commitment to the treatment in 2<sup>nd</sup> type diabetes mellitus: definition of the notion, modern methods of the treatment assessment by the patients. *Lechashchiy vrach*. 2015;(3):27–33. Russian.
16. Jaworski M, Panczyk M, Cedro M, Kucharska A. Adherence to dietary recommendations in diabetes mellitus: disease acceptance as a potential mediator. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:163–74. doi: 10.2147/PPA.S147233.
17. Breen C, Ryan M, Gibney MJ, O'Shea D. Diabetes-related nutrition knowledge and dietary intake among adults with type 2 diabetes. *Br J Nutr*. 2015;114(3):439–47. doi: 10.1017/S0007114515002068.
18. Starostina EG, Shavrikova EP. Development of the questionnaire on compliance to medical nutrition therapy for type 2 diabetic patients and assessment of its potential use. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(4):422–9. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-422-429. Russian.
19. Baturin AK. Development of an evaluation system and characterization of the nutrition structure and nutritive status of the Russian population: thesis of the dissertation for the degree of the Doctor of Medical Sciences. Moscow; 1998. 47 p.
20. Martinchik AN, Baturin AK, Baeva VS, Pyatnitskaya IN, Peskova EV, Feoktistova AI, Azizbekyan GA, Bormacheva EA. Development of a method to study actual nutrition by an assessment of the frequencies of the intake of foods: elaboration of the questionnaire and general validation of the method. *Problems of Nutrition*. 1998;(3):8–13. Russian.
21. Martinchik AN, Baturin AK, Baeva VS, Peskova EV. Evaluation of the actual nutrition by the analysis of the frequencies of the food intake: elaboration of the questionnaire and general validation of the method. *Profilaktika zabollevaniy i ukreplenie zdorov'ya*. 1998;(5):14. Russian.
22. Baturin AK, Martinchik AN, Safronova AM. Regional nutritional specifics of the population of Russia. *Nutrition*. 2011;1(2):17–22. Russian.
23. Baturin AK, Pogozheva AV, Keshabyants EE, Starovoytov ML, Kobelkova IV, Kambarov AO. The study of nutrition, anthropometric testes and body composition among native and alien population of Russian Arctic. *Problems of Nutrition*. 2017;86(5):11–6. Russian.
24. Kobelkova IV, Baturin AK. Analysis of interrelation between lifestyle, diet and anthropometrical characteristics and health of persons, working in the conditions of especially harmful production. *Problems of Nutrition*. 2013;82(1):74–8. Russian.
25. Lichtman SW, Pisarska K, Berman ER, Pestone M, Dowling H, Offenbacher E, Weisel H, Heshka S, Matthews DE, Heymsfield SB. Discrepancy between self-reported and actual caloric intake and exercise in obese subjects. *N Engl J Med*. 1992;327(27):1893–8. doi: 10.1056/NEJM199212313272701.
26. Starostina EG, Moshnyaga EN, Volodina MN, Malakhova TS. Epidemiology of the most common mental disorders in patients with diabetes mellitus. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014;32:17–23. doi: 10.18786/2072-0505-2014-32-17-23.
27. Blokhina LV, Kondakova NM, Pogozheva AV, Baturin AK. Multilevel study of actual nutrition in the complex analysis of nutritial status of patients with obesity. *Problems of Nutrition*. 2009;78(5):35–40. Russian.
28. Starostina EG, Moshnyaga EN. The level of knowledge on diabetes mellitus among endocrinologists and internists and its changes from 2000 to 2005. In: High medical technologies in endocrinology. Abstracts of the V Russian Congress of Endocrinologists. Moscow; 2006. p. 752.
29. Mühlhauser I, Lenz M. Does patient knowledge improve treatment outcome? *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2008;102(4):223–30. German.
30. Romanenko MS, Havalko YuV, Synieok LL, Sapozhnikov IV, Leskiv RI. The relationship between nutrition and metabolic risk factors: age and gender peculiarities. *Modern Gastroenterology*. 2016;91(5):49–60. Russian.
31. Malakhova TS, Starostina EG, Chikh ID, Bobrov AE. Clinical particulars of patients with type 1 diabetes mellitus consuming alcohol in allowed and excessive amounts. In: Collection of abstracts of the VII Russian Congress on Diabetology "Diabetes mellitus in the XXI century: time to consolidate the efforts", February 24–28, 2015. Moscow: UP Print; 2015. p. 294.



# Nutritional structure and associated factors in type 2 diabetic patients

E.G. Starostina<sup>1</sup>

**Background:** The actual structure of nutrition and associated factors in the Russian type 2 diabetic patients have not been systematically evaluated. **Aim:** To assess type 2 patients' perceptions of the diet recommendations given by their doctors, how do they deflect in the actual nutrition structure depending on demographic, medical and social factors. **Materials and methods:** 297 out- and in-patients with type 2 diabetes mellitus were consecutively recruited into this cross-sectional study (mean age  $\pm$  standart deviation,  $61.0 \pm 10.1$  years, with duration of diabetes from 1 to 35 years). 21% of the patients were treated with the diet only, 53%, with oral hypoglycemic agents (OHA), 26%, with insulin or insulin+OHA. In addition to their comprehensive clinical and laboratory assessment, the patients filled in the following questionnaires: 1) to assess their obstacles and barriers with diabetes treatment; 2) to assess the diet recommendations and factors that might influence their choice of foods; 3) to assess the nutritional structure. The data is given as mean  $\pm$  standart deviation. **Results:** Diet was chosen as the most challenging aspect of diabetes treatment by 53% of patients, whereas insulin therapy was found to be most challenging by 12% of them, blood glucose self-monitoring by 10% and OHA treatment by 4%. The patient's diet is influenced most of all by recommendations given by their doctors (66%), with tastes and nutritional habits of the patients ranking second (48%), their well-being ranking 3<sup>rd</sup> (43%), and food costs ranking 4<sup>th</sup> (40%) with a small difference with the 3<sup>rd</sup>. The analysis of patients' understanding of the diet components and evaluation of their actual nutritional structure showed their non-concordance with current evidenced-based approaches to medical nutrition. The patient's nutrition is dominated by exclusion of fast-absorbable carbohydrates and total carbohydrate restriction, as well as by an excessive intake of vegetable oils and unfounded restraint from fried and spicy foods. Total daily caloric intake was reduced only by 37% of the patients. The

patients undervalue the necessity of increased fiber intake. The group of very highly consumed foods ( $\geq 75\%$  of the patients) included vegetable oils (84.0%), soft drinks (82.9%) and dairy products (78.9%). The group of highly consumed foods (50–74% of the patients) included soups (72.6%), meat, fish and poultry (70.5%), grains and cereals (total, 69.9%), vegetables, greenery and beans (68.9%), potatoes (58.9%), and fruits and berries (52.2%). The group of moderately consumed foods (25–49% of the patients) included bread and bakery products (44.5%) and eggs (27.9%), whereas the least consumed ( $< 25\%$  of the patients) were “diabetic foods” (19.4%), pasta (17.1%), fat sauces and cream (21.4%), butter and lard (15.7%), nuts (14.5%), oils preserves and smoked foods (5.7%), and sweets (4.7%). The most unhealthy diet was typical for male patients, those of relatively young age, with short diabetes duration, with obesity and with lower educational level. **Conclusion:** Diet is seen by type 2 diabetic patients as the most burdening treatment element. Nutritional structure of type 2 diabetic patients, including those who have participated in the patient education programs, in many ways is not consistent with the current principles of rational medical nutrition and is determined first of all by recommendations of their doctors that are not always optimal. The use of the questionnaire to assess nutritional structure and regularity allows to evaluate the diet style of a given patient and, based on it, to elaborate corrective measures and individual dietetic recommendations.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, diet, nutrition, structure

**For citation:** Starostina EG. Nutritional structure and associated factors in type 2 diabetic patients. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(3):240–53. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-240-253.

Received 22 February 2018; accepted 2 April 2018

**Elena G. Starostina** – 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.starostina59@yandex.ru

## Conflicts of Interest

The author declares that she has no conflict of interest.

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





Оригинальная статья

# Изучение связи полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR* с дефицитом фолиевой кислоты у больных ожирением

Погожева А.В.<sup>1,2</sup> • Сорокина Е.Ю.<sup>1,2</sup> • Аристархова Т.В.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Применение молекулярно-генетических технологий позволило показать, что в развитии ожирения существенную роль играет генетический фактор. Кроме того, у людей, страдающих ожирением, обеспеченность витаминами, в частности фолиевой кислотой, в значительной степени контролируется генетически. **Цель** – изучить ассоциации полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR* с обеспеченностью фолиевой кислотой в зависимости от индекса массы тела у жителей Московского региона. **Материал и методы.** Идентификация полиморфизмов rs1801133 проведена у 326 человек (74 мужчины и 252 женщины) в возрасте от 20 до 65 лет, проживающих в Московском регионе. ДНК выделяли из крови методом сорбции на магнитные частицы, покрытые силикагелем. Процесс выделения ДНК осуществляли на автоматической станции ерMotion 5075 (“Eppendorf”, Германия). Для идентификации

полиморфизма применяли полимеразную цепную реакцию с последующим расщеплением продуктов амплификации рестриктазой *HinfI* и анализом этих продуктов методом гель-электрофореза. Использовали оборудование CFX96 Real Time System (“Bio-Rad”, США). Фолиевую кислоту определяли с использованием тест-системы ID-Vit® Folic acid (“R-Biopharm”, Германия). **Результаты.** По данным определения уровня фолиевой кислоты в крови, у 24,2% обследованных жителей Московского региона наблюдался дефицит этого витамина. Анализ результатов генотипирования не установил наличие связи полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR* с уровнем фолиевой кислоты в сыворотке крови. Однако у людей с избыточной массой тела и ожирением выявлена статистически значимая ассоциация между аллелем *T* полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR* и низким уровнем фолиевой кислоты (отношение шансов 2,5, 95% доверительный

интервал 1,09–5,74,  $p=0,03$ ). **Заключение.** Полиморфизм rs1801133 гена *MTHFR* вносит существенный вклад в развитие дефицита фолиевой кислоты у людей с избыточной массой тела и ожирением.

**Ключевые слова:** ожирение, индекс массы тела, фолиевая кислота, ген метилентетрагидрофолатредуктазы, генетический полиморфизм rs1801133

**Для цитирования:** Погожева АВ, Сорокина ЕЮ, Аристархова ТВ. Изучение связи полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR* с дефицитом фолиевой кислоты у больных ожирением. Альманах клинической медицины. 2018;46(3):254–7. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-254-257.

Поступила 29.01.2018;  
принята к публикации 28.02.2018

**В** настоящее время ожирение представляет собой серьезную медицинскую проблему. Применение молекулярно-генетических технологий позволило показать, что генетический фактор играет существенную роль в развитии этого заболевания. Кроме того, обеспеченность витаминами, в частности фолиевой кислотой, у людей, страдающих ожирением, в значительной степени контролируется генетически.

Ряд исследователей обнаружили связь между низким уровнем фолиевой кислоты и избыточной массой тела и ожирением. Значительная ассоциация низкого уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови с увеличением индекса массы тела (ИМТ) выявлена у женщин европейского происхождения детородного возраста, при этом увеличение ИМТ на 10 кг/м<sup>2</sup> было сопряжено со снижением уровня фолиевой кислоты на 16,6% ( $p < 0,001$ ). Это может иметь важное значение для здоровья, так как

в случае установления причинно-следственной связи добавление фолата в рацион могло бы внести свой вклад в лечение этого заболевания [1].

Вместе с тем в других работах, выполненных в европейских странах, не выявлено ассоциации между обеспеченностью фолиевой кислотой и ожирением [2, 3].

Низкий уровень фолиевой кислоты может быть обусловлен генетическим полиморфизмом rs1801133 гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), в котором цитозин (С) в позиции 677 замещен тимидином (Т), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина (позиция 223) в сайте связывания фолата [4, 5].

Ген *MTHFR*, кодирующий синтез фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, локализован на хромосоме 1р36.3. Этот фермент играет ключевую роль в метаболизме фолиевой



кислоты, катализируя восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, который представляет собой активную форму фолиевой кислоты, необходимую для образования метионина из гомоцистеина и далее – S-аденозилметионина, играющего ключевую роль в процессе метилирования ДНК [5].

Результаты популяционных исследований показали, что полиморфизм rs1801133 гена *MTHFR* ассоциирован с увеличением риска формирования дефекта нервной трубки у плода, развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа и остеопороза [6–9]. Частота встречаемости аллеля *T* в европейских популяциях составляет 30–33% [6, 10].

Целью настоящего исследования стало изучение ассоциации полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR* с дефицитом фолиевой кислоты в зависимости от ИМТ у жителей Московского региона.

## Материал и методы

В консультативно-диагностическом центре «Здоровое и спортивное питание» ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» было обследовано 326 человек, проживающих в Московском регионе, из них 74 мужчины и 252 женщины в возрасте от 20 до 65 лет. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Для расчета размера выборки в исследовании «случай – контроль» использовалась программа Epi info™ (<http://www.cdc.gov/epiinfo/>).

При изучении ассоциации полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR* с обеспеченностью фолиевой кислотой по типу «случай – контроль» все обследованные были разделены на две группы: в 1-ю вошли люди с содержанием фолиевой кислоты 4,5 нг/мл и выше («контроль»), во 2-ю – менее 4,5 нг/мл («случай»).

У всех обследованных была проведена идентификация полиморфизмов rs1801133 гена *MTHFR*. ДНК выделяли из крови стандартным методом, с использованием многокомпонентного лизирующего раствора, разрушающего комплекс ДНК с белком. Затем проводилась сорбция ДНК на магнитные частицы, покрытые силикагелем.

Для выделения ДНК использовали набор реагентов «РеалБест ДНК-экстракция 3» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия). Выделение ДНК осуществляли на автоматической станции epMotion 5075 («Eppendorf», Германия).

Для идентификации полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR* применяли полимеразную цепную реакцию участков генов с последующим расщеплением продуктов амплификации специфической

**Погожева Алла Владимировна** – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний<sup>1</sup>; профессор кафедры гигиены питания и токсикологии<sup>2</sup>  
 ✉ 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 698 53 80. E-mail: allapogozheva@yandex.ru

**Сорокина Елена Юрьевна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний<sup>1</sup>; доцент кафедры гигиены питания и токсикологии<sup>2</sup>

**Аристархова Татьяна Владимировна** – науч. сотр. лаборатории метаболомного и протеомного анализа<sup>1</sup>

рестриктазой (Hinf1) производства Promega Corporation (США) и анализом фрагментов методом гель-электрофореза в агарозных гелях с добавлением бромиды этидия (0,5 мг/мл), агарозные гели визуализировали в проходящем ультрафиолетовом свете с помощью системы документации Gel Doc («Bio-Rad», США) [6]. Для проведения амплификации использовали амплификатор CFX96 Real Time System («Bio-Rad», США).

Содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови определяли с использованием тест-системы ID-Vit® Folic acid («R-Biopharm», Германия) на иммунохемилюминесцентном автоматическом анализаторе Immulite 2000 XPi («Siemens Healthcare Diagnostics Inc», США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием системы PASW Statistics 20. Тесты на соблюдение равновесия Харди – Вайнберга и выявление ассоциаций методом Пирсона  $\chi^2$  проводили с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия) (<https://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa2.pl>).

## Результаты

По результатам определения уровня фолиевой кислоты в крови можно говорить о дефиците этого витамина у 24,2% обследованных, проживающих в Московском регионе Российской Федерации.

При анализе данных определения содержания фолиевой кислоты в сыворотке крови у обследованных (без учета величины индекса массы тела) не было выявлено связи аллеля *T* полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR* с уровнем фолиевой кислоты. Более низкая частота встречаемости аллеля *T* (29,7%) в группе пациентов с содержанием фолиевой кислоты в сыворотке крови на уровне  $\geq 4,5$  нг/мл не достигала статистической значимости по сравнению с группой, где содержание ее было меньше 4,5 нг/мл (отношение шансов (ОШ) 1,63, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,81–3,3 при  $p = 0,17$ ) (табл. 1).

При этом у людей, имеющих избыточную массу тела и ожирение (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>), выявлена статистически значимая ассоциация аллеля *T* полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR* с низким уровнем фолиевой кислоты.

Частота встречаемости аллеля *T* в группе с низким уровнем фолиевой кислоты была статистически значимо выше (на 21,1%) по сравнению с группой обследованных с высоким ее уровнем: ОШ 2,5, 95% ДИ 1,09–5,74 при  $p = 0,03$  (см. табл. 1).

Параллельное обследование людей с ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup> не выявило связи аллеля *T*

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

<sup>2</sup> ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

**Таблица 1.** Распределение генотипов и частота аллелей полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR* с расчетом отношения шансов для аллеля *T* у обследуемых Московского региона в зависимости от содержания фолиевой кислоты

Содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови	Распределение генотипов, %			Частота аллелей, %		Отношение шансов (95% доверительный интервал); аллель риска <i>T</i>
	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>C</i>	<i>T</i>	
<b>Все обследованные</b>						
4,5 нг/мл и выше	56,3	28,1	15,6	70,3	29,7	1,63 (0,81–3,3) p=0,17
менее 4,5 нг/мл	36,8	44,7	18,4	59,2	40,8	
<b>Обследованные с избыточной массой тела и ожирением, ИМТ ≥ 25 кг/м<sup>2</sup></b>						
4,5 нг/мл и выше	62,5	20,8	16,7	72,9	27,1	2,5 (1,09–5,74) p=0,03
менее 4,5 нг/мл	25,9	51,9	22,2	51,8	48,2	
<b>Обследованные с ИМТ &lt; 25 кг/м<sup>2</sup></b>						
4,5 нг/мл и выше	37,5	50	12,5	62,5	37,5	0,49 (0,12–2,03) p=0,32
менее 4,5 нг/мл	63,6	27,3	9,1	77,2	22,8	

ИМТ – индекс массы тела

**Таблица 2.** Содержание фолиевой кислоты (нг/мл) в сыворотке крови в зависимости от генотипа полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR*

Группы обследованных	Генотипы rs1801133 гена <i>MTHFR</i>			
	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>CT+TT</i>
Все обследованные	5,9 ± 0,64	4,6 ± 0,65	4,6 ± 0,58	4,6 ± 0,57
Мужчины	5,61 ± 0,84	3,40 ± 0,3*	4,7 ± 0,76	3,81 ± 0,34*
Женщины	6,46 ± 1	7,25 ± 1,7	4,29 ± 0,7	6,44 ± 1,31
Обследованные с ИМТ ≥ 25 кг/м <sup>2</sup>	6,64 ± 0,85	4,25 ± 0,8*	4,36 ± 0,61*	4,28 ± 0,56*
Обследованные с ИМТ < 25 кг/м <sup>2</sup>	5,9 ± 0,64	4,56 ± 0,65	4,60 ± 0,58	4,57 ± 0,48

ИМТ – индекс массы тела

\* Отличия от генотипа *CC* статистически значимы при p < 0,05

изучаемого полиморфизма с уровнем фолиевой кислоты в сыворотке крови: ОШ 0,49, 95% ДИ 0,12–2,03 при p = 0,32 (см. табл. 1).

Анализ данных обследования людей с избыточной массой тела и ожирением показал, что у носителей аллеля *T* полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR* (генотипы *CT*, *TT*, *CT+TT*) содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови было статистически значимо ниже, чем у носителей генотипа *CC* (табл. 2). Это подтверждает статистически значимую ассоциацию аллеля *T* этого

полиморфизма с низким уровнем фолиевой кислоты у людей с ИМТ ≥ 25 кг/м<sup>2</sup>. В группе обследованных с ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> не было обнаружено различий в содержании фолиевой кислоты в зависимости от генотипа полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR*.

## Обсуждение и заключение

В результате проведенных исследований у 24,2% обследованных, проживающих в Московском регионе Российской Федерации, выявлено снижение уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови.

Анализ результатов генотипирования не показал наличие статистически значимой связи между аллелем *T* полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR* и низким уровнем фолиевой кислоты у обследуемых Московского региона с нормальной массой тела.

В противоположность этому результаты генотипирования людей с избыточной массой тела и ожирением свидетельствуют о статистически значимой связи между аллелем *T* полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR* и низким уровнем фолиевой кислоты.

Следовательно, у людей с избыточной массой тела и ожирением носительство аллеля *T* полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR*, как в гетерозиготном, так и в гомозиготном состоянии (генотипы *TT*, *CT* и *CT+TT*), может рассматриваться в качестве фактора риска для снижения уровня фолиевой кислоты, что, в свою очередь, может привести к увеличению уровня гомоцистеина в сыворотке крови и развитию сердечно-сосудистых заболеваний [1, 4, 6].

В этой связи отметим, что в исследовании, проведенном по типу «случай – контроль» в Китае и Индии, была выявлена ассоциация аллеля *T* этого полиморфизма с высоким уровнем гомоцистеина, сахарным диабетом 2-го типа и нефропатологией, осложняющей течение данного заболевания [6–9].

Таким образом, изучаемый полиморфизм вносит свой вклад в развитие недостаточности фолиевой кислоты у больных ожирением и увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета 2-го типа у этих больных. ©

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

## Литература / References

1. Thomas-Valdés S, Tostes MDGV, Anunciação PC, da Silva BP, Sant'Ana HMP. Association between vitamin deficiency and metabolic disorders related to obesity. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017;57(15):3332–43. doi: 10.1080/10408398.2015.1117413.
2. Liu X, Zhao LJ, Liu YJ, Xiong DH, Recker RR, Deng HW. The MTHFR gene polymorphism is associated with lean body mass but not fat



body mass. *Hum Genet.* 2008;123(2):189–96. doi: 10.1007/s00439-007-0463-7.

3. Tavakkoly Bazzaz J, Shojapoor M, Nazem H, Amiri P, Fakhrzadeh H, Heshmat R, Parvizi M, Hasani Ranjbar S, Amoli MM. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in diabetes and obesity. *Mol Biol Rep.* 2010;37(1): 105–9. doi: 10.1007/s11033-009-9545-z.
4. Binia A, Contreras AV, Canizales-Quinteros S, Alonzo VA, Tejero ME, Silva-Zolezzi I. Geographical and ethnic distribution of single nucleotide polymorphisms within genes of the folate/homocysteine pathway metabolism. *Genes Nutr.* 2014;9(5):421. doi: 10.1007/s12263-014-0421-7.
5. Bailey LB, Stover PJ, McNulty H, Fenech MF, Gregory JF 3<sup>rd</sup>, Mills JL, Pfeiffer CM, Fazili Z, Zhang M, Ueland PM, Molloy AM, Caudill MA, Shane B, Berry RJ, Bailey RL, Haus-

man DB, Raghavan R, Raiten DJ. Biomarkers of Nutrition for Development – Folate Review. *J Nutr.* 2015;145(7):1636S–80S. doi: 10.3945/jn.114.206599.

6. Sun J, Xu Y, Xue J, Zhu Y, Lu H. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism associated with susceptibility to coronary heart disease in Chinese type 2 diabetic patients. *Mol Cell Endocrinol.* 2005;229(1–2):95–101. doi: 10.1016/j.mce.2004.09.003.
7. Zhu B, Wu X, Zhi X, Liu L, Zheng Q, Sun G. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and type 2 diabetes mellitus in Chinese population: a meta-analysis of 29 case-control studies. *PLoS One.* 2014;9(7):e102443. doi: 10.1371/journal.pone.0102443.
8. Movva S, Alluri RV, Venkatasubramanian S, Vedicherla B, Vattam KK, Ahuja YR, Hasan Q.

Association of methylene tetrahydrofolate reductase C677T genotype with type 2 diabetes mellitus patients with and without renal complications. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2011;15(4):257–61. doi: 10.1089/gtmb.2010.0118.

9. Raza ST, Abbas S, Siddiqi Z, Mahdi F. Association between ACE (rs4646994), FBP2 (rs1799883), MTHFR (rs1801133), FTO (rs9939609) Genes Polymorphism and Type 2 Diabetes with Dyslipidemia. *Int J Mol Cell Med.* 2017;6(2):121–30. doi: 10.22088/acadpub.BUMS.6.2.6.
10. Karic A, Terzic R, Jerkic Z, Mustedanagic-Mujanovic J. The frequency of C677T methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism in Southern East Bosnian population. *J Biomet Biostat.* 2013;4(4):1000169. doi: 10.4172/2155-6180.1000169.

## Evaluation of an association of the rs1801133 *MTHFR* gene polymorphism with folic acid deficiency in obese patients

A.V. Pogozheva<sup>1,2</sup> • E.Yu. Sorokina<sup>1,2</sup> • T.V. Aristarkhova<sup>1</sup>

**Background:** The use of molecular genetic technologies has made it possible to show that the genetic factor plays a significant role in the development of obesity. In addition, in obese people the supply with vitamins, in particular with folic acid, is largely controlled genetically. **Aim:** To study an association of the rs1801133 polymorphism of the *MTHFR* gene with folic acid deficiency in the residents of the Moscow region depending on their body mass index. **Materials and methods:** rs1801133 polymorphisms were identified in 326 subjects (74 male and 252 female) aged from 20 to 65 years, living in the Moscow region. The DNA was isolated from blood by the sorption on silica gel-coated magnetic particles. DNA was isolated with the use of the epMotion 5075 automatic station (Eppendorf, Germany). To identify the polymorphism, a polymerase chain reaction was used, followed by cleavage of the *Hinf*I restriction endonuclease products, with analysis of these products by gel electrophoresis. The equipment CFX96 Real Time System (BIO-RAD, USA) was used. Folic acid was measured by ID-Vit® Folic Acid test system (R-Biopharm, Germany). **Results:** According to the results of folic acid measurements in blood, a deficiency of this vitamin was found in 24.2% of the

studied residents of the Moscow region. Analysis of the genotyping results did not show any association of the rs1801133 *MTHFR* gene polymorphism with the serum levels of folic acid. However, in the subjects with overweight and obesity, there was a statistically significant association between the T allele of the rs1801133 of the *MTHFR* gene polymorphism and a low level of folic acid (odds ratio 2.5, 95% confidence interval 1.09–5.74,  $p=0.03$ ). **Conclusion:** The rs1801133 polymorphism of the *MTHFR* gene significantly contributes to the development of folic acid deficiency in overweight and obese individuals.

**Key words:** obesity, body mass index, folic acid, methylenetetrahydrofolate reductase gene, genetic polymorphism, rs1801133

**For citation:** Pogozheva AV, Sorokina EYu, Aristarkhova TV. Evaluation of an association of the rs1801133 *MTHFR* gene polymorphism with folic acid deficiency in obese patients. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(3):254–7. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-254-257.

Received 29 January 2018; accepted 28 February 2018

**Alla V. Pogozheva** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Epidemiology of Nutrition and Genodiagnosics of Alimentary-dependent Diseases<sup>1</sup>; Professor, Chair of Food Hygiene and Toxicology<sup>2</sup>

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

**Elena Yu. Sorokina** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Epidemiology of Nutrition and Genodiagnosics of Alimentary-dependent Diseases<sup>1</sup>; Associate Professor, Chair of Food Hygiene and Toxicology<sup>2</sup>

**Tatyana V. Aristarkhova** – Research Fellow, Laboratory of Metabolic and Proteomic Analysis<sup>1</sup>

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

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

### Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.



Оригинальная статья

# Полиморфизм гена адипонутрина (PNPLA3) у коренных жителей Республики Саха (Якутия), страдающих сахарным диабетом 2-го типа

Куртанов Х.А.<sup>1</sup> • Сыдыкова Л.А.<sup>2</sup> • Павлова Н.И.<sup>1</sup> • Филиппова Н.П.<sup>1</sup> • Додохов В.В.<sup>1</sup> • Апсолихова Г.А.<sup>1</sup> • Соловьева Н.А.<sup>1</sup> • Дьяконова А.Т.<sup>1</sup> • Неустроева Л.М.<sup>1</sup> • Варламова М.А.<sup>1</sup> • Борисова Н.В.<sup>2</sup>

**Актуальность.** Ассоциация полиморфизма rs738409 I148M с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и неалкогольной жировой болезнью печени была подтверждена в нескольких этнических и географических группах. До настоящего времени в популяциях Якутии подобные исследования не проводились. **Цель** – изучить распределение частот аллелей и выявить ассоциации полиморфного варианта гена *PNPLA3* (rs738409 C>G) с СД2 у якутов. **Материал и методы.** Для исследования использованы образцы ДНК 106 пациентов с диагнозом СД2, группой сравнения служила выборка из 72 здоровых добровольцев. Все участники исследования

по этнической принадлежности были якутами и проживали на территории Республики Саха (Якутия). Исследования полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* проводились методом полимеразной цепной реакции и полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. **Результаты.** Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта гена *PNPLA3* (rs738409) в группах больных СД2 и здоровых не выявил статистически значимых различий, в обеих группах преобладал аллель G ( $p=0,01$ ) и гомозиготный генотип GG (96%). **Заключение.** У больных СД2 обнаружена высокая частота аллеля G (74,1%) с преобладанием генотипа GG (58,5%).

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, ген адипонутрина, полиморфизм

**Для цитирования:** Куртанов ХА, Сыдыкова ЛА, Павлова НИ, Филиппова НП, Додохов ВВ, Апсолихова ГА, Соловьева НА, Дьяконова АТ, Неустроева ЛМ, Варламова МА, Борисова НВ. Полиморфизм гена адипонутрина (PNPLA3) у коренных жителей Республики Саха (Якутия), страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Альманах клинической медицины. 2018;46(3):258–63. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-258-263.

Поступила 30.01.2018;  
принята к публикации 23.03.2018

В последние годы распространенность сахарного диабета (СД) в Республике Саха (Якутия) стала сопоставимой с российскими и мировыми показателями. Так, согласно Федеральному регистру сахарного диабета за 2016 г., в Якутии проживают 21 677 больных СД, из них 20 508 – пациенты с СД 2-го типа (СД2), 1099 – СД 1-го типа и 70 человек страдают СД других типов [1].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о частом сочетании СД2 и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), характеризующейся накоплением липидов как в самих гепатоцитах, так и в межклеточном пространстве [2]. Пациенты с СД2 часто страдают ожирением, имеют инсулинорезистентность, дислипидемию и повышенную активность печеночных

ферментов. Для них свойственна тенденция к накоплению жира в печени независимо от индекса массы тела, что обуславливает более высокий риск развития тяжелой патологии печени по сравнению с пациентами, не страдающими СД [3].

По рекомендации Т.В. Мохорт (2012), в клинической практике эндокринолога при диспансерном наблюдении пациентов с СД следует учитывать высокий риск сочетания с НАЖБП [4]. Частота встречаемости НАЖБП составляет 20–30% в общей популяции и 67–75% в популяции людей, страдающих ожирением [5]. Распространенность НАЖБП среди пациентов с СД2 варьирует от 60 до 80%, а развитие такого грозного состояния, способного привести к циррозу печени, как неалкогольный стеатогепатоз, встречается в 12–40% случаев [6].



Критерием жирового перерождения печени считается накопление жира более чем в 5% печеночных клеток, молекулярный механизм такого патологического процесса заключается в гормональных и обменных нарушениях.

Недавно стали проводиться исследования, доказывающие наследственные механизмы развития НАЖБП. Найлены генетические факторы риска развития и прогрессирования НАЖБП. Доказано участие гена *PNPLA3* в формировании цирроза и первичного рака печени. Полиморфизм этого гена является предиктором прогрессирующего течения НАЖБП и основным фактором риска трансформации НАЖБП в цирроз. Молекулярно-генетические исследования показали, что ген *PNPLA3*, расположенный на длинном плече хромосомы 22q13.31, экспрессируется в мембранах гепатоцитов и отвечает за внутрипеченочный липидный обмен путем кодирования синтеза адипонутрина – белка, регулирующего активность триацилглицерол-липазы в адипоцитах [7].

Полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) показал, что SNP в гене *PNPLA3* ассоциированы с уровнем ферментов печени в плазме [8]. Наиболее значимым полиморфизмом в гене *PNPLA3* считается I148M (rs738409). Данный полиморфизм I148M заключается в замене цитозина на гуанин, что приводит к изменению аминокислоты изолейцин на метионин в позиции 148 и определяет нарушение механизмов липидного обмена в печени. По результатам ранее проведенных исследований представленный полиморфизм ассоциирован с развитием НАЖБП и фиброза у детей и подростков с ожирением [9].

Согласно базе данных Национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnological Information – NCBI), частота аллеля *G* полиморфного варианта I148M гена *PNPLA3* (rs738409) в различных популяциях колеблется от 19,6 (африканская популяция AFD\_AFR\_PANEL ss24098326) до 43,2% (азиатская популяция НарМар-JPT ss76896972) (рис. 1).

Ассоциация полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* с СД2 и НАЖБП была подтверждена в нескольких этнических и географических группах, в популяциях Якутии до настоящего времени подобных исследований не проводилось. Якуты представляют самое большое по численности коренное население Якутии, но однозначной гипотезы их происхождения до сих пор нет.



Рис. 1. Распределение аллелей полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* в различных популяциях; желтый цвет – аллель *G*, синий – аллель *C*. Информация получена из базы данных проекта «1000 геномов» (<http://www.internationalgenome.org/>)

Существует две основные гипотезы: согласно одной, якуты возникли на территории своего проживания в результате смешения различных этнических компонентов при преобладании аборигенного начала [10], по другой, якуты – народ южного происхождения. Вторая гипотеза была выдвинута учеными и путешественниками еще в XVIII веке и была подтверждена в трудах исследователей XIX века [11]. Таким образом, сложный процесс формирования якутов как этноса стал основной причиной гетерогенности генетических составляющих.

Целью нашего исследования было изучение распределения частот аллелей и поиск ассоциаций полиморфного варианта гена *PNPLA3* (rs738409 C>G) с СД2 у якутов.

## Материал и методы

Экспериментальная часть работ по генотипированию полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* была проведена в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП). Для исследования использованы образцы ДНК из коллекции биоматериала ЯНЦ КМП с применением УНУ «Геном Якутии» (рег. № USU\_507512). Выборка состояла из 106 пациентов эндокринологического отделения Республиканской больницы № 2 ГБУ «Центр экстренной медицинской помощи» с диагнозом СД2. В состав выборки вошли мужчины ( $n = 27$ ) и женщины ( $n = 79$ ) в возрасте от 24 до 83 лет, средний

**Куртанов Харитон Алексеевич** – канд. мед. наук, руководитель отдела молекулярной генетики<sup>1</sup>  
 ✉ 677027, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Петровского, 32–66, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (914) 106 00 30.  
 E-mail: hariton\_kurtanov@mail.ru

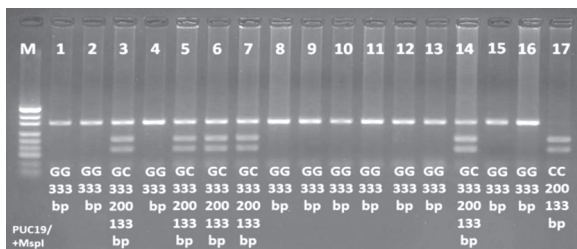
**Сыдыкова Любовь Ахмедовна** – канд. мед. наук, заведующая кафедрой пропедевтической и факультетской терапии с эндокринологией и лечебной физкультуры медицинского института<sup>2</sup>

**Павлова Надежда Ивановна** – канд. биол. наук, руководитель лаборатории наследственной патологии<sup>1</sup>

**Филиппова Наталья Павловна** – канд. биол. наук, доцент, ст. науч. сотр. лаборатории популяционной генетики<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»; 677010, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»; 677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Белинского, 58, Российская Федерация



**Рис. 2.** Электрофореграмма продукта амплификации участка гена *PNPLA3* в 4% агарозном геле; 17 – генотип *CC*; 3, 5, 6, 7, 14 – генотип *GC*; 1, 2, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16 – генотип *GG*; М – маркер PUC19/+Msp I; bp – пары оснований

возраст  $60,7 \pm 0,42$  года. Группой сравнения служила выборка из 72 здоровых добровольцев – мужчин ( $n = 24$ ) и женщин ( $n = 48$ ) в возрасте от 19 до 55 лет, средний возраст  $28,2 \pm 0,49$  года. Все участники исследования по этнической принадлежности были якутами и проживали на территории Республики Саха (Якутия). Исследование проводили с письменного согласия участников.

Критериями включения в исследование были: отсутствие поражения печени хроническими вирусными гепатитами, аутоиммунного гепатита, первичного билиарного холангита, первичного склерозирующего холангита, наследственного гемохроматоза, болезни Вильсона – Коновалова, а также отсутствие злоупотребления алкоголем ( $> 30$  г/л).

Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови проводилось стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) I148M (rs738409) определяли с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) и полиморфизма длиной рестрикционных фрагментов (ПДРФ).

Амплификация области гена, содержащего полиморфный вариант, проводилась стандартными парами праймеров (форвард-праймер: 5'-TGGGCCTGAAGTCCGAGGGT-3' и реверс-праймер: 5'-CCGACACCAGTGCCCTGCAG-3') (ООО «Биотех-Индустрия», г. Москва, Россия) для анализа полиморфизма rs738409. Состав реакционной смеси для ПЦР (общий объем реакционной смеси – 25 мкл): 13 мкл ddH<sub>2</sub>O, 2,5 мкл 10×ПЦР буфер, 2,5 мкл 25 mM MgCl<sub>2</sub>, 2,5 мкл 2,5 mM dNTP Mix, 1,5 мкл (10 пмоль/мкл) каждого олигонуклеотидного праймера, 0,3 ед. (1,5 единицы) “hotstart” Taq-полимеразы и 3 мкл ДНК. ПЦР проводили в термоциклере MJ Mini Gradient Thermal Cycler (BioRad).

Температурные условия ПЦР были следующими: 95 °С – 5 мин, затем 37 циклов при 94 °С – 30 с, 66 °С – 30 с, 72 °С – 40 с и заключительная элонгация при 72 °С – 5 мин. Затем продукты ПЦР

разрезали с помощью рестриктазы BstF5 I (ООО «СибЭнзим», г. Новосибирск, Россия) в течение 16 часов при 65 °С. Разрезанные ПЦР-продукты подвергали горизонтальному электрофорезу в 1,5% агарозных гелях, окрашенных бромистым этидием, в буфере 1×TBE при 120 В в течение 1 часа и визуализировали с использованием трансиллюминатора (Vilber Lourmat, Франция).

Детекция ПДРФ-продуктов проводилась с помощью горизонтального электрофореза в пластине 4% агарозного геля, окрашенного бромистым этидием, с использованием стандартного трис-ацетатного буфера при 120 В в течение 1 часа. Визуализацию рестрикционных продуктов проводили в UV-лучах с использованием гель-документирующей системы (Vilber Lourmat, Франция) (рис. 2).

Интерпретация результатов генотипирования была выполнена на основе различных шаблонов бэндов: *CC* генотип 200 и 133 п.н., *GC* генотип – 333, 200 и 133 п.н., *GG* генотип – 333 п.н.

Статистический анализ полученных результатов исследования был проведен с помощью программы Microsoft Office Excel 2010, Statistica 8.0. Распределение генотипов по исследованным полиморфизмам проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга с помощью точного теста Фишера. Для сравнения частот аллелей между различными группами использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность. Ожидаемую гетерозиготность рассчитывали по Нюю. Результаты считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта гена *PNPLA3* (rs738409) в группах больных СД2 и здоровых людей не выявил статистически значимых различий, в обеих группах преобладал аллель *G* ( $p = 0,01$ ) и гомозиготный генотип *GG* (по 96% в каждой группе). Популяционно-генетический анализ среди якутов по гену адипонутрина *PNPLA3* (rs738409) показал, что уровень наблюдаемой гетерозиготности ( $H_o$ ) у пациентов с СД2 составил 0,311; у здоровых людей – 0,319. Уровень ожидаемой гетерозиготности ( $H_e$ ) был 0,387 и 0,395 соответственно. Частоты генотипов полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* приведены в табл. 1.

Согласно данным проекта «1000 геномов», частота распределения аллеля *G* гена *PNPLA3*

### Додохов Владимир Владимирович

– канд. биол. наук, науч. сотр. лаборатории популяционной генетики<sup>1</sup>

### Аполихова Галина Александровна

– мл. науч. сотр. лаборатории наследственной патологии<sup>1</sup>

### Соловьева Наталья Алексеевна

– канд. мед. наук, руководитель лаборатории популяционной генетики<sup>1</sup>

### Дьяконова Александра Тимофеевна

– мл. науч. сотр. лаборатории наследственной патологии<sup>1</sup>

### Неустроева Лена Михайловна

– мл. науч. сотр. лаборатории популяционной генетики<sup>1</sup>

### Варламова Марина Алексеевна

– мл. науч. сотр. лаборатории наследственной патологии<sup>1</sup>

### Борисова Наталья Владимировна

– д-р мед. наук, профессор кафедры нормальной и патологической физиологии медицинского института<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»; 677010, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, Сергеляжское шоссе, 4, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»; 677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Белинского, 58, Российская Федерация



**Таблица 1.** Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3*

Группа	n	Н	Генотип, %			Аллель		$\chi^2$	$H_o$	$H_e$	p
			CC	GC	GG	C	G				
Больные с диагнозом СД2	106	H	10,38	31,13	58,49	0,259	0,741	4,123	0,311	0,387	0,05
		O	6,71	38,38	54,91						
Здоровые	72	H	11,11	31,94	56,94	0,271	0,729	2,632	0,319	0,395	0,105
		O	7,34	39,50	53,17						

СД2 – сахарный диабет 2-го типа, Н – наблюдаемое, О – ожидаемое,  $H_o$  – наблюдаемая гетерозиготность,  $H_e$  – ожидаемая гетерозиготность

**Таблица 2.** Сравнение частот аллеля G полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* в различных популяциях

Популяция	Частота аллеля G в популяции, %	Частота аллеля G у больных СД 2-го типа, %
Якуты*	73	74
Японцы**	43,2	48,8
Европейцы**	22,6	29,6
Афроамериканцы**	19,6	13,7

\* Собственные данные

\*\* База данных проекта «1000 геномов» (<http://www.internationalgenome.org/>)

(rs738409) в различных популяциях характеризуется неоднородностью. Нами установлено преобладание частоты аллеля G в якутской популяции как среди здоровых, так и среди больных СД2 (табл. 2).

В своих исследованиях японской популяции больных СД2 М. Уеяма и соавт. [12] и Н. Кан и соавт. [13] отмечают высокую частоту аллеля G (48–48,8%). В исследованиях среди европейской популяции больных СД2 Ж.М. Петит и соавт. установили частоту аллеля G в 29,6% [14]. По данным А.Дж. Сох и соавт., самой низкой частотой встречаемости аллеля G (13,7%) при частоте генотипа GG в 1,5% обладала популяция афроамериканцев, больных СД2 [15].

Как отмечают многие отечественные и зарубежные исследователи, больные СД2 – носители (как гетерозиготные, так и гомозиготные) аллеля G гена *PNPLA3* (rs738409) в целом более подвержены заболеваниям печени (НАЖБП, неалкогольный стеатогепатоз) с высоким риском развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [4].

Пациенты с СД2 и НАЖБП имеют более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, а также смерти, что обусловлено истощением

запасов печеночного гликогена и снижением резервных возможностей регуляции гомеостаза глюкозы, акселерацией развития сосудистых осложнений. По мнению исследователей, в патогенезе НАЖБП играет роль теория двухэтапного поражения. На первом этапе на фоне висцерального ожирения и инсулинорезистентности увеличивается липолиз, растет концентрация свободных жирных кислот в сыворотке крови из-за увеличения синтеза и угнетения их окисления в митохондриях с накоплением триглицеридов и снижением экскреции жиров клетками печени. Так возникают условия для перехода во 2-й этап – формирования жировой дистрофии печени (стеатоза). Вместе с тем жировой гепатоз любой этиологии может способствовать высокому содержанию инсулина вследствие снижения его клиренса [16].

В своих работах Ж.М. Петит и соавт. обнаружили связь полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* с повышенным содержанием жира в печени независимо от общего и висцерального ожирения и резистентности к инсулину. Авторы полагают, что адипонутрин может быть важным ключом к пониманию механизмов, связанных с различием между жировой печенью и жировой печенью без метаболических последствий, таким образом, накопление жира в печени может быть метаболически доброкачественным [14].

## Заключение

В результате исследования полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* у якутов с СД2 установлено, что распределение частот аллелей и генотипов гена *PNPLA3* (rs738409) находится в соответствии с законом Харди – Вайнберга. У больных СД2 обнаружена высокая частота аллеля G (74,1%) с преобладанием генотипа GG (58,5%).

Таким образом, частота мутантного аллеля функционального полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* у якутов выше, чем в исследованных популяциях мира. Нормально функционирующий белок гена *PNPLA3* регулирует активность триглицеридной гидролазы и ацилтрансферазы лизофосфатидной кислоты. Следовательно, можно предположить, что высокая частота мутантного аллеля G полиморфизма P148M гена *PNPLA3* у якутов с СД2 может быть одной из причин нарушения механизма липидного обмена в печени. Данная гипотеза нуждается в более тщательном изучении на более крупных выборках популяций Якутии и обосновывает необходимость дальнейшего исследования гена *PNPLA3* у якутов с СД2. ©

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



## Литература

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017;20(1):13–41. doi: 10.14341/DM8664.
2. Бирюкова ЕВ, Родионова СВ. Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени – болезни современности. Медицинский альманах. 2017;6(51):130–5.
3. Европейская ассоциация по изучению болезней печени; Европейская ассоциация по изучению диабета; Европейская ассоциация по изучению ожирения. Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. J Hepatol. 2016;64(6): 1388–402 [Электронный ресурс]. Доступно на: [http://www.easl.eu/medias/cpg/pdf\\_files/NAFLD\\_RU.pdf](http://www.easl.eu/medias/cpg/pdf_files/NAFLD_RU.pdf).
4. Мохорт ТВ. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет: аспекты патогенеза, диагностики и лечения. Медицинские новости. 2012;(4):4–10.
5. Каримов ММ, Далимова ДА, Собирова ГН, Саатов ЗЗ, Хамдамова ШЖ. Исследование ассоциации полиморфизма гена PNPLA3 с неалкогольной жировой болезнью печени в узбекской популяции. Евразийский журнал внутренней медицины. 2015;2(2):25–7.
6. Петунина НА, Тельнова МЭ. Неалкогольная жировая болезнь печени при сахарном диабете 2-го типа. Медицинский совет. 2016;(4): 92–5.
7. Dongiovanni P, Donati B, Fares R, Lombardi R, Mancina RM, Romeo S, Valenti L. PNP-LA3 I148M polymorphism and progressive liver disease. World J Gastroenterol. 2013;19(41): 6969–78. doi: 10.3748/wjg.v19.i41.6969.
8. Hotta K, Yoneda M, Hyogo H, Ochi H, Mizusawa S, Ueno T, Chayama K, Nakajima A, Nakao K, Sekine A. Association of the rs738409 polymorphism in PNPLA3 with liver damage and the development of nonalcoholic fatty liver disease. BMC Med Genet. 2010;11:172. doi: 10.1186/1471-2350-11-172.
9. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, Galmozzi E, Rametta R, Dongiovanni P, Nobili V, Mozzi E, Roviario G, Vanni E, Bugianesi E, Maggioni M, Fracanzani AL, Fargion S, Day CP. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2010;51(4):1209–17. doi: 10.1002/hep.23622.
10. Гоголев АИ. История Якутии. Якутск: Изд-во ЯГУ; 2000. 201 с.
11. Пузырев ВП, Томский МИ. Генетическое исследование населения Якутии. Якутск; 2014. 336 с.
12. Ueyama M, Nishida N, Korenaga M, Korenaga K, Kumagai E, Yanai H, Adachi H, Katsuyama H, Moriyama S, Hamasaki H, Sako A, Sugiyama M, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Masaki N, Kawaguchi T, Torimura T, Hyogo H, Aikata H, Ito K, Sumida Y, Kanazawa A, Wata-da H, Okamoto K, Honda K, Kon K, Kanto T, Mizokami M, Watanabe S. The impact of PNP-LA3 and JAZF1 on hepatocellular carcinoma in non-viral hepatitis patients with type 2 diabetes mellitus. J Gastroenterol. 2016;51(4):370–9. doi: 10.1007/s00535-015-1116-6.
13. Kan H, Hyogo H, Ochi H, Hotta K, Fukuhara T, Kobayashi T, Naeshiro N, Honda Y, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Chayama K. Influence of the rs738409 polymorphism in patatin-like phospholipase 3 on the treatment efficacy of non-alcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. Hepatol Res. 2016;46(3):E146–53. doi: 10.1111/hepr.12552.
14. Petit JM, Guieu B, Masson D, Duvillard L, Jooste V, Buffier P, Terriat B, Bouillet B, Brindisi MC, Loffroy R, Robin I, Hillon P, Cercueil JP, Verges B. Specifically PNPLA3-mediated accumulation of liver fat in obese patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(12):E430–6. doi: 10.1210/jc.2010-0814.
15. Cox AJ, Wing MR, Carr JJ, Hightower RC, Smith SC, Xu J, Wagenknecht LE, Bowden DW, Freedman BI. Association of PNPLA3 SNP rs738409 with liver density in African Americans with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab. 2011;37(5):452–5. doi: 10.1016/j.diabet.2011.05.001.
16. Шаронова ЛА, Вербовой АФ, Вербовая НИ, Пашенцева АВ. Взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2-го типа. Русский медицинский журнал. 2017;25(22):1635–40.

## References

1. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. Diabetes Mellitus. 2017;20(1):13–41. Russian. doi: 10.14341/DM8664.
2. Biryukova EV, Rodionova SV. Diabetes mellitus of the 2<sup>nd</sup> type and non-alcoholic fatty liver disease – diseases of modern times. Medical Almanac. 2017;6(51):130–5. Russian.
3. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388–402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
4. Mokhort TV. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: the aspects of pathogenesis, diagnostics and treatment. Meditsinskie Novosti. 2012;(4):4–10. Russian.
5. Karimov MM, Dalimova DA, Sobirova GN, Saatov ZZ, Khamdamova ShZh. Study on the association between the PNPLA3 gene polymorphism with non-alcoholic fatty liver disease in the Uzbek population. Evraziyskiy zhurnal vnutrenney meditsiny. 2015;2(2):25–7. Russian.
6. Petunina NA, Tel'nova ME. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. Medical Council. 2016;(4):92–5. Russian.
7. Dongiovanni P, Donati B, Fares R, Lombardi R, Mancina RM, Romeo S, Valenti L. PNP-LA3 I148M polymorphism and progressive liver disease. World J Gastroenterol. 2013;19(41): 6969–78. doi: 10.3748/wjg.v19.i41.6969.
8. Hotta K, Yoneda M, Hyogo H, Ochi H, Mizusawa S, Ueno T, Chayama K, Nakajima A, Nakao K, Sekine A. Association of the rs738409 polymorphism in PNPLA3 with liver damage and the development of nonalcoholic fatty liver disease. BMC Med Genet. 2010;11:172. doi: 10.1186/1471-2350-11-172.
9. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, Galmozzi E, Rametta R, Dongiovanni P, Nobili V, Mozzi E, Roviario G, Vanni E, Bugianesi E, Maggioni M, Fracanzani AL, Fargion S, Day CP. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2010;51(4):1209–17. doi: 10.1002/hep.23622.
10. Gogolev AI. History of Yakutia. Yakutsk: Izdatel'stvo YAGU; 2000. 201 p. Russian.
11. Puzyrev VP, Tomskiy MI. Genetic study of the population of Yakutia. Yakutsk; 2014. 336 p. Russian.
12. Ueyama M, Nishida N, Korenaga M, Korenaga K, Kumagai E, Yanai H, Adachi H, Katsuyama H, Moriyama S, Hamasaki H, Sako A, Sugiyama M, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Masaki N, Kawaguchi T, Torimura T, Hyogo H, Aikata H, Ito K, Sumida Y, Kanazawa A, Wata-da H, Okamoto K, Honda K, Kon K, Kanto T, Mizokami M, Watanabe S. The impact of PNP-LA3 and JAZF1 on hepatocellular carcinoma in non-viral hepatitis patients with type 2 diabetes mellitus. J Gastroenterol. 2016;51(4): 370–9. doi: 10.1007/s00535-015-1116-6.
13. Kan H, Hyogo H, Ochi H, Hotta K, Fukuhara T, Kobayashi T, Naeshiro N, Honda Y, Kawa-



oka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Chayama K. Influence of the rs738409 polymorphism in patatin-like phospholipase 3 on the treatment efficacy of non-alcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. *Hepato Res.* 2016;46(3):E146–53. doi: 10.1111/hepr.12552.

14. Petit JM, Guiu B, Masson D, Duvillard L, Jooste V, Buffier P, Terriat B, Brindi-

si MC, Loffroy R, Robin I, Hillon P, Cercueil JP, Verges B. Specifically PNPLA3-mediated accumulation of liver fat in obese patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):E430–6. doi: 10.1210/jc.2010-0814.

15. Cox AJ, Wing MR, Carr JJ, Hightower RC, Smith SC, Xu J, Wagenknecht LE, Bowden DW, Freedman BI. Association of PNPLA3 SNP

rs738409 with liver density in African Americans with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2011;37(5):452–5. doi: 10.1016/j.diabet.2011.05.001.

16. Sharonova LA, Verbovovoy AF, Verbovaya NI, Pashentseva AV. The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Russian Medical Journal.* 2017;25(22):1635–40. Russian.

## Polymorphism of the adiponutrin gene (*PNPLA3*) in the indigenous inhabitants of the Republic of Sakha (Yakutia) with type 2 diabetes mellitus

Kh.A. Kurtanov<sup>1</sup> • L.A. Sydykova<sup>2</sup> • N.I. Pavlova<sup>1</sup> • N.P. Filippova<sup>1</sup> • V.V. Dodokhov<sup>1</sup> • G.A. Apsolikhova<sup>1</sup> • N.A. Solov'eva<sup>1</sup> • A.T. D'yakonova<sup>1</sup> • L.M. Neustroeva<sup>1</sup> • M.A. Varlamova<sup>1</sup> • N.V. Borisova<sup>2</sup>

**Rationale:** The association of rs738409 I148M polymorphism with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and non-alcoholic fatty liver disease has been confirmed for several ethnic and territorial groups. Up to now, no such studies have been performed in the populations of Yakutia. **Aim:** To study allele frequency distribution and to identify associations of the *PNPLA3* gene polymorphism (rs738409 C>G) with T2DM in the Yakuts. **Materials and methods:** DNA samples from 106 T2DM patients were used in the study; the control group included samples from 72 healthy volunteers. All study participants were ethnic Yakuts and were living in the territory of the Republic of Sakha (Yakutia), Russian Federation. rs738409 polymorphism of the *PNPLA3* gene was studied by polymerase chain reaction and by restriction fragment length polymorphism. **Results:** There were no significant difference in the distribution of the allele frequencies and genotypes of the polymorphous

variant of the *PNPLA3* gene (rs738409) between the T2DM patients and the healthy control. Both groups showed prevailing allele G ( $p = 0.01$ ) and homozygous genotype GG (96%). **Conclusion:** High frequency of the allele G (74.1%) with predominance of GG genotype (58.5%) was found in type 2 diabetic patients.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, adiponutrin gene, polymorphism

**For citation:** Kurtanov KhA, Sydykova LA, Pavlova NI, Filippova NP, Dodokhov VV, Apsolikhova GA, Solov'eva NA, D'yakonova AT, Neustroeva LM, Varlamova MA, Borisova NV. Polymorphism of the adiponutrin gene (*PNPLA3*) in the indigenous inhabitants of the Republic of Sakha (Yakutia) with type 2 diabetes mellitus. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(3):258–63. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-258-263.

Received 30 January 2018; accepted 23 March 2018

**Khariton A. Kurtanov** – MD, PhD, Head of the Department of Molecular Genetics<sup>1</sup>  
✉ 32–66 Petrovskogo ul., Yakutsk, 677027, Republic of Sakha (Yakutia), Russian Federation.  
Tel.: +7 (914) 106 00 30.  
E-mail: hariton\_kurtanov@mail.ru

**Lyubov A. Sydykova** – MD, PhD, Head of the Chair of Propaedeutic and Faculty Therapy with Endocrinology and Physical Therapy, Medical Institut<sup>2</sup>

**Nadezhda I. Pavlova** – PhD (in Biology), Head of the Laboratory of Heritable Pathology<sup>1</sup>

**Natal'ya P. Filippova** – PhD (in Biology), Associate Professor, Senior Research Fellow, Laboratory of Population Genetics<sup>1</sup>

**Vladimir V. Dodokhov** – PhD (in Biology), Research Fellow, Laboratory of Population Genetics<sup>1</sup>

**Galina A. Apsolikhova** – Junior Research Fellow, Laboratory of Heritable Pathology<sup>1</sup>

**Natal'ya A. Solov'eva** – MD, PhD, Head of the Laboratory of Population Genetics<sup>1</sup>

**Aleksandra T. D'yakonova** – Junior Research Fellow, Laboratory of Heritable Pathology<sup>1</sup>

**Lena M. Neustroeva** – Junior Research Fellow, Laboratory of Population Genetics<sup>1</sup>

**Marina A. Varlamova** – Junior Research Fellow, Laboratory of Heritable Pathology<sup>1</sup>

**Natal'ya V. Borisova** – MD, PhD, Professor, Chair of Physiology, Medical Institut<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Yakut Science Center of Complex Medical Problems; 4 Sergelyakhskoe shosse, Yakutsk, 677010, Republic of Sakha (Yakutia), Russian Federation

<sup>2</sup> M.K. Ammosov North-Eastern Federal University; 58 Belinskogo ul., Yakutsk, 677000, Republic of Sakha (Yakutia), Russian Federation

### Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.



Оригинальная статья

# Аналитические аспекты исследования гастрина при нейроэндокринных опухолях

Любимова Н.В.<sup>1</sup> • Чурикова Т.К.<sup>1</sup> • Тимофеев Ю.С.<sup>1</sup> • Харитиди Т.Ю.<sup>1</sup> • Кушлинский Н.Е.<sup>1</sup>

**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@yandex.ru

**Чурикова Татьяна Константиновна** – врач клинической лабораторной диагностики, лаборатория клинической биохимии<sup>1</sup>

**Тимофеев Юрий Сергеевич** – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики, лаборатория клинической биохимии<sup>1</sup>

**Харитиди Татьяна Юрьевна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр., лаборатория клинической биохимии<sup>1</sup>

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

**Актуальность.** Биохимическая диагностика нейроэндокринных опухолей (НЭО) основывается на исследовании универсальных и специфических маркеров в соответствии с типом опухоли и имеющейся у больного клинической картиной. Определение гастрин в сыворотке крови больных НЭО имеет важное значение для диагностики функционирующих опухолей поджелудочной железы, желудка и двенадцатиперстной кишки. **Цель** – сравнительный анализ результатов исследования гастрин как биохимического маркера НЭО с использованием различных тест-систем. **Материал и методы.** Определение гастрин в сыворотке крови 30 больных НЭО желудка и 18 практически здоровых людей проводили иммунохемилюминесцентным (Immulite 2000 Gastrin, Siemens) и иммуноферментным (Gastrin-17 ELISA, Biohit) методами. **Результаты.** При анализе результатов определения гастрин иммунохемилюминесцентным и иммуноферментным методами установлена выраженная вариабельность уровней, достигающая 2016 и 1988 пмоль/л соответственно. Сопоставимую диагностическую чувствительность сравниваемых тест-систем подтверждало сходное превышение (более

30–40 раз) медиан гормона в сыворотке крови больных НЭО желудка относительно аналогичного показателя практически здоровых людей. По данным анализа диагностической эффективности с учетом пороговых уровней, тест-система Immulite 2000 Gastrin, определяющая общий гастрин, характеризуется большей чувствительностью (95,4%), чем иммуноферментная методика (80,0%), специфичная по отношению к гастрину-17. **Заключение.** Проведенный анализ свидетельствует о высокой эффективности иммунохемилюминесцентного метода определения общего гастрин как биохимического маркера НЭО.

**Ключевые слова:** нейроэндокринная опухоль, диагностика, биохимические маркеры, гастрин

**Для цитирования:** Любимова НВ, Чурикова ТК, Тимофеев ЮС, Харитиди ТЮ, Кушлинский НЕ. Аналитические аспекты исследования гастрин при нейроэндокринных опухолях. Альманах клинической медицины. 2018;46(3):264–9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-264-269.

Поступила 27.02.2018;  
принята к публикации 19.03.2018

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация



**Д**иагностика нейроэндокринных опухолей (НЭО) основывается на трех ключевых технологиях, включая морфологические и лучевые методы, а также исследование циркулирующих биохимических маркеров, каждая из которых имеет свои преимущества и ограничения. Анализ циркулирующих маркеров относится к неинвазивным и относительно недорогим методам обследования, которые вносят свой вклад в диагностику НЭО на ранних стадиях заболевания. Однако до сих пор не решена проблема недостаточной специфичности некоторых маркеров для их использования в диагностике. Наибольшее значение биохимические маркеры НЭО приобрели в мониторинге опухолевого процесса и эффективности лечения, а также в качестве факторов прогноза [1].

Отличительная особенность НЭО – способность продуцировать, запасать и секретировать широкий спектр биологически активных соединений, включая пептиды, гормоны, биогенные амины. В целом биологические характеристики НЭО зависят от их анатомической локализации, клеток-предшественников и секреторной функции [2, 3]. В общей группе НЭО выделяют функционирующие и нефункционирующие опухоли; для первых характерна секреция одного или более продуктов, ассоциированных с развитием определенного клинического синдрома, что существенно осложняет течение и ухудшает прогноз заболевания, вторые не секретировать биологически активные соединения, вызывающие гиперфункциональные синдромы [4].

Биохимическая диагностика НЭО основывается на исследовании универсальных маркеров, наиболее информативным из них считается хромогранин А [1–3, 5]. Повышение точности диагностики достигается при расширении спектра как универсальных, так и специфических маркеров, назначение которых производится с учетом клинического течения заболевания и типа опухоли.

Исследование уровней гастринина имеет большое значение в диагностике функционирующих опухолей, возникающих в поджелудочной железе, двенадцатиперстной кишке, желудке и секретирующих гастрин.

По своей химической природе гастрин – полипептидный гормон желудочно-кишечного тракта. К его основным функциям относят регуляцию секреции соляной кислоты париетальными клетками дна желудка и пролиферации клеток слизистой оболочки, а также стимуляцию экскреции внутреннего фактора, секретина, пепсиногена, пищеварительных ферментов поджелудочной

железы и желчи. Синтез данного гормона протекает в специализированных G-клетках, которые наиболее часто локализируются на слизистой оболочке антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки.

В нормальных условиях в крови циркулирует пять биологически активных форм гастринина: гастрин-71, гастрин-52, гастрин-34, гастрин-17 и гастрин-14, при этом гастрин-17 и гастрин-34 – преобладающие формы. В норме в G-клетках гастрин-17 составляет 85–90%, гастрин-34 – 5–10% и оставшаяся доля (около 5%) представлена другими формами гастринина. В периферической плазме гастрин-17 и гастрин-34 циркулируют в сопоставимых количествах, что обусловлено более медленным метаболическим клиренсом гастрин-34. Таким образом, в циркуляторном русле гастрин представлен в виде гетерогенной смеси всех синтезируемых пептидов [6].

В отличие от нормы в клетках гастринины нарушен механизм регуляции секреции гормона, что приводит к изменению соотношения циркулирующих пептидов и, как результат, повышению концентрации крупных молекулярных форм гастринина – гастринина-71 и гастринина-34. При этом уровень гастринина-34 может значительно превышать аналогичный показатель гастринина-17. Более того, концентрация последнего, как правило, достаточно низкая, вплоть до полного отсутствия. В связи с ограниченностью процессинга в клетках гастринины известны также случаи гиперпродукции исключительно предшественников гастринина (прогастринина), который не определяется имеющимися технологиями и требует его искусственного преобразования [6, 7].

Молекулярно-биологические особенности гастринина, различия его синтеза и секреции G-клетками и клетками гастринины обуславливают сложность в определении гормона с использованием тест-систем на основе антител различных производителей с разной аналитической специфичностью и чувствительностью. В табл. 1 даны используемые в настоящее время методики для определения гастринина, различающиеся по специфичности к различным его формам. Эффективность значительной части этих тест-систем недостаточна по причине связывания только гастринина-17. Вместе с тем некоторые тест-системы разработаны на основе антител с повышенной реактивностью к сульфатированным гастрининам, холецистокинину и другим неспецифическим факторам. Для определения гастринина в сыворотке крови больных НЭО необходимо использовать тест-системы на

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика различных методов определения гастрина [6, 9]\*

Метод	Производитель	Специфичность к формам гастрина	Референсный лимит	Диагностическая эффективность, %
Радиоиммунный анализ	DiaSorin	Гастрин-17 (нс) Гастрин-17 (с) Гастрин-34 (нс)	< 108 пг/мл	60
	DRG Diagnostics	Гастрин-17 (нс) Гастрин-17 (с) Гастрин-34 (нс)	< 111 пг/мл	90
	Euro-Diagnostica	Гастрин-17 (нс) Гастрин-17 (с) Гастрин-34 (нс)	< 128 пг/мл	100
	MP Biomed	Гастрин-17 (нс) Гастрин-17 (с) Гастрин-34 (нс)	< 111 пг/мл	95
	Siemens RIA	Гастрин-17 (нс) Гастрин-17 (с) Гастрин-34 (нс)	< 90 пг/мл	95
Иммуноферментный анализ	Biohit	Гастрин-17 (нс)	< 65 пмоль/л	60
Иммунохемилюминесцентный анализ	Siemens Immulite 2000	Гастрин-17 (нс) Гастрин-17 (с) Гастрин-34 (нс) Гастрин-34 (с)	< 115 пг/мл	90

с – сульфатированные формы, нс – несulfатированные формы

\*Таблица адаптирована с учетом дополнительных данных литературы по эффективности тест-систем, используемых для диагностических целей

основе антител, специфичных как к мелким, так и крупным молекулярным формам, что способствует более точной и своевременной детекции гиперсекреции этого гормона. Один из таких методических подходов реализован на основе разработанного в последние годы иммунохемилюминесцентного анализа, проявляющего чувствительность как к гастрину-17, так и гастрину-34, и не обладающего перекрестной чувствительностью к холецистокинину. Возможность автоматизировать исследование гастринина и высокая аналитическая чувствительность позволяют использовать данный метод в диагностике НЭО [8].

Своевременная диагностика гастринины с использованием циркулирующих биохимических маркеров, таких как гастрин, является фактором, определяющим дальнейшее лечение и прогноз заболевания. В то же время недостаточная эффективность доступных в клинической практике маркеров, отсутствие конкретных рекомендаций и отработанных пороговых уровней определяют необходимость дальнейшего исследования их диагностических возможностей.

Цель работы – сравнительный анализ результатов исследования гастринина как биохимического

маркера НЭО с использованием различных тест-систем.

## Материал и методы

Обследовали 30 больных НЭО желудка в возрасте от 18 до 83 лет (медиана 57 лет), из них 18 (60%) женщин и 12 (40%) мужчин, которые находились на лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2014 по 2017 г. Контрольную группу составили 18 практически здоровых мужчин (8) и женщин (10) в возрасте от 16 до 82 лет (медиана 51 год).

Взятие крови проводили из локтевой вены утром натощак с предварительной подготовкой пациентов, включающей 12–14-часовое голодание, согласно инструкции, разработанной в лаборатории на основании существующих рекомендаций [1, 3]. Определение гастринина было выполнено у 30 больных НЭО желудка и 18 практически здоровых людей с использованием тест-системы Gastrin на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000 (Siemens, Германия) и иммуноферментным методом в плащечном формате с применением тест-системы Gastrin-17 ELISA (Biohit, Финляндия).

Статистический анализ данных проводили в программе Statistica 8.0 (Statsoft, США).

**Таблица 2.** Уровни гастрина у больных нейроэндокринными опухолями желудка и в контрольной группе

Группа	Общий гастрин (Immulite 2000 Gastrin), пмоль/л			Гастрин-17 (Gastrin-17 ELISA), пмоль/л		
	n	медиана (квартили)	среднее ± SE (интервалы)	n	медиана (квартили)	среднее ± SE (интервалы)
НЭО желудка	30	636 (332–877)	651 ± 62 (4,9–2016)	30	152 (88,5–424)	371 ± 95 (0–1988)
Контроль	18	16,4 (13,1–17,8)	18,4 ± 3,0 (12,6–41,0)	18	3,7 (1,3–21,9)	16,8 ± 7,3 (0–74)

НЭО – нейроэндокринные опухоли

**Таблица 3.** Диагностическая значимость общего гастрина и гастрина-17 у больных нейроэндокринными опухолями желудка

Показатель	Общий гастрин (Immulite 2000 Gastrin)	Гастрин-17 (Gastrin-17 ELISA)
Пороговый уровень, пмоль/л	55	65
Специфичность по контрольной группе, %	94,7	91,6
Чувствительность в группе НЭО желудка, %	95,4	80,0

НЭО – нейроэндокринные опухоли

Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни (Mann-Whitney U-test). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Результаты статистического анализа представлены в виде медиан с квартилями, а также средних значений со стандартной ошибкой и интервалами.

## Результаты

Для оценки возможности использования различных технологий определения гастрина при обследовании больных НЭО нами был проведен сравнительный анализ результатов определения гормона на основе двух тест-систем: Gastrin-17 ELISA и Immulite 2000 Gastrin, который стал доступен в последние годы. В табл. 2 приведены уровни общего гастрина и гастрина-17, полученные с использованием иммунохемилюминесцентного и иммуноферментного методов в сыворотке крови больных НЭО желудка и практически здоровых мужчин и женщин.

В группе практически здоровых людей медиана общего гастрина составила 16,4 пмоль/л при вариабельности от 12,6 до 41,0 пмоль/л и была ближе к верхней границе своего значения. В то же время медиана гастрина-17 была значительно ниже (3,7 пмоль/л), варьируя в интервале от 0 до 74 пмоль/л. Полученные данные подтверждают способность автоматизированной тест-системы Immulite 2000 определять наряду с гастрином-17

(выявляемым иммуноферментным анализом) обе формы гастрина-17 и -34 (сульфатированные и нессульфатированные) [9].

Для больных НЭО желудка была характерна выраженная вариабельность уровней общего гастрина с максимальным повышением секреции до 2016 пмоль/л. Вместе с тем медиана гормона более чем в 30 раз превышала показатель контрольной группы с высокой степенью статистической значимости ( $p = 0,00003$ ). Согласно результатам определения общего гастрина, более половины пациентов с НЭО желудка (63,3%) имели гипергастринемия, превышавшую 470 пмоль/л, при этом у 16,6% больных выявлялись уровни гастрина более 950 пмоль/л.

Медиана гастрина-17 в группе больных НЭО желудка более чем в 40 раз превышала аналогичный показатель группы практически здоровых людей и составляла 152 пмоль/л ( $p = 0,004$ ). Максимальный уровень гастрина-17 при НЭО желудка достигал 1988 пмоль/л, в то же время у ряда больных (20%) концентрация гормона была в пределах нормы.

Анализ диагностической значимости измерения гастрина у больных НЭО желудка был проведен с учетом пороговых уровней, полученных по результатам определения концентрации гормона в контрольной группе. В табл. 3 содержатся данные по специфичности и чувствительности общего гастрина и гастрина-17, рассчитанные с учетом приведенных пороговых значений.

## Обсуждение и заключение

Согласно полученным нами результатам, тест-система Immulite 2000 Gastrin, определяющая общий гастрин, обладает большей диагностической чувствительностью, чем методика иммуноферментного анализа, специфичная по отношению к гастрину-17. В соответствии с суммированными в табл. 1 данными, существует ряд тест-систем, основанных на радиоиммунном методе, которые имеют достаточно высокую диагностическую чувствительность [6, 9]. Однако современная тенденция к ужесточению экологических требований к радиационной безопасности существенно ограничивает применение радиоиммунного анализа. Таким образом, в последние годы из доступных тест-систем наибольшее клиническое значение получили иммуноферментная и иммунохемилюминесцентная технологии. В этом аспекте выполненный нами сравнительный анализ диагностической эффективности указанных тест-систем представляется актуальным.

Результаты проведенного нами исследования подтверждают данные других авторов [8, 9], продемонстрировавших высокую эффективность иммунохемилюминесцентного метода для диагностики НЭО и заключивших, что использование иммуноферментного анализа гастрин-17 более целесообразно при обследовании больных гастритами. Следует отметить: на результаты измерения гастрин могут оказывать влияние различные преаналитические факторы, такие как сопутствующие заболевания (атрофические и неатрофические гастриты) и прием антисекреторных препаратов (ингибиторы протонной помпы, ингибиторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов)

[6, 9]. Учитывая нестабильность гастрин при хранении биологического материала, автоматизация измерения уровня гормона способствует повышению точности и воспроизводимости результатов при серийных исследованиях [8]. Более детальное изучение влияния преаналитических факторов, которые необходимо учитывать при анализе гастрин, может стать перспективной целью дальнейших исследований.

Повышение точности биохимической диагностики нейроэндокринных неоплазий возможно при расширении спектра биохимических маркеров – как универсальных, так и специфических. Их изучение должно проводиться в соответствии с клиническим течением заболевания, локализацией и типом опухоли. Проведенное исследование раскрывает новые возможности и перспективы для поиска и внедрения биохимических маркеров, которые способны повышать точность диагностики НЭО и могут быть использованы для мониторинга и прогноза данной группы заболеваний. Выполненные исследования позволяют рекомендовать определение гастрин с использованием тест-системы на основе автоматизированной иммунохемилюминесцентной технологии дополнительно к хромогранину А при обследовании больных НЭО. Несомненный интерес представляет продолжение исследования уровней гастрин у больных другими типами опухолей нейроэндокринной природы в целях повышения точности и достоверности полученных результатов. Клиническая интерпретация полученных данных требует дальнейшего анализа на большем клиническом материале с учетом дополнительных факторов согласно рекомендациям ENETS [10].

### Дополнительная информация

Работа выполнена в рамках научной темы под руководством члена-корреспондента РАН Н.Е. Кушлинского, утвержденной в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

### Конфликт интересов

Авторы не имеют каких-либо конфликтов интересов, связанных с данной работой.

### Финансирование

Работа выполнена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

## Литература

1. 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.
2. Modlin IM, Latic I, Zikusoka M, Kidd M, Eick G, Chan AK. Gastrointestinal carcinoids: the evolution of diagnostic strategies. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(7):572–82.
3. 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.
4. Aluri V, Dillon JS. Biochemical testing in neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(3):669–77. doi: 10.1016/j.ecl.2017.04.004.
5. Любимова НВ, Чурикова ТК, Кушлинский НЕ. Хромогранин А – биохимический маркер нейроэндокринных опухолей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015;16(11):657–60.
6. Rehfeld JF, Bardram L, Hilsted L, Poitras P, Goetze JP. Pitfalls in diagnostic gastrin measurements. *Clin Chem.* 2012;58(5):831–6. doi: 10.1373/clinchem.2011.179929.
7. Burkitt MD, Varro A, Pritchard DM. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors. *World J Gastroenterol.* 2009;15(1):1–16. doi: 10.3748/wjg.15.1.
8. Eastvold ML, Wallinder HW, Preissner CM, Singh RJ, Löwbeer C, Grebe SK. A two-center international evaluation of the Immulite 2000 automated serum gastrin assay. *Clin Biochem.* 2006;39(4):387–90. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2006.01.004.
9. Rehfeld JF, Gingras MH, Bardram L, Hilsted L, Goetze JP, Poitras P. The Zollinger-Ellison syndrome and mismeasurement of gastrin. *Gastroenterology.* 2011;140(5):1444–53. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.051.
10. Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, Gross D, Grossman A, Jensen RT, Pape UF, Perren A, Rindi G, Ruszniewski P, Scoazec JY, Welin S, Wiedenmann B, Ferone D; Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):201–11. doi: 10.1159/000472254.



## References

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Aluri V, Dillon JS. Biochemical testing in neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(3):669–77. doi: 10.1016/j.ecl.2017.04.004.
5. Lubimova NV, Churikova TK, Kushlinskii NE. Chromogranin A – a biochemical marker of neuroendocrine tumors. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2015;16(11): 657–60. Russian.
6. Rehfeld JF, Bardram L, Hilsted L, Poitras P, Goetze JP. Pitfalls in diagnostic gastrin measurements. *Clin Chem.* 2012;58(5):831–6. doi: 10.1373/clinchem.2011.179929.
7. Burkitt MD, Varro A, Pritchard DM. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors. *World J Gastroenterol.* 2009;15(1):1–16. doi: 10.3748/wjg.15.1.
8. Eastvold ML, Wallinder HW, Preissner CM, Singh RJ, Löwbeer C, Grebe SK. A two-center international evaluation of the Immulite 2000 automated serum gastrin assay. *Clin Biochem.* 2006;39(4):387–90. doi: 10.1016/j.clin-biochem.2006.01.004.
9. Rehfeld JF, Gingras MH, Bardram L, Hilsted L, Goetze JP, Poitras P. The Zollinger-Ellison syndrome and mismeasurement of gastrin. *Gastroenterology.* 2011;140(5):1444–53. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.051.
10. Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, Gross D, Grossman A, Jensen RT, Pape UF, Perren A, Rindi G, Ruzsniowski P, Scoazec JY, Welin S, Wiedenmann B, Ferone D; Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):201–11. doi: 10.1159/000472254.

# Analytical aspects of gastrin measurement in neuroendocrine tumors

N.V. Lyubimova<sup>1</sup> • T.K. Churikova<sup>1</sup> • Yu.S. Timofeev<sup>1</sup> • T.Yu. Kharitidy<sup>1</sup> • N.E. Kushlinskii<sup>1</sup>

**Rationale:** Biochemical diagnostics of neuroendocrine tumors (NETs) is based on the analysis of universal and specific markers, according to the tumor type and clinical manifestations of the disease. Measurement of gastrin levels in the serum of NETs patients is important in the diagnosis of the functioning pancreatic, gastric and duodenal NETs. **Aim:** To perform a comparative analysis of the results of gastrin measurement as a biochemical marker of NETs using different test-systems. **Materials and methods:** Serum gastrin was measured in the serum of 30 NET patients and 18 normal controls by immunochemiluminescent (Immulite 2000 Gastrin, “Siemens”) and ELISA (Gastrin-17 ELISA, “Biohit”) assays. **Results:** The analysis of the results of gastrin measurement by immunochemiluminescent and ELISA methods showed significant variability of its levels, reaching 2016 and 1988 pmol/l, respectively. Comparable analytical sensitivity of the two test systems was confirmed by similar increases (over 30- to 40-fold)

of the median levels of the hormone in the serum of patients with gastric NETs, compared to healthy controls. The analysis of diagnostic efficacy accounting for their respective cut-offs demonstrated higher sensitivity (95.4%) of the Immulite 2000 Gastrin test-system, which measures total gastrin, than that of the ELISA method (80.0%), specific to gastrin-17. **Conclusion:** The analysis shows high efficacy of immunochemiluminescent method of measurement of total gastrin as a biochemical marker of NETs.

**Key words:** neuroendocrine tumor, diagnostics, biochemical markers, gastrin

**For citation:** Lyubimova NV, Churikova TK, Timofeev YuS, Kharitidy TYu, Kushlinskii NE. Analytical aspects of gastrin measurement in neuroendocrine tumors. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(3):264–9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-264-269.

Received 27 February 2018; accepted 19 March 2018

**Nina V. Lyubimova** – 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@yandex.ru

**Tatiana K. Churikova** – Physician, Laboratory of Clinical Biochemistry<sup>1</sup>

**Yuriy S. Timofeev** – PhD, Physician, Laboratory of Clinical Biochemistry<sup>1</sup>

**Tatiana Yu. Kharitidy** – PhD (in Biology), Senior Research Fellow, Laboratory of Clinical Biochemistry<sup>1</sup>

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

### Additional information

The study was performed under the direction of the Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences N.E. Kushlinskii as a part of the research project approved in the N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology.

### Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interests related to the study.

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation





Клиническое наблюдение

# Рецидив аденомы гипофиза с изменением гормональной активности у пациентки с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа

Рожинская Л.Я.<sup>1</sup> • Хандаева П.М.<sup>1</sup> • Луценко А.С.<sup>1</sup> • Лапшина А.М.<sup>1</sup> • Григорьев А.Ю.<sup>1</sup> • Арапова С.Д.<sup>1</sup> • Белая Ж.Е.<sup>1</sup> • Мельниченко Г.А.<sup>1</sup>

Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН1, синдром Вермера) относится к группе гетерогенных наследственных заболеваний, его патогенез заключается в гиперплазии или опухолевой трансформации нескольких эндокринных желез. Этот синдром характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, высокой пенетрантностью и равной распространенностью среди мужчин и женщин. Распространенность МЭН1 составляет 1:100 тыс. населения. Особенностью представленного клинического случая стали рецидив и трансформация опухоли гипофиза: из секретирующей пролактин в смешанную с отдельными

компартаментами секретирующей пролактин и адренкортикотропный гормон у пациентки с семейной формой синдрома МЭН1; с вовлечением в патологический процесс поджелудочной, околощитовидных желез и гипофиза и синхронным развитием подобных опухолей (за исключением кортикотропиномы) у ее брата. Описанный клинический случай иллюстрирует необходимость комплексного наблюдения пациентов с МЭН1 на протяжении всей жизни для своевременного выявления новообразований и адекватного лечения.

**Ключевые слова:** синдром Вермера, трансформация аденомы, гипофиз, синдром

множественной эндокринной неоплазии 1-го типа, пролактинома, кортикотропинома, болезнь Иценко – Кушинга

**Для цитирования:** Рожинская ЛЯ, Хандаева ПМ, Луценко АС, Лапшина АМ, Григорьев АЮ, Арапова СД, Белая ЖЕ, Мельниченко ГА. Рецидив аденомы гипофиза с изменением гормональной активности у пациентки с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа. Альманах клинической медицины. 2018;46(3):270–5. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-270-275.

Поступила 23.01.2018;  
принята к публикации 28.02.2018

**С**индром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН1) – редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, при котором преимущественно образуются нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, околощитовидных желез и аденомы гипофиза. Распространенность МЭН1 составляет 1 случай на 100 000 человек [1].

Наиболее часто причиной заболевания становится мутация гена *MEN1*, расположенного на длинном плече 11-й хромосомы (11q13). *MEN1* кодирует 610-аминокислотный белок менин, обладающий свойствами супрессора опухолевого роста, однако точный механизм, при котором аномалии в менине приводят к эндокринным опухолям, до конца не изучен [2, 3].

Морфогенетическая основа всех синдромов МЭН – мутация в зародышевой полипотентной

клетке, служащей источником диффузной нейроэндокринной системы, клетки которой расщеплены в различных органах и тканях, секретирующих регуляторные пептиды, тем самым объединяя их в диффузную нейроэндокринную систему. Эта система состоит из клеток аденогипофиза, паратироцитов, С-клеток щитовидной железы, клеток мозгового вещества надпочечников и экстра-адреналовой хромаффинной ткани, островков Лангерганса, а также желудочно-кишечного и дыхательного трактов [4]. Клиническая картина синдрома МЭН1 очень разнообразна у пациентов даже внутри одной семьи как по сочетанию пораженных органов, так и по дебюту и тяжести заболевания. Согласно данным литературы, частота встречаемости тех или иных сочетаний поражений эндокринных желез и других органов при МЭН1 значительно варьирует, что может зависеть от медицинского



профиля научного учреждения, публикующего свои результаты. По данным G. Píecha и соавт., опухоли или гиперплазия околощитовидных желез наблюдались у 90% пациентов, энтеропанкреатические опухоли (чаще гастриномы) – у 60%, аденомы гипофиза – у 40% [5]. В исследовании Л.Г. Ростомьян и соавт. у 100% из 62 пациентов с МЭН1 диагностирован первичный гиперпаратиреоз, у 60% – аденомы гипофиза, среди которых преобладали пролактиномы. У 40% выявлены энтеропанкреатические новообразования, преимущественно опухоли поджелудочной железы. Кроме того, у 30% пациентов были выявлены опухоли надпочечников [6].

До настоящего времени диагностика синдрома МЭН1 представляет определенные трудности для практических врачей: поздно выявляются разные его компоненты, далеко не всех больных направляют на генетическое исследование, пациентам несвоевременно начинают лечение. Заподозрить МЭН1 и провести соответствующую диагностику необходимо в следующих случаях:

- у каждого пациента, имеющего в анамнезе сочетание минимум двух новообразований, характерных для этого заболевания (энтеропанкреатические опухоли, гиперпаратиреоз, аденомы гипофиза), или в семейном анамнезе – наличие опухолей эндокринных желез;
- у пациентов с дебютом опухолей указанной локализации до 40 лет; с сочетанием нейроэндокринных опухолей и гиперкальциемии [7].

Целью этой публикации было представление семейного генетически доказанного случая синдрома МЭН1 с множественными поражениями эндокринных желез, которые последовательно развивались в течение более 25 лет, с уникальной рецидивной трансформацией пролактиномы, оперированной и медикаментозно вылеченной, в двойную секретирующую пролактин и адренокортикотропный гормон (АКТГ) аденому гипофиза с отдельными компартаментами.

## Клиническое наблюдение

Пациентка Ф., 1970 г.р., впервые обратилась за медицинской помощью в 1990 г. по месту жительства с жалобой на отсутствие менструации. После обследования установлен диагноз пролактинсекретирующей эндоселлярной аденомы гипофиза, проводимое консервативное лечение агонистами дофамина было неэффективно. В октябре 1990 г. (в 20 лет) проведена трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия. В гистологическом заключении: аденома гипофиза. Исследуемые препараты не сохранены, иммуногистохимическое исследование не проводилось. После

**Рожинская Людмила Яковлевна** – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий<sup>1</sup>

**Хандаева Патимат Магомедовна** – науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий<sup>1</sup>  
 ✉ 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (906) 713 11 91.  
 E-mail: pati\_khandaeva@mail.ru

**Луценко Александр Сергеевич** – науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий<sup>1</sup>

**Лапшина Анастасия Михайловна** – канд. мед. наук, врач-патологоанатом отделения фундаментальной патоморфологии<sup>1</sup>

**Григорьев Андрей Юрьевич** – д-р мед. наук, заведующий нейрохирургическим отделением<sup>1</sup>

**Арапова Светлана Дмитриевна** – вед. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий<sup>1</sup>

**Белая Жанна Евгеньевна** – д-р мед. наук, гл. науч. сотр., заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий<sup>1</sup>

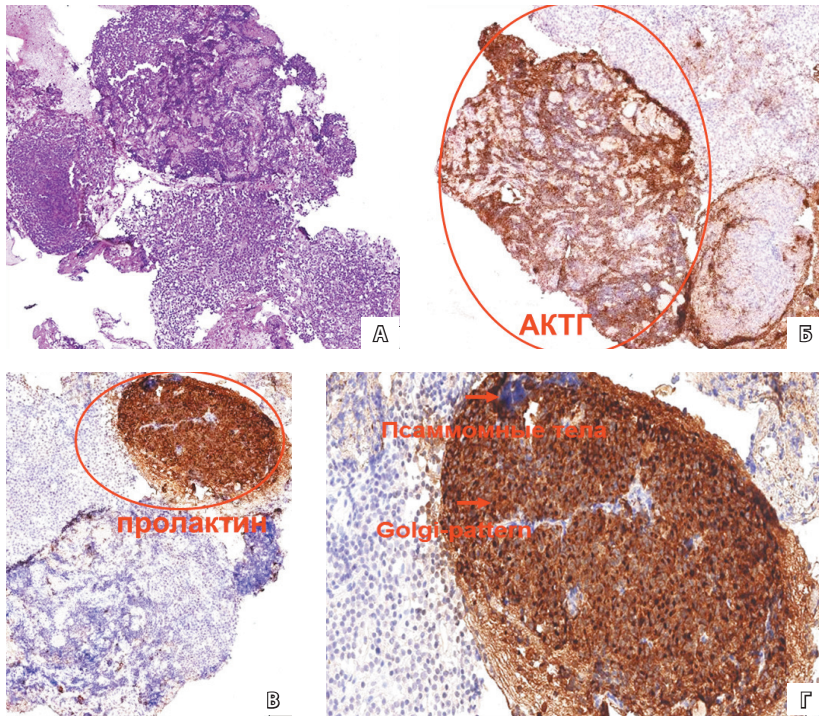
**Мельниченко Галина Афанасьевна** – академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор Института клинической эндокринологии, заместитель директора<sup>1</sup>

оперативного лечения нормализации уровня пролактина не наблюдалось, в связи с чем возобновлена терапия агонистами дофамина (сначала бромокриптин 2,5 мг) с нормализацией уровня пролактина до 368,3 МЕ/л и восстановлением менструальной функции. В 2000 г. – беременность, закончившаяся самопроизвольным выкидышем, в дальнейшем вторичное бесплодие с сохранением менструального цикла. Прием бромокриптина продолжала до 2016 г., затем принимала каберголин до 5 мг в неделю при нормальном уровне пролактина, сохраненном все годы менструальном цикле и отсутствии опухолевых изменений на магнитно-резонансной томографии (МРТ).

В октябре 2000 г. госпитализирована с острым желудочно-кишечным кровотечением, выявлена гастринпродуцирующая опухоль поджелудочной железы с метастазами в регионарные лимфатические узлы, а также мелкие опухоли в области селезенки и карциноид в области брыжейки – диагностирован синдром Золлингера – Эллисона. Проведена дистальная резекция поджелудочной железы, спленэктомия, резекция 2/3 желудка с формированием конце-бокового гастродуоденоанастомоза. Послеоперационный период осложнился развитием альвеолярного отека легких и желудочно-кишечным кровотечением из острых язв культи желудка, в связи с чем была выполнена экстирпация культи желудка с созданием эзофагоэнтероанастомоза «конец в бок» на выключенной по Ру петле, осложнившаяся несостоятельностью анастомоза (релапаротомия, формирование концевой энтеростомы). В марте 2011 г. наложен реконструктивно-восстановительный эзофагоэнтероанастомоз. Большая наблюдалась у эндокринолога по месту жительства, периодически проходила обследование в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

В 2009 г. пациентка впервые направлена в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России для обследования. В ходе госпитализации выявлено повышение уровня кальция, при проведении ультразвукового исследования обнаружены множественные образования околощитовидных желез. Выявлены также нефролитиаз и остеопороз смешанного генеза без переломов. Установлен диагноз: костно-висцеральная форма первичного гиперпаратиреоза. Проведена тотальная паратиреоидэктомия с подсадкой двух фрагментов правой нижней околощитовидной железы в мышцу предплечья, после чего была достигнута нормализация уровня паратиреоидного гормона и развилась гипокальциемия, компенсированная приемом альфа-кальцидола и препаратов кальция. В связи с тем что у пациентки имелся анамнез нескольких новообразований, а кроме того, аналогичные заболевания были

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация



**Рис. 1.** Гистологическое строение и иммунофенотип аденомы гипофиза: **А** – аденома гипофиза, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 4$ ; **Б** – редкогранулированная кортикотропинома, иммуногистохимическое исследование с антителами к аденокортикотропному гормону (АКТГ),  $\times 4$ ; **В** – пролактинома, иммуногистохимическое исследование с антителами к пролактину,  $\times 4$ ; **Г** – редкогранулированная пролактинома, иммуногистохимическое исследование с антителами к пролактину,  $\times 20$

у ее брата, заподозрен синдром МЭН1, подтвержденный мутацией в гене *МЭН1* (рис. 1). По данным мультиспиральной компьютерной томографии выявлена узелковая гиперплазия обоих надпочечников как у пациентки, так и у ее брата.

Тогда же было выявлено нарушение ритма секреции АКТГ и кортизола, повышение уровня свободного кортизола мочи (табл. 1), отсутствие подавления секреции кортизола в ходе малой дексаметазоновой

**Таблица 1.** Лабораторные признаки гиперкортицизма у пациентки Ф.

Показатель	Значение		Референсный диапазон
	2009 г.	2016 г.	
АКТГ (утро), пг/мл	27	61,2	7–66
Кортизол (утро), нмоль/л	581	795,1	123–626
АКТГ (вечер), пг/мл	33,8	15,7	0–30
Кортизол (вечер), нмоль/л	338	502,8	46–270
Свободный кортизол мочи, нмоль/сут	2178	1038	60–413

АКТГ – аденокортикотропный гормон

пробы без клинических признаков гиперкортицизма, за исключением мышечной слабости (без гипокалиемии) и небольшого округления лица при росте 165 см, массе тела 54 кг (индекс массы тела 19,8 кг/м<sup>2</sup>). Таким образом, был диагностирован субклинический гиперкортицизм. На МРТ после трансназальной аденомэктомии в 1990 г. по поводу пролактиномы наблюдались кистозные изменения в sellarной области и диффузная неоднородность аденогипофиза. Повторная операция на гипофизе не проводилась в связи с отсутствием клинических проявлений гиперкортицизма.

Пациентка постоянно наблюдалась эндокринологом и периодически обследовалась в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; сохранялся несколько повышенный уровень АКТГ и кортизола, однако клинических проявлений синдрома Иценко – Кушинга, за исключением мышечной слабости, не было. Через 7 лет (в 2016 г.) вновь получены лабораторные данные, свидетельствующие об активном гиперкортицизме. (см. табл. 1). На МРТ головного мозга с контрастированием – кистозные образования sellarной области, а также признаки эндосellarной аденомы гипофиза размерами 5  $\times$  9 мм. При селективном заборе крови из каменных синусов и функциональных пробах подтвержден центральный генез гиперкортицизма (табл. 2). В марте 2017 г. выполнено трансназальное удаление аденомы гипофиза.

Материал удаленной опухоли гипофиза после второго нейрохирургического вмешательства был изучен с помощью гистологического и иммуногистохимического методов исследования. Приготовление гистологических препаратов выполнялось по стандартной методике с использованием гистопроцессора (Leica ASP200) с последующим проведением иммуногистохимической реакции с антителами к АКТГ (1:100, Dako), пролактину (1:600, Dako), хромогранину А (1:100, Dako), Ki-67 (клон М1В-1, Leica, RTU), рецепторам соматостатина 2-го подтипа (1:100, Epitomics), рецептору дофамина 2-го подтипа (1:100, Santa Cruz), а также с использованием демаскирующего раствора (Leica, RTU) с высоким рН. Иммуногистохимическое исследование выполнено с помощью автоматизированного аппарата (иммуностейнер Leica Bond Max). При оценке экспрессии рецепторов соматостатина 2-го подтипа использовалась система, предложенная М. Volante (2007). Индекс метки Ki-67 вычисляли как процентное соотношение окрашенных ядер опухолевых клеток и общего количества клеток опухоли в 5 полях зрения при увеличении 40. Гистологическая диагностика опухоли проведена на основании морфологической классификации опухолей гипофиза Всемирной организации здравоохранения от 2017 г. (см. рис. 1).

В результате гистологического исследования препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином,



обнаружены фрагменты опухоли гипофиза. В ее состав входили базофильные и хромофобные клетки с участками деформации и мелкими фокусами фиброза, псаммомные тельца, опухоль имела солидное строение. При иммуногистохимическом исследовании обнаружена экспрессия АКТГ в обособленном участке опухоли (до 30–40% клеток) со слабовыраженной интенсивностью и очаговым характером окраски. Окрашивание указанных клеток с антителами

**Таблица 2.** Результат селективного забора крови из нижних каменистых синусов пациентки Ф. (2016 г.)

Время, мин	Правый синус	Левый синус	Периферия	Максимальный градиент между центром и периферией до и после стимуляции	Максимальный градиент между правым и левым синусами до и после стимуляции
Адренокортикотропный гормон					
-5	42,2	12,2	12,3	3,4	3,4
0	42,7	21,7	14,3	2,9	1,9
+3	76,2	19,7	15,4	4,9	4,9
+5	82,4	21,2	16,1	5,1	3,8
+10	79,7	21,0	16,7	4,7	3,8
Пролактин					
-5	464,2	192,1	184,9	2,5	2,4

**Таблица 3.** Последовательность появления опухолей у пациентки Ф. и ее брата

Показатель	Компонент (возраст дебюта)	
	пациентка Ф.	брат пациентки Ф.
Манифестация синдрома МЭН	Пролактинома (20 лет)	Пролактинома (26 лет)
Форма первичного гиперпаратиреоза	Смешанная (35 лет)	Смешанная (33 года)
Гипофиз	Пролактинома (20 лет) Болезнь Иценко – Кушинга (39 лет)	Пролактинома (26 лет)
Нейроэндокринные опухоли	Множественные гастриномы, карциноид брыжейки (27 лет)	Множественные гастриномы, карциноид кишки (26 лет)
Надпочечники	Двусторонняя гиперплазия	Двусторонняя гиперплазия
Другое	Подкожная липома, киста яичника	Сахарный диабет 1-го типа

МЭН – множественная эндокринная неоплазия

к пролактину отсутствовало. Экспрессия пролактина наблюдалась в другом участке опухоли по типу "Golgi-pattern" с окрашиванием до 90% в указанном очаге, в то же время окрашивание с антителами АКТГ в данном участке опухоли не определялось (в качестве внутреннего контроля использовался фрагмент ткани аденогипофиза, в котором присутствовала экспрессия АКТГ и пролактина). Во всех участках опухоли наблюдалась экспрессия хромогранина А, за исключением фокуса с окрашиванием пролактином. Экспрессия рецепторов соматостатина 2-го подтипа фиксировалась на мембранах и в цитоплазме около 50% опухолевых клеток (2 балла). Окрашивание с рецепторами дофамина 2-го подтипа наблюдалось преимущественно в участке пролактинсекретирующих клеток опухоли (всего до 80%). Экспрессия Ki-67 не определялась. Таким образом, обнаружена двойная опухоль, состоящая из двух компонентов: редкогранулированной пролактиномы и редкогранулированной кортикотропиномы.

В послеоперационном периоде у пациентки развилась вторичная надпочечниковая недостаточность со снижением кортизола в крови до 35 нмоль/л и АКТГ до 1 пг/мл, компенсированная приемом 25 мг гидрокортизона в сутки. Через 9 месяцев после операции: улучшение самочувствия в виде значительного уменьшения мышечной слабости, улучшения настроения, меньшей округлости лица. В 47 лет сохраняется регулярный менструальный цикл без приема агонистов дофамина. В настоящее время продолжает прием гидрокортизона 25 мг в сутки. Данных за нарушения тиреоидной функции, водно-электролитного обмена нет.

Из семейного анамнеза известно о наличии МЭН1 у родного брата пациентки, при этом обращает на себя внимание абсолютная синхронность появления опухолей разных органов в одинаковой последовательности (табл. 3). Семейная форма синдрома подтверждена в ходе генетического тестирования. У пациентки и ее брата обнаружена одна и та же гетерозиготная нонсенс-мутация Y77X во втором экзоне гена *MEN1* (рис. 2). Ввиду хорошего самочувствия брат пациентки с 2010 г. категорически отказывается от дополнительного обследования.

## Обсуждение и заключение

Пролактинсекретирующие аденомы гипофиза – наиболее часто встречаемые опухоли гипофиза при МЭН1. При этом аденомы гипофиза со смешанным типом секреции при МЭН1 встречаются чаще, чем в общей популяции [8]. Однако сочетание пролактин- и АКТГ-секретирующей активности аденом гипофиза крайне редко, описано всего несколько подобных наблюдений [9]. Случаи трансформации пролактиномы в кортикотропиному встречаются еще реже [10, 11]. В литературе

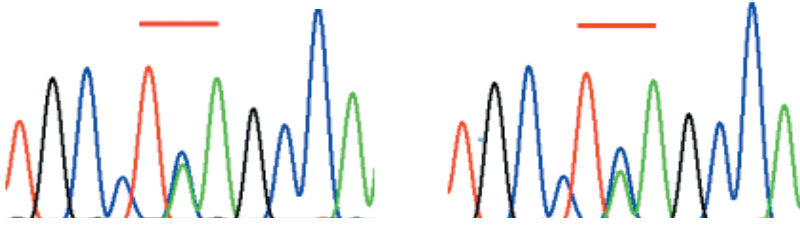


Рис. 2. Нонсенс-мутация Y77X во 2-м экзоне гена МЭН1 у пациентки Ф. и ее брата

подобной трансформации, а тем более выявления двойных опухолей в гипофизе у пациентов с МЭН1, не описано, поэтому нельзя исключить возникновение у пациентки кортикотропиномы *de novo*.

Данный клинический случай характеризовался множественными поражениями эндокринных желез у брата и сестры, которые синхронно и последовательно развивались в течение более чем 25 лет. У сестры дополнительно развился гиперкортицизм без существенных клинических проявлений, с подтвержденной впоследствии кортикотропиномой. Конечно, остается вопрос, что это: уникальная трансформация пролактиномы, оперированной и медикаментозно вылеченной, в рецидивную опухоль двойной секреции – АКТГ- и пролактинсекретирующую (причем секреция АКТГ и пролактина происходила в обособленных участках опухоли) или возникновение кортикотропиномы *de novo*? Тот факт, что в клинической картине заболевания у пациентки первоначально наблюдалась опухоль гипофиза с гиперпролактинемией, чувствительная к агонистам допамина, подтверждается наличием и типом экспрессии пролактина и рецепторов

допамина 2-го подтипа в опухоли, присутствием псаммомных тел. Не исключено, что изначально также имелась и гормонально неактивная («молчащая», "silent") кортикотропинома с последующим наступлением клинически значимой гиперсекреции АКТГ (циклический тип секреции), что подтверждает очаговый тип со слабой интенсивностью окраски в клетках опухоли в другом ее участке. Однако для подтверждения различного клеточного состава опухоли следует использовать такие дополнительные антитела, как транскрипционные факторы Trp1 и Pit-1, характерные для кортикотрофов и лактотрофов соответственно. В нашем случае по техническим причинам не представилось возможным выполнить иммуногистохимическое исследование с указанными маркерами.

## Заключение

Особенность представленного клинического случая – рецидив и трансформация опухоли гипофиза из пролактинсекретирующей в двойную с отдельными компартментами АКТГ- и пролактиновой секреции у пациентки с семейной формой МЭН1 с вовлечением в патологический процесс поджелудочной, околощитовидных желез и гипофиза. Уникальность этой истории болезни также заключается в длительном и поэтапном возникновении опухолей в составе семейной МЭН1 в течение более чем 25 лет и в синхронном развитии таких же опухолей у брата. Описываемое наблюдение иллюстрирует необходимость исключения всех видов гормональной активности опухоли гипофиза при подтвержденном синдроме МЭН1. ☺

## Конфликт интересов

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

## Согласие пациента

Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

## Финансирование

Работа выполнена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

## Литература

1. Симоненко ВБ, Дулин ПА, Маканин МА. Нейроэндокринные опухоли. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 237 с.
2. Feng Z, Ma J, Hua X. Epigenetic regulation by the menin pathway. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(10):T147–59. doi: 10.1530/ERC-17-0298.
3. Мамедова ЕО, Пржиалковская ЕГ, Пигарова ЕА, Мокрышева НГ, Дзеранова ЛК, Тюльпаков АН. Аденомы гипофиза в рамках наследственных синдромов. *Проблемы эндокринологии*. 2014;60(4):51–9. doi: 10.14341/probl201460438-46.
4. Friesen SR. The APUD syndromes. *Prog Clin Cancer*. 1982;8:75–87.
5. Piecha G, Chudek J, Wiecek A. Multiple Endocrine Neoplasia type 1. *Eur J Intern Med*. 2008;19(2):99–103. doi: 10.1016/j.ejim.2007.08.004.
6. Ростомян ЛГ, Рожинская ЛЯ, Тюльпаков АН. Клинико-генетические характеристики синдрома множественных эндокринных неоплазий типа 1 и принципы его лечения. *Фарматека*. 2010;(3):50–6.
7. Ростомян ЛГ. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа: распространенность среди пациентов с первичным гиперпаратиреозом, клинические и молекулярно-генетические характеристики. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
8. Uraki S, Ariyasu H, Doi A, Furuta H, Nishi M, Usui T, Yamaue H, Akamizu T. Hypersecretion of ACTH and PRL from pituitary adenoma in MEN1, adequately managed by medical therapy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017;2017. pii: 17–0027. doi: 10.1530/EDM-17-0027.
9. T'Sjoen G, Defeyter I, Van De Saffele J, Rubens R, Vandeweghe M. Macroprolactinoma associated with Cushing's disease, successfully treated with cabergoline. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(2):172–5.
10. Gheri RG, Boddi W, Ammannati F, Olivotto J, Nozzoli C, Franchi A, Bordi L, Luisi ML, Mennonna P. Two-step development of a pituitary adenoma: from hyperprolactinemic syndrome to Cushing's disease. *J Endocrinol Invest*. 1997;20(4):240–4. doi: 10.1007/BF03346911.
11. Brown RL, Wollman R, Weiss RE. Transformation of a pituitary macroadenoma into to a corticotropin-secreting carcinoma over 16 years. *Endocr Pract*. 2007;13(5):463–71. doi: 10.4158/EP.13.5.463.



## References

1. Simonenko VB, Dulin PA, Makanin MA. Neuroendocrine Tumors. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 237 p. Russian.
2. Feng Z, Ma J, Hua X. Epigenetic regulation by the menin pathway. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(10):T147–59. doi: 10.1530/ERC-17-0298.
3. Mamedova EO, Przhivalkovskaya EG, Pigarova EA, Mokrysheva NG, Dzeranova LK, Tyulpakov AN. Pituitary adenomas in the framework of hereditary syndromes. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(4):51–9. Russian. doi: 10.14341/probl201460438-46.
4. Friesen SR. The APUD syndromes. *Prog Clin Cancer*. 1982;8:75–87.
5. Piecha G, Chudek J, Wiecek A. Multiple Endocrine Neoplasia type 1. *Eur J Intern Med*. 2008;19(2):99–103. doi: 10.1016/j.ejim.2007.08.004.
6. Rostomyan L, Rozhinskaya L, Tyulpakov A. Clinical and genetic features of multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome and principles of its treatment. *Pharmateca*. 2010;(3):50–6. Russian.
7. Rostomyan LG. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: prevalence among patients with primary hyperparathyroidism, clinical, molecular, and genetic characteristics: dissertation for the degree of the Candidate of Medical Sciences. Moscow; 2011. Russian.
8. Uraki S, Ariyasu H, Doi A, Furuta H, Nishi M, Usui T, Yamaue H, Akamizu T. Hypersecretion of ACTH and PRL from pituitary adenoma in MEN1, adequately managed by medical therapy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017;2017. pii: 17–0027. doi: 10.1530/EDM-17-0027.
9. T'Sjoen G, Defeyter I, Van De Saffele J, Rubens R, Vandeweghe M. Macroprolactinoma associated with Cushing's disease, successfully treated with cabergoline. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(2):172–5.
10. Gheri RG, Boddi W, Ammannati F, Olivetto J, Nozzoli C, Franchi A, Bordi L, Luisi ML, Mennona P. Two-step development of a pituitary adenoma: from hyperprolactinemic syndrome to Cushing's disease. *J Endocrinol Invest*. 1997;20(4):240–4. doi: 10.1007/BF03346911.
11. Brown RL, Wollman R, Weiss RE. Transformation of a pituitary macroadenoma into to a corticotropin-secreting carcinoma over 16 years. *Endocr Pract*. 2007;13(5):463–71. doi: 10.4158/EP.13.5.463.

## Relapse of the pituitary adenoma with a change of its hormonal activity in a female patient with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1

L.Ya. Rozhinskaya<sup>1</sup> • P.M. Khandaeva<sup>1</sup> • A.S. Lutsenko<sup>1</sup> • A.M. Lapshina<sup>1</sup> • A.Yu. Grigor'ev<sup>1</sup> • S.D. Arapova<sup>1</sup> • Zh.E. Belaya<sup>1</sup> • G.A. Mel'nichenko<sup>1</sup>

Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (MEN1, Wermer's syndrome) is a group of heterogeneous inherited diseases, with its pathogenesis related to hyperplasia or neoplasms of several endocrine glands. This syndrome is characterized by autosomal dominant mode of inheritance, high penetrance and similar prevalence among males and females. Prevalence of MEN1 is estimated to be 1:100,000 of the population. An interesting feature of the presented clinical case is a relapse and transformation of pituitary tumor from a prolactin-secreting into the mixed one, with distinct compartments of ACTH- and prolactin-secreting, in a female patient with a family MEN1 syndrome, with involvement of the pancreas, parathyroid and pituitary glands. Her brother had a synchronous manifestation of the same types of tumors, except corticotropinoma. The presented clinical case highlights the necessity of a comprehensive and

life-long follow-up of MEN1 patients for a timely detection of neoplasms and appropriate treatment.

**Key words:** Wermer's syndrome, adenoma transformation, pituitary gland, multiple endocrine neoplasia syndrome type 1, prolactinoma, corticotropinoma, Cushing's disease

**For citation:** Rozhinskaya LYa, Khandaeva PM, Lutsenko AS, Lapshina AM, Grigor'ev AYu, Arapova SD, Belaya ZhE, Mel'nichenko GA. Relapse of the pituitary adenoma with a change of its hormonal activity in a female patient with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(3):270–5. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-270-275.

Received 23 January 2018; accepted 28 February 2018

### Conflict of interests

The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to publication of this manuscript.

### The patient's consent

The patient has voluntarily signed her informed consent for publication of her personal medical information in a blinded form in the journal "Almanac of Clinical Medicine".

**Liudmila Ya. Rozhinskaya** – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Neuroendocrinology and Osteopathy<sup>1</sup>

**Patimat M. Khandaeva** – MD, Research Fellow, Department of Neuroendocrinology and Osteopathy<sup>1</sup>

✉ 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation. Tel.: +7 (906) 713 11 91. E-mail: pati\_khandaeva@mail.ru

**Alexander S. Lutsenko** – MD, Research Fellow, Department of Neuroendocrinology and Osteopathy<sup>1</sup>

**Anastasiya M. Lapshina** – MD, PhD, Pathoanatomist, Department of Fundamental Pathomorphology<sup>1</sup>

✉ 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 846 94 60. E-mail: nottoforget@yandex.ru

**Andrey Yu. Grigor'ev** – MD, PhD, Head of Department of Neurosurgery<sup>1</sup>

**Svetlana D. Arapova** – MD, Leading Research Fellow, Department of Neuroendocrinology and Osteopathy<sup>1</sup>

**Zhanna E. Belaya** – MD, PhD, Chief Research Fellow, Head of Department of Neuroendocrinology and Osteopathy<sup>1</sup>

**Galina A. Mel'nichenko** – Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Institut of Clinical Endocrinology, Deputy Director<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Center; 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation



Клиническое наблюдение

# Позднее начало лечения гипертонической формы врожденной дисфункции коры надпочечников и смена пола у взрослого пациента

Луценко А.С.<sup>1</sup> • Рожинская Л.Я.<sup>1</sup> • Карева М.А.<sup>1</sup> • Белая Ж.Е.<sup>1</sup> • Маганева И.С.<sup>1</sup>

**Луценко Александр Сергеевич** – науч. сотр., отделение нейроэндокринологии и остеопатий<sup>1</sup>

✉ 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (499) 124 41 01.  
E-mail: some91@mail.ru

**Рожинская Людмила Яковлевна** – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр., отделение нейроэндокринологии и остеопатий<sup>1</sup>

**Карева Мария Андреевна** – канд. мед. наук, заведующая отделением опухолей эндокринной системы<sup>1</sup>

**Белая Жанна Евгеньевна** – д-р мед. наук, профессор, заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий<sup>1</sup>

**Маганева Ирина Сергеевна** – науч. сотр., отделение патологии околотитовидных желез<sup>1</sup>

Несмотря на распространение скрининговых программ по ранней диагностике врожденных заболеваний, в Российской Федерации и в мире в целом встречаются случаи позднего выявления врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), когда при длительной вирилизации нередко приходится решать вопрос об определении половой принадлежности, принимая во внимание не только медицинские показания, но и самоопределение пациента. В статье приведен редкий случай установления диагноза гипертонической формы ВДКН во взрослом возрасте. При рождении у пациента отмечено неправильное строение наружных половых органов, зарегистрирован в женском поле, диагностирована ВДКН, однако, в связи с социальными факторами, лечения и наблюдения не проводилось. Отсутствие лечения привело к прогрессии вирильного синдрома, нарушению половой самоидентификации (пациент женского пола считал себя мальчиком), конечной низкорослости и формированию артериальной гипертензии. Пациент впервые обратился за медицинской помощью в возрасте 19 лет. Диагностика гипертонической формы ВДКН была основана на клинической картине вирильного синдрома в сочетании с низкорениновой артериальной гипертензией, данных мультистероидного анализа с определением стероидных предшественников кортизола и результатов молекулярно-генетического анализа гена *CYP11B1*. Назначение заместительной глюкокортикоидной терапии

при поздней диагностике гипертонической формы ВДКН не решило всех проблем пациента. Нарушение половой самоидентификации у пациента женского пола привело к смене паспортного пола на мужской, было проведено хирургическое лечение в соответствии с выбранным полом, назначена заместительная терапия половыми стероидами. Стойкая артериальная гипертензия потребовала назначения дополнительной гипотензивной терапии. Описание данного клинического наблюдения подчеркивает необходимость принимать во внимание психосоциальные, этнические и религиозные факторы, а также привлекать к ведению таких пациентов специалистов эндокринологического, психиатрического, андрологического и гинекологического профиля.

**Ключевые слова:** врожденная дисфункция коры надпочечников, надпочечники, артериальная гипертензия, вирилизация, 11 $\beta$ -гидроксилаза, транссексуализм

**Для цитирования:** Луценко АС, Рожинская ЛЯ, Карева МА, Белая ЖЕ, Маганева ИС. Позднее начало лечения гипертонической формы врожденной дисфункции коры надпочечников и смена пола у взрослого пациента. Альманах клинической медицины. 2018;46(3):276–81. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-276-281.

Поступила 23.01.2018;  
принята к публикации 14.02.2018

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация



**В**рожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – группа ауто-сомно-рецессивных заболеваний, обусловленных дефектами ферментов или транспортных белков, участвующих в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. Имеющийся при этом заболевании дефицит кортизола определяет избыточную секрецию кортикотропин-рилизинг гормона и аденокортикотропного гормона (АКТГ). Повышение уровня АКТГ способствует развитию гипертрофии надпочечников, но не приводит к нормализации уровня кортизола. Из-за ферментативного блока отмечается накопление предшественников кортизола и андрогенов, которые не заблокированы дефектом фермента [1, 2].

При всех формах ВДКН действие фермента может нарушаться как полностью, так и частично, поэтому спектр клинических проявлений при данной патологии достаточно широк. Наиболее тяжелые формы, при которых есть надпочечниковая недостаточность, называются классическими – их легко диагностировать, так как клинические проявления достаточно яркие. При неклассических формах, напротив, наблюдается стертость симптомов, что затрудняет диагностику [3].

В настоящее время описано семь форм ВДКН (дефект StAR-протеина, дефицит 20,22-десмолазы, 17 $\alpha$ -гидроксилазы/17,20-лиазы, 3 $\beta$ -гидроксиesteroиддегидрогеназы, 21-гидроксилазы, дефицит 11 $\beta$ -гидроксилазы, оксидоредуктазы) [2]. Наиболее частая форма – дефицит 21-гидроксилазы – обусловлена мутацией гена CYP21A2, распространенность составляет от 1:10000 до 1:20000. Дефицит 21-гидроксилазы занимает 95% в структуре случаев ВДКН [4].

ВДКН – одна из наиболее частых причин нарушения формирования пола 46 XX, обусловленного продукцией андрогенов. Гиперандрогения приводит к маскулинизации наружных гениталий у новорожденных с кариотипом 46 XX [5]. Программы неонатального скрининга позволяют обнаруживать большинство случаев классических форм ВДКН, редкие формы обычно диагностируются в первые несколько недель постнатального периода [6]. Однако и в странах со скрининговыми программами, и без таковых встречаются случаи поздней диагностики, и возникает необходимость смены пола у взрослых пациентов [7].

В данной статье представлен клинический случай гипертонической формы заболевания,

возникающей вследствие дефицита 11 $\beta$ -гидроксилазы при мутации в гене CYP11B1. Распространенность этой формы заболевания – около 1 на 100 000 новорожденных. Дефицит 11 $\beta$ -гидроксилазы нарушает конверсию 11-дезоксикортизола в кортизол и 11-дезоксикортикостерона в кортикостерон, их накопление, в свою очередь, приводит к повышенной продукции андростендиона по незаблокированным путям. Вышеуказанные изменения становятся причиной вирилизации и значительной маскулинизации наружных половых органов. Накопление 11-дезоксикортикостерона, проявляющего минералокортикоидную активность, объясняет повышение артериального давления у данной группы пациентов [8]. Основные клинические проявления гипертонической формы ВДКН: неправильное строение наружных гениталий при кариотипе 46 XX, артериальная гипертензия с гипорениемией и гипокалиемией, снижение конечного роста вследствие преждевременного закрытия зон роста скелета [9].

### Клиническое наблюдение

Пациент Д., 19 лет, обратился в клинко-диагностическое отделение ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на низкий рост, неправильное строение половых органов, повышение артериального давления, ощущение сердцебиения, быструю утомляемость.

До обращения пациент нигде не обследовался. Старший ребенок в семье здоров, второй ребенок родился с неправильным строением наружных половых органов, отмечалась прогрессия вирильного синдрома, девочка умерла в 3 года от неизвестной причины. Пациент – третий ребенок в семье. Родители близкородственный брак отрицают, однако оба родились в одном из сел Грузии, затем переехали в Подмосковье.

При рождении отмечалось неправильное строение наружных половых органов, диагностирована ВДКН, пациент зарегистрирован в женском поле. В связи с началом боевых действий пациент был вынужден бежать в Россию, где до настоящего момента не было возможности получить удостоверение личности и регистрацию, что и стало причиной позднего обращения. Со слов родителей, с первого года жизни отмечалось ускорение темпов роста, появление признаков вирилизации, однако уже к 10 годам рост остановился. С семилетнего возраста пациент считает себя мальчиком и воспитывается родителями как мальчик. В школе не учился, читать и писать выучился дома, позже сверстников. До обращения артериальное давление никогда не измерялось.



**Таблица 1.** Данные лабораторных анализов пациента Д. на момент первичного обращения

Показатель	Значение	Референсный диапазон
Мультистероидный анализ крови		
кортизол, нмоль/л	1↑	150–650
11-дезоксикортизол, нмоль/л	124↓	0–16
андростендион, нмоль/л	14,5↑	1,4–7,9
тестостерон, нмоль/л	15,3↑	0,7–2,5
прогестерон, нмоль/л	11↓	0–3
кортикостерон, нмоль/л	0,24↓	3,8–66,5
21-дезоксикортизол, нмоль/л	<0,1	0–1,24
дегидроэпиандростерон, нмоль/л	2,22↓	15–65
17-ОН-прогестерон, нмоль/л	44,9↑	0,24–3,9
17-ОН-прегненолон, нмоль/л	5,47	0–6,8
Биохимический анализ крови		
натрий, ммоль/л	138	136–145
хлор, ммоль/л	105	98–107
калий, ммоль/л	3↓	3,5–5,1

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При осмотре обращал на себя внимание диспропорциональный низкий рост (137 см) за счет укорочения конечностей, выраженный гирсутизм (33 балла по шкале Ферримана – Голлвея [10]). Наружные половые органы сформированы неправильно, вирилизация III степени по Прадеру, отмечалась выраженная гипертрофия клитора. Железистая ткань в проекции молочных желез не пальпировалась. Артериальное давление на момент осмотра 180/140 мм рт. ст.

На основании неправильного строения наружных половых органов, прогрессирующей вирилизации в детском возрасте, низкого конечного роста в сочетании со стойкой артериальной гипертензией у пациента заподозрена гипертоническая форма ВДКН.

Проведено лабораторное исследование – значительное повышение уровня 11-дезоксикортизола при резко сниженном уровне кортизола подтверждает диагноз дефицита 11 $\beta$ -гидроксилазы (табл. 1).

Вторым этапом было проведено генетическое исследование гена *CYP11B1*, обнаружена гомозиготная мутация с.421C>T p.R141X.

Лечение

Начато лечение преднизолоном в дозе 7,5 мг в сутки: 2,5 мг утром, 5 мг вечером. Для коррекции артериальной гипертензии дополнительно назначен нифедипин пролонгированного действия 20 мг утром. На фоне назначенного лечения пациент отметил значительное улучшение общего самочувствия, но появилась менструальноподобная реакция.

Пациент, которому на момент начала лечения было 19 лет, категорически отказывался от самоидентификации в женском поле. Учитывая начало патогенетической терапии и ожидаемый эффект активации яичников, для предотвращения феминизации начата терапия тестостероном (смесь эфиров) 250 мг 1 раз в 3 недели. К гипотензивной терапии был добавлен периндоприл 5 мг утром, артериальное давление нормализовалось. Полученные данные свидетельствовали о компенсации ВДКН (нормализация АКТГ, 17-ОН-прогестерона, стабилизация артериального давления на субнормальных цифрах и улучшение общего состояния). Показатели лабораторных исследований во время стационарного наблюдения приведены в табл. 2.



**Таблица 2.** Данные лабораторных анализов пациента Д. во время стационарного наблюдения в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Показатель	Значение	Референсный диапазон
Адренокортикотропный гормон, пг/мл	11,99	7–66
17-ОН прогестерон, нмоль/л	1,23	–
Ренин (прямой), мкМЕ/мл	84,06†	4,4–46,1
Биохимический анализ крови		
натрий, ммоль/л	138	136–145
хлор, ммоль/л	103	98–107
калий, ммоль/л	4,2	3,5–5,1

По данным ультразвукового исследования надпочечников отмечалась двусторонняя узелковая гиперплазия, справа нечетко определялось изоэхогенное образование диаметром 1 см, которое было расценено как вторичная аденома.

Учитывая самоидентификацию пациента в мужском поле, проведены необходимые обследования для смены паспортного пола и оперативных вмешательств. По данным ультразвукового исследования органов малого таза у пациента имелась инфантильная матка (размерами 4,9×2,4×1,6 см), соответствующая 10–11 годам, увеличенные яичники с мелкокистозной структурой: правый яичник 3,8×2,6×1,7 см, объем 8,8 см<sup>3</sup>, структура с множественными фолликулами диаметром 0,6–1,2 см; левый яичник 3,6×2,7×1,7 см, объем 8,7 см<sup>3</sup>, структура с множественными фолликулами диаметром 0,6–0,9 см. Пациент осмотрен гинекологом, рекомендовано обследование в институте психиатрии и, при окончательном выборе мужского направления психосоциальной адаптации, проведение экстирпации матки с придатками на первом этапе и маскулинизирующей пластики наружных гениталий на втором. Далее проведено стационарное обследование в ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, в ходе которого не выявлено противопоказаний к смене пола.

Проведена паспортная смена пола, в отделении эндокринной гинекологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» выполнена эндоскопическая экстирпация матки с придатками, без послеоперационных осложнений. После проведенного вмешательства пациент выписан, рекомендована повторная госпитализация для выполнения маскулинизирующей операции на наружных гениталиях.

В дальнейшем, помимо маскулинизирующей операции, планируется продолжить наблюдение пациента для выявления и контроля осложнений гипертонии,

динамики вторичной аденомы надпочечника и оценки эффективности лечения.

## Обсуждение

Несмотря на широкое распространение скрининговых программ, в литературе встречаются описания случаев поздней диагностики ВДКН и несвоевременного начала лечения, когда пациентки с кариотипом 46 XX ощущают себя в мужском поле [7, 11]. В таких ситуациях на половое самоопределение, помимо самого заболевания, влияет социальная, семейная и религиозная среда [12], и решение о выборе пола имеет множество психосоциальных последствий.

При рождении у нашего пациента был установлен диагноз ВДКН и определен женский пол воспитания. При адекватной регулярной заместительной терапии у ребенка должны были отсутствовать симптомы нарастающей вирилизации, своевременно наступить пубертат, который протекал бы в соответствии с диагнозом по женскому полу, имелся бы удовлетворительный конечный рост. Таким образом, при гипертонической форме ВДКН у девочек не должно возникать нарушений половой самоидентификации при своевременно установленном диагнозе, раннем начале глюкокортикоидной терапии и адекватной дозе. Отсутствие должной медицинской помощи вследствие внешних социальных причин может привести к выраженной вирилизации в детском возрасте, вызывающей нарушение половой самоидентификации. Наш пациент в раннем детстве оказался нелегальным беженцем, что сделало недоступной медицинскую помощь вплоть до взрослого возраста. Позднее начало терапии привело к смене паспортного пола, проведению калечащих операций по удалению здоровых органов



#### Конфликт интересов

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

#### Финансирование

Работа выполнена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

(удаление матки и яичников) и потребности в пожизненной заместительной терапии половыми стероидами в дополнение к глюкокортикоидной терапии. Позднее начало лечения также привело к развитию стойкой артериальной гипертензии, потребовавшей назначения дополнительной гипотензивной терапии.

#### Заключение

К ключевым особенностям данного клинического наблюдения отнесем следующие:

- причиной несвоевременного обследования пациента и лечения гипертонической формы ВДКН стали социальные факторы, патогенетическое лечение начато во взрослом возрасте;
- клиническая диагностика дефицита 11 $\beta$ -гидроксилазы на основании клинических и лабораторных изменений, с последующим генетическим подтверждением;
- самоопределение в мужском поле у пациента с кариотипом 46 XX, что потребовало проведения смены пола. ☺

## Литература

1. Auchus RJ. Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;408:190–7. doi: 10.1016/j.mce.2015.01.039.
2. Мельниченко ГА, Трошина ЕА, Молашенко НВ, Сазонова АИ, Ужегова ЖА. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечебно-профилактическим мероприятиям при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте. *Consilium Medicum.* 2016;18(4):8–19.
3. Turcu AF, Auchus RJ. The next 150 years of congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;153:63–71. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.05.013.
4. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC; Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4133–60. doi: 10.1210/jc.2009-2631.
5. Woelfle J, Hoepffner W, Sippell WG, Brämswig JH, Heidemann P, Deiss D, Bökenkamp A, Roth C, Irle U, Wollmann HA, Zachmann M, Kubini K, Albers N. Complete virilization in congenital adrenal hyperplasia: clinical course, medical management and disease-related complications. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(2):231–8. doi: 10.1046/j.0300-0664.2001.01463.x.
6. New MI. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. In: New MI, Lekarev O, Parsa A, Yuen T, O'Malley B, Hammer G, editors. *Genetic steroid disorders.* San Diego: Elsevier; 2013. p. 29–52.
7. Khattab A, Yau M, Qamar A, Gangishetti P, Barhen A, Al-Malki S, Mistry H, Anthony W, Toralles MB, New MI. Long term outcomes in 46, XX adult patients with congenital adrenal hyperplasia reared as males. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;165(Pt A):12–7. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.033.
8. Khattab A, Haider S, Kumar A, Dhawan S, Alam D, Romero R, Burns J, Li D, Estatico J, Rahi S, Fatima S, Alzahrani A, Hafez M, Musa N, Razzaghy Azar M, Khaloul N, Gribaa M, Saad A, Charfeddine IB, Bilharinho de Mendonça B, Belgorosky A, Dumic K, Dumic M, Aisenberg J, Kandemir N, Alikasifoglu A, Ozon A, Gonc N, Cheng T, Kuhnle-Krahl U, Cappa M, Holterhus PM, Nour MA, Pacaud D, Holtzman A, Li S, Zaidi M, Yuen T, New MI. Clinical, genetic, and structural basis of congenital adrenal hyperplasia due to 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(10):E1933–40. doi: 10.1073/pnas.1621082114.
9. Bulsari K, Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency. *Endocrine.* 2017;55(1): 19–36. doi: 10.1007/s12020-016-1189-x.
10. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21:1440–7. doi: 10.1210/jcem-21-11-1440.
11. Chowdhury TK, Laila K, Hutson JM, Banu T. Male gender identity in children with 46,XX DSD with congenital adrenal hyperplasia after delayed presentation in mid-childhood. *J Pediatr Surg.* 2015;50(12):2060–2. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.08.023.
12. Razzaghy-Azar M, Karimi S, Shirazi E. Gender identity in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Int J Endocrinol Metab.* 2017;15(3):e12537. doi: 10.5812/ijem.12537.

## References

1. Auchus RJ. Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;408:190–7. doi: 10.1016/j.mce.2015.01.039.
2. Mel'nichenko GA, Troshina EA, Molashenko NV, Sazonova AI, Uzhegova ZhA. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and preventive measures in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency patients in adulthood. *Consilium Medicum.* 2016;18(4):8–19. Russian.
3. Turcu AF, Auchus RJ. The next 150 years of congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;153:63–71. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.05.013.
4. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC; Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4133–60. doi: 10.1210/jc.2009-2631.
5. Woelfle J, Hoepffner W, Sippell WG, Brämswig JH, Heidemann P, Deiss D, Bökenkamp A, Roth C, Irle U, Wollmann HA, Zachmann M, Kubini K, Albers N. Complete virilization in congenital adrenal hyperplasia: clinical course, medical management and disease-related complications. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(2):231–8. doi: 10.1046/j.0300-0664.2001.01463.x.
6. New MI. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. In: New MI, Lekarev O, Parsa A, Yuen T, O'Malley B, Hammer G, editors. *Genetic steroid disorders.* San Diego: Elsevier; 2013. p. 29–52.
7. Khattab A, Yau M, Qamar A, Gangishetti P, Barhen A, Al-Malki S, Mistry H, Anthony W, Toralles MB, New MI. Long term outcomes in 46, XX adult patients with congenital adrenal hyperplasia reared as males. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;165(Pt A):12–7. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.033.
8. Khattab A, Haider S, Kumar A, Dhawan S, Alam D, Romero R, Burns J, Li D, Estatico J,



Rahi S, Fatima S, Alzahrani A, Hafez M, Musa N, Razzaghy Azar M, Khaloul N, Gribaa M, Saad A, Charfeddine IB, Bilharinho de Mendonça B, Belgorosky A, Dumic K, Dumic M, Aisenberg J, Kandemir N, Alikasifoglu A, Ozon A, Gonc N, Cheng T, Kuhnle-Krahl U, Cappa M, Holterhus PM, Nour MA, Pacaud D, Holtzman A, Li S, Zaidi M, Yuen T, New MI. Clinical, genetic, and structural basis of congenital adrenal hyperplasia due to 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency. *Proc*

*Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(10):E1933–40. doi: 10.1073/pnas.1621082114.  
 9. Bulsari K, Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency. *Endocrine.* 2017;55(1): 19–36. doi: 10.1007/s12020-016-1189-x.  
 10. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21:1440–7. doi: 10.1210/jcem-21-11-1440.

11. Chowdhury TK, Laila K, Hutson JM, Banu T. Male gender identity in children with 46,XX DSD with congenital adrenal hyperplasia after delayed presentation in mid-childhood. *J Pediatr Surg.* 2015;50(12):2060–2. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.08.023.  
 12. Razzaghy-Azar M, Karimi S, Shirazi E. Gender identity in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Int J Endocrinol Metab.* 2017;15(3):e12537. doi: 10.5812/ijem.12537.

## Late initiation of treatment for congenital adrenal cortical hyperplasia and gender change in an adult patient

A.S. Lutsenko<sup>1</sup> • L.Ya. Rozhinskaya<sup>1</sup> • M.A. Kareva<sup>1</sup> • Zh.E. Belaya<sup>1</sup> • I.S. Maganeva<sup>1</sup>

Despite the implementation of screening programs for early diagnosis of congenital disorders, both in the Russian Federation, as well as worldwide, there are still cases of late diagnosis of congenital adrenal cortical hyperplasia (CAH), where after long-standing virilization clinicians often face the need of gender assignment, considering not only the medical indications, but also the patient's self-identification. In this article, we present a rare clinical case of patient with hypertonic type of CAH diagnosed in adulthood. At birth, the patient had ambiguous genitalia; the diagnosis of CAH was made, and the patient was assigned to female gender. However, due to some social factors, the patient was not followed up and received no treatment. The lack of treatment resulted in progression of the virilization, disturbance of the patient's gender self-identification (the female patient considered himself male), final short stature and arterial hypertension. The patient attended endocrinology clinic for the first time at the age of 19. The diagnosis of hypertensive type of CAH was based on clinical manifestation of the virile syndrome combined with hyporeninemic arterial hypertension, as well as the results of multiteroid blood analysis with identification of steroid cortisol precursors and the results of the genetic testing for *CYP11B1* gene mutation. Administration

of glucocorticoid replacement therapy after the late diagnosis of hypertonic type of CAH did not resolve all of the patient's concerns. The disorder of the gender self-identification in a female patient resulted in the change of the passport gender to the male one, with surgical correction in accordance to the chosen gender and replacement androgen therapy. Persistent arterial hypertension required additional anti-hypertensive treatment. This clinical case highlights that psychosocial, ethnic factors and religious factors should be taken into consideration, as well as the multidisciplinary involvement of endocrinologists, psychiatrists, andrologists and gynecologists is necessary for the management of such patients.

**Key words:** congenital adrenal cortical hyperplasia, adrenal gland, arterial hypertension, virilization, 11beta-hydroxylase, transsexualism

**For citation:** Lutsenko AS, Rozhinskaya LYa, Kareva MA, Belaya ZhE, Maganeva IS. Late initiation of treatment for congenital adrenal cortical hyperplasia and gender change in an adult patient. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(3):276–81. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-276-281.

Received 23 January 2018; accepted 14 February 2018

**Alexander S. Lutsenko** – MD, Research Fellow, Department of Neuroendocrinology and Bone Diseases<sup>1</sup>

✉ 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 124 41 01. E-mail: some91@mail.ru

**Liudmila Ya. Rozhinskaya** – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Neuroendocrinology and Bone Diseases<sup>1</sup>

**Maria A. Kareva** – MD, PhD, Head of Department of Endocrine Tumors<sup>1</sup>

**Zhanna E. Belaya** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Neuroendocrinology and Bone Diseases<sup>1</sup>

**Irina S. Maganeva** – MD, Research Fellow, Department of Parathyroid Disorders<sup>1</sup>

### Conflict of interests

The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to publication of this manuscript.

<sup>1</sup>Endocrinology Research Center; 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation



Клиническое наблюдение

# Тяжелая преэклампсия и мутация в гене *HNF4A* (*MODY1*): клиническое описание

Гурьева В.М.<sup>1</sup> • Яблокова М.Е.<sup>1</sup> • Бурумкулова Ф.Ф.<sup>1</sup> • Зубкова Н.А.<sup>2</sup> • Тюльпаков А.Н.<sup>2</sup>

Преэклампсия – акушерское осложнение, которое становится одной из важнейших причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Частота преэклампсии при сахарном диабете в 3–5 раз превышает популяционную. Для профилактики преэклампсии используют гепарин, поскольку в эксперименте показана важная его роль в процессе инвазии и дифференцировке трофобласта, а также влиянии на выработку проангиогенных факторов. В статье описано клиническое наблюдение, позволяющее расширить представления о патогенезе преэклампсии и возможностях ее профилактики. У пациентки 30 лет, ранее не имевшей серьезных соматических заболеваний, две предыдущие беременности протекали на фоне тяжелой преэклампсии с ранним началом (артериальная гипертензия, массивная протеинурия, тромбоцитопения, почечно-печеночная недостаточность). Оба ребенка родились глубоко недоношенными (24–25 недель) и погибли. Наследственность: сахарный диабет 2-го типа у бабушки по линии матери. Глюкоза венозной плазмы натощак в ранние сроки обеих беременностей составила 3,8–4,6 ммоль/л (норма < 5,1 ммоль/л). Глюкозотолерантный тест, который по протоколу проводится в 24–28 недель,

не проводился. При планировании 3-й беременности индекс массы тела 29 кг/м<sup>2</sup>, нормальные показатели артериального давления и почечной функции, отсутствие протеинурии, нет данных за антифосфолипидный синдром. В 1-м триместре глюкоза венозной плазмы натощак 4,4 ммоль/л. С ранних сроков беременности получала низкомолекулярный гепарин, с 15 недель начата гипотензивная терапия по поводу гестационной артериальной гипертензии. Манифестный диабет выявлен на 24–25-й неделе на основании глюкозотолерантного теста (4,96–10,42–11,46 ммоль/л). На фоне диеты постпрандиальная гликемия до 8,9 ммоль/л, в связи с чем с 25 недель гестации начата базис-болюсная инсулинотерапия (0,4 ЕД/кг), достигнута компенсация диабета. В 16 недель sFit1/PIGF=44 (высокий риск развития преэклампсии). При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация в гене *HNF4A*, ассоциированная с сахарным диабетом *MODY1*. С 34 недель развилась умеренная преэклампсия и задержка роста плода. Родоразрешена путем планового кесарева сечения на 38-й неделе, здоровый мальчик 2300 г, 48 см. После родов диабет компенсирован на диете. У ребенка определена аналогичная мутация. Таким образом, нельзя исключить

генетически детерминированную взаимосвязь осложнений предыдущих беременностей и манифестного сахарного диабета, выявленного в настоящую беременность. Обнаружение у беременной *MODY1* требует максимально ранней инициации инсулинотерапии для предотвращения макросомии плода и неонатальных гипогликемических состояний, а также профилактики преэклампсии. Причиной успешного завершения данной беременности можно считать назначение гепарина в ранние сроки, что позволило добиться полноценной имплантации и плацентации, а также своевременной компенсации диабета.

**Ключевые слова:** преэклампсия, профилактика преэклампсии, гестационный диабет

**Для цитирования:** Гурьева ВМ, Яблокова МЕ, Бурумкулова ФФ, Зубкова НА, Тюльпаков АН. Тяжелая преэклампсия и мутация в гене *HNF4A* (*MODY1*): клиническое описание. Альманах клинической медицины. 2018;46(3):282–8. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-282-288.

Поступила 13.02.2018;  
принята к публикации 27.03.2018

**П**реэклампсия – акушерское осложнение, которое развивается во второй половине беременности и проявляется артериальной гипертензией и протеинурией. Ее частота составляет 3–8% среди всех беременных женщин и не имеет тенденции к снижению. Тяжелые формы преэклампсии

характеризуются выраженным страданием плода и быстрым развитием полиорганной недостаточности у матери, вследствие чего служат одной из важнейших причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности в современном акушерстве. В настоящее время общедоступных методов прогнозирования данного заболевания



нет. В связи с этим диагноз устанавливается только при появлении тяжелых клинических симптомов, которые свидетельствуют о развернутой картине преэклампсии. Эффективного лечения преэклампсии на сегодняшний день не существует, для спасения жизни матери необходимо прерывание беременности, в том числе и в сроках, когда прогноз для плода неблагоприятный.

Одно из серьезных осложнений преэклампсии – HELLP-синдром (H – hemolysis (гемолиз), EL – elevated liver enzymes (повышение активности печеночных ферментов), LP – low platelets (низкое количество тромбоцитов)), который сопровождается высоким уровнем материнской заболеваемости и смертности. Частота этого синдрома составляет 10–20% среди женщин с тяжелой преэклампсией. Синдром рассматривается как вариант преэклампсии, может развиваться сам по себе или в сочетании с преэклампсией.

Патогенез преэклампсии остается не совсем ясным, однако известно, что недостаточная инвазия трофобласта в ранние сроки гестации приводит к неполноценной гестационной перестройке миометриальных сосудов, которые остаются чувствительными к прессорным факторам. В дальнейшем спазм миометриальных сосудов приводит к ишемии плаценты, и затем – к присоединению преэклампсии [1]. Гестационная гипертензия, преэклампсия и HELLP-синдром, по-видимому, связаны между собой в их патогенезе.

В ряде исследований было показано, что при преэклампсии имеет место дисбаланс между проангиогенными (плацентарный фактор роста PlGF) и антиангиогенными (белок sFlt-1 или растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1) факторами, циркулирующими в материнском кровотоке [2]. Важно, что уже за несколько недель до появления первых клинических симптомов преэклампсии в сыворотке крови наблюдается значительное повышение концентрации sFlt-1 одновременно со снижением PlGF [3, 4]. В связи с этим соотношение sFlt-1/PlGF используется в практике для прогнозирования и доклинической диагностики преэклампсии.

Известно, что некоторые соматические заболевания сопровождаются повышенной частотой преэклампсии. Так, частота преэклампсии при сахарном диабете даже в отсутствие поздних осложнений в 3–5 раз превышает популяционную, что позволяет предположить определенную роль гипергликемии в развитии дисфункции эндотелия, характерной для преэклампсии. L. Mañé и соавт. установили, что уровень гликированного гемоглобина более 5,9% повышает риск

#### **Гурьева Вера**

**Маратовна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. акушерского физиологического отделения<sup>1</sup>  
✉ 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация. Тел.: +7 (926) 862 17 28. E-mail: helgin99@gmail.com

#### **Яблокова Маргарита**

**Евгеньевна** – аспирант акушерского физиологического отделения<sup>1</sup>

#### **Бурумкулова Фатима**

**Фархадовна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. акушерского физиологического отделения<sup>1</sup>

#### **Зубкова Наталья**

**Анатольевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения наследственных эндокринопатий<sup>2</sup>

#### **Тюльпаков Анатолий**

**Николаевич** – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением наследственных эндокринопатий<sup>2</sup>

преэклампсии в 3 раза [5]. Частота преэклампсии увеличена не только у женщин с прегестационным диабетом, но и при гестационном диабете, особенно в случае его декомпенсированного течения [6].

В эксперименте на животных было показано, что снижение секреции PlGF, которое отмечается при преэклампсии, приводит к нарушениям гестационной пролиферации бета-клеток поджелудочной железы, что может быть причиной развития гестационного диабета [7].

Приводим клиническое наблюдение, позволяющее расширить представления о патогенезе преэклампсии и возможностях ее профилактики.

### **Клиническое наблюдение**

Беременная 3. (30 лет). Наследственность: сахарный диабет 2-го типа у бабушки по материнской линии. Менструальная функция: без особенностей, гинекологических заболеваний не отмечалось.

Первая беременность в 2013 г. наступила на фоне приема кломифена и осложнилась развитием умеренной преэклампсии с ранним началом (с 16–18 недель). Отмечалось умеренное повышение артериального давления (АД) с эпизодами до 150/100 мм рт. ст., протеинурия, отеков не было. Систематическую гипотензивную терапию, антикоагулянты и антиагреганты не получала. В 24 недели произошла антенатальная гибель плода, родоразрешена через естественные родовые пути, родился мертвый мальчик 480 г, 26 см. На 4-е сутки имело место повышение АД до 180/100 мм рт. ст., потребовавшее экстренной госпитализации в терапевтический стационар. Через месяц после родоразрешения АД нормализовалось, протеинурия исчезла.

Вторая беременность в 2014 г. наступила самопроизвольно, незапланированная. С 16 недель эпизоды повышения АД до 140/90 мм рт. ст. Назначена гипотензивная терапия (метилдопа и амлодипин) с положительным эффектом, фракционированный гепарин подкожно и дипиридамол перорально. В 24 недели появилась протеинурия 1–4 г/л (норма < 0,3), отмечалось увеличение аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы до 145–150 МЕ/л (норма для аланинаминотрансферазы 7–41 МЕ/л, для аспаратаминотрансферазы 10–38 МЕ/л), снижение тромбоцитов до  $78 \times 10^9$  кл/л (норма  $150–400 \times 10^9$  кл/л), а также стойкое повышение АД до 180/100 мм рт. ст. на фоне гипотензивной терапии, боли в эпигастриальной области, явления энцефалопатии. Состояние расценено как тяжелая преэклампсия, HELLP-синдром, в связи с чем пациентка родоразрешена в экстренном порядке путем малого кесарева сечения, ребенок умер в первые сутки жизни. Через месяц после родоразрешения АД нормализовалось, протеинурия исчезла.

<sup>1</sup>ФБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация



Согласно действующему в России протоколу [8], диагностика гестационного диабета проводится в две фазы: первая – при взятии беременной на учет (оценка глюкозы венозной плазмы натощак (норма < 5,1 ммоль/л)), вторая – глюкозотолерантный тест в 24–28 недель. У данной пациентки глюкоза венозной плазмы натощак в ранние сроки первой и второй беременности составила 3,8 и 4,6 ммоль/л, что соответствует норме. Глюкозотолерантный тест не был проведен в связи с тяжелыми акушерскими осложнениями (антенатальная гибель плода и преэклампсия), развившимися с 24 недель. Таким образом, можно утверждать, что данных за гестационный сахарный диабет в предыдущие беременности не было.

В 2015 г. обратилась для планирования беременности. При обследовании нормальные показатели по данным суточного мониторирования АД, отсутствие протеинурии, антифосфолипидного синдрома не выявлено, нормальные показатели клинического и биохимического анализов крови. Отмечалась избыточная масса тела (индекс массы тела 29), также выявлены гетерозиготные мутации генов *PAII* и *MTGFR*.

Третья беременность наступила спонтанно. В 1-м триместре протеинурии не было, АД по данным суточного мониторирования не повышено, глюкоза венозной плазмы натощак 4,4 ммоль/л (норма < 5,1 ммоль/л) [8]. Коагулограмма в пределах нормы. Отмечалась тенденция к гемоконцентрации, при ультразвуковом исследовании повышение индекса резистентности маточных артерий с двух сторон. С начала беременности получала фракционированный гепарин подкожно, дипиридамол перорально в непрерывном режиме.

С 13 недель отмечалось повышение АД до 135/90 мм рт. ст., в связи с чем назначена гипотензивная терапия (амлодипин 5 мг/сутки, метилдопа 500 мг/сутки) с положительным эффектом. В 15 недель определено соотношение  $sFlt-1/PlGF = 44,4$  (повышено), что свидетельствовало о крайне высоком риске развития преэклампсии; в связи с этим к терапии была добавлена ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг/сутки. В 18 недель размеры плода соответствовали сроку гестации, однако при исследовании гормональной функции плаценты выявлено снижение альфа-фетопротеина, прогестерона, эстриола, кортизола, плацентарного лактогена до 50–70% от нормы для гестационного срока. В 23 недели дислипидемия (холестерин 8 ммоль/л (норма 3,6–7,8 ммоль/л), липопротеины низкой плотности 5,53 ммоль/л (норма 1,92–4,51 ммоль/л), триглицериды 3,73 ммоль/л (норма 0,42–1,63 ммоль/л), апопротеин В 171 мг/дц (норма 60–117 мг/дц). Протеинурии не отмечалось. По данным суточного мониторирования средние показатели АД в дневное время составили 123/76 и в ночное

время – 103/56 мм рт. ст. По данным тромбодинамики выявлена гиперкоагуляция (скорость роста сгустка 29,8 мкм/мин (норма 20–29 мкм/мин), размер сгустка через 30 минут 1219 мкм (норма 800–1200 мкм)), в связи с чем доза фракционированного гепарина увеличена в 2 раза. В соответствии с клиническим протоколом [8] в 24 недели проведен глюкозотолерантный тест: 4,96–10,42–11,46 ммоль/л (норма менее 5,1–10,0–8,5 ммоль/л). Диагностирован манифестный диабет. На фоне диеты неоднократные гипергликемии после еды до 8,1 ммоль/л (норма < 7,0 ммоль/л), в сроке 24–25 недель начата инсулинотерапия. Гликированный гемоглобин 5,29% (норма < 6,1%). Гликемия на фоне инсулинотерапии в пределах целевых значений (натощак – до 5,1, через 1 час после приема пищи – до 7,0 ммоль/л).

В 25 недель суточная протеинурия 0,4 г/л (норма < 0,3 г/л). При исследовании плацентарных гормонов сохранялось снижение плацентарного лактогена на 60% от нормы, однако эстриол, прогестерон, альфа-фетопротеин были в норме.

При ультразвуковом исследовании в 30 недель – размеры плода на нижней границе нормы, умеренно выраженные нарушения маточно-плацентарного кровотока. Показатели материнского АД на фоне гипотензивной терапии, тромбоциты, трансаминазы – в пределах нормы. К проводимой терапии добавлен курс инфузий вазоактивного препарата (ксантинола никотинат).

При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация в гене *HNF4A* (MODY1).

В 34 недели – увеличение показателей АД до 140–150/90 мм рт. ст., протеинурии не было. Тромбоциты составили  $150 \times 10^9/л$ , внутриутробная задержка роста плода 1-й степени, умеренно выраженные нарушения маточно-плацентарного кровотока. Ультразвуковых признаков диабетической фетопатии у плода не отмечено. Дальнейшее наблюдение продолжено в условиях акушерского стационара. На фоне продолжения терапии (гипотензивная – амлодипин 10 мг/сутки, метилдопа 750 мг/сутки, дипиридамол 150 мг/сутки, фракционированный гепарин подкожно, инсулинотерапия, ацетилсалициловая кислота 75 мг/сутки) отрицательной динамики в состоянии матери и плода не было, беременность была пролонгирована. При сроке 37 недель пациентка была родоразрешена путем плановой операции кесарева сечения. Показанием к операции стали рубец на матке и отягощенный акушерский анамнез. Родился мальчик массой 2300, длиной 48 см с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. У ребенка – внутриутробная задержка роста 2-й степени, однако период ранней неонатальной адаптации протекал без осложнений. Течение послеоперационного периода также без осложнений. Пациентка выписана



с ребенком на 4-е сутки. После родов инсулинотерапия была отменена, пациентка компенсирована на диете. У ребенка выявлена мутация, аналогичная материнской (*HNF4A* (MODY1)). В настоящее время у ребенка течение заболевания бессимптомное.

Нарушение экспрессии *HNF4A*, вызванное мутациями, ассоциировано с инсулиновой недостаточностью и, как следствие, сахарным диабетом типа MODY1. Распространенность данного подтипа составляет около 10% среди всех вариантов MODY. Клинически дифференцировать MODY1 с другими типами MODY крайне сложно в силу схожей с MODY3 клинической картины. Данный подтип характеризуется выраженной вариабельностью клинических проявлений – от асимптоматических нарушений до тяжелого диабета с развитием кетоза. Часто нарушения углеводного обмена выявляются на фоне ожирения. Для MODY1 и MODY3 характерно наличие диабета в нескольких поколениях, выявление заболевания в 20–40 лет, прогрессирующее течение заболевания со снижением секреции инсулина бета-клетками на 1–4% в год, умеренная гипергликемия натощак или нарушение толерантности к глюкозе, значительное повышение постпрандиальной гликемии (более чем на 5 ммоль/л) [9]. Гипергликемия и снижение секреции инсулина у больных с MODY1 и MODY3 прогрессируют с течением времени, что приводит к необходимости лечения пероральными сахароснижающими препаратами или инсулином у 30–40% пациентов [10]. Пациенты с MODY1 или MODY3 могут иметь полный спектр сосудистых осложнений сахарного диабета, прежде всего ретино- и нефропатии. Как при 1-м и 2-м типах диабета, микрососудистые осложнения у пациентов с MODY1 определяются степенью гликемического контроля [11].

Подтверждение у будущей матери MODY1 или MODY3 требует максимально ранней инициации инсулинотерапии с целью профилактики макросомии плода и обусловленных этим акушерских осложнений и тяжелой неонатальной гипогликемии. Строгий контроль гликемии во время беременности у матери с вышеописанной мутацией повышает возраст манифестации диабета в потомстве с аналогичной мутацией более чем на 10 лет [12].

Помимо сахарного диабета типа MODY1 гетерозиготные мутации в гене *HNF4A* также могут вызывать значительную макросомию плода (в среднем увеличение веса на 790 г) путем увеличения внутриутробной секреции инсулина, что может приводить к транзиторной или длительной неонатальной гипогликемии [13].

## Обсуждение и заключение

Данное клиническое наблюдение представляет собой первое описание в нашей стране случая

мутации в гене *HNF1/4A* (MODY1) у пациентки с установленным во время беременности манифестным диабетом и тяжелыми акушерскими осложнениями (неоднократная преэклампсия, HELLP-синдром) в анамнезе.

Рассматривая этот случай, можно попытаться ответить на вопрос: что же все-таки позволило получить благоприятный исход при вынашивании третьей беременности? По мнению авторов, это прежде всего применение гепарина с ранних сроков беременности.

Опыт применения прямых антикоагулянтов для профилактики преэклампсии показал противоречивые результаты. Так, при тяжелой преэклампсии в анамнезе профилактическое применение гепарина вместе с аспирином более эффективно снижает частоту преэклампсии, внутриутробной задержки роста и неблагоприятного исхода беременности, чем применение только аспирина [14, 15]. В метаанализе М.А. Rodger и соавт. (2014) также показана эффективность гепарина для профилактики плаценти-ассоциированных осложнений [16]. Однако данные литературы по этому вопросу противоречивы, в некоторых публикациях не установлено взаимосвязи между применением фракционированного гепарина и снижением частоты акушерских осложнений; вместе с тем по итогам работы авторы подчеркивают, что для решения данного вопроса необходимо проведение дальнейших исследований [17].

Механизм профилактического действия гепарина окончательно не установлен. Без сомнения, определенную роль играет прямой антикоагуляционный эффект, поскольку целый ряд акушерских осложнений (в том числе преэклампсия) сопровождается явлениями гиперкоагуляции [18].

Однако действие гепарина не ограничивается его антикоагулянтным эффектом. В эксперименте показано, что такие процессы, как адгезия бластоцисты к эндометрию, ее последующая инвазия и дифференцировка трофобласта протекают при опосредованном или даже прямом участии гепарина [19, 20]. Кроме того, гепарин усиливает ангиогенез в клетках человеческой плаценты, что служит косвенным подтверждением значимости неантикоагулянтных эффектов гепарина в профилактике преэклампсии [21]. Получены данные о том, что на фоне применения фракционированного гепарина достоверно повышается уровень плацентарного фактора роста [22]. Таким образом, можно полагать, что систематическое применение гепарина у беременных с высоким риском развития преэклампсии позволит сохранить





нормальное соотношение про- и антиангиогенных факторов и избежать развития тяжелой и особенно ранней преэклампсии.

В представленном нами случае применение гепарина с ранних сроков беременности позволило избежать ранней преэклампсии и пролонгировать беременность до скрининговых сроков проведения глюкозотолерантного теста, когда был выявлен манифестный диабет. И на этом этапе, возможно, ведущим фактором, который позволил относительно благополучно пролонгировать беременность до 3-го триместра, стала именно компенсация диабета.

В свете вышеизложенных фактов и приведенного наблюдения нам представляется особенно важным условием эффективности профилактического действия гепарина его своевременное назначение – на этапе планирования или в ранние сроки беременности (1-й триместр); именно это позволяет добиться полноценной имплантации и плацентации и снизить риск развития плаценто-ассоциированных осложнений. Назначение гепарина в более поздние сроки (например, со 2-го триместра) уже не оказывает профилактического эффекта, что подтверждает представленное клиническое наблюдение.

## Литература

1. Leone LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*. 2009;53(5):812–8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127977.
2. Cerdeira AS, Karumanchi SA. Angiogenic proteins as aid in the diagnosis and prediction of preeclampsia. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2010;242:73–8. doi: 10.3109/00365513.2010.493400.
3. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004;350(7):672–83. doi: 10.1056/NEJMoa031884.
4. Verloren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, Calda P, Holzgreve W, Galindo A, Engels T, Denk B, Stepan H. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(1):58.e1–8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.037.
5. Mañé L, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, Rodríguez M, Marcelo I, Chillarón JJ, Pedro-Botet J, Llauradó G, Gortazar L, Carreras R, Payà A. Role of First-Trimester HbA1c as a Predictor of Adverse Obstetric Outcomes in a Multiethnic Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):390–7. doi: 10.1210/clinem.2016-2581.
6. Бурумкулова ФФ, Петрухин ВА, Тишина РС, Коваленко ТС, Гурьева ВМ, Троицкая МВ, Котов ЮБ, Сидорова АА. Акушерские и перинатальные осложнения при гестационном сахарном диабете. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011;LX(3):69–73.
7. Xu X, Shen J. Reduction in placental growth factor impaired gestational beta-cell proliferation through crosstalk between beta-cells and islet endothelial cells. *Am J Transl Res*. 2016;8(9):3912–20.
8. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол лечения). М.; 2014. 18 с.
9. Кураева ТЛ, Зильберман ЛИ, Титович ЕВ, Петеркова ВА. Генетика моногенных форм сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2011;(1):20–7.
10. Fajans SS, Brown MB. Administration of sulfonilureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades in patients with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care*. 1993;16(9):1254–61.
11. Steele AM, Shields BM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT, Pearson ER. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. *Diabet Med*. 2010;27(2):157–61. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02913.x.
12. Stride A, Shepherd M, Frayling TM, Bulman MP, Ellard S, Hattersley AT. Intrauterine hyperglycemia is associated with an earlier diagnosis of diabetes in HNF-1alpha gene mutation carriers. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2287–91. doi: 10.2337/diacare.25.12.2287.
13. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP, Ellard S, Ferrer J, Hattersley AT. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med*. 2007;4(4):e118. doi: 10.1371/journal.pmed.0040118.
14. Gris JC, Chauleur C, Molinari N, Marès P, Fabro-Peray P, Quérel I, Lefrant JY, Haddad B, Dautzat M. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thromb Haemost*. 2011;106(6):1053–61. doi: 10.1160/TH11-05-0340.
15. Urban G, Vergani P, Tironi R, Ceruti P, Vertemati E, Sala F, Pogliani E, Triche EW, Lockwood CJ, Paidas MJ. Antithrombotic prophylaxis in



- multiparous women with preeclampsia or intrauterine growth retardation in an antecedent pregnancy. *Int J Fertil Womens Med.* 2007;52(2–3):59–67.
16. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, Martinelli I, Perna A, Rey E, de Vries JI, Gris JC; Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood.* 2014;123(6):822–8. doi: 10.1182/blood-2013-01-478958.
17. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(7):CD004734. doi: 10.1002/14651858.CD004734.pub4.
18. Dusse LM, Alpoim PN, Lwaleed BA, de Sousa LP, Carvalho MD, Gomes KB. Is there a link between endothelial dysfunction, coagulation activation and nitric oxide synthesis in preeclampsia? *Clin Chim Acta.* 2013;415:226–9. doi: 10.1016/j.cca.2012.10.006.
19. Quaranta M, Erez O, Mastrolia SA, Koifman A, Leron E, Eshkoli T, Mazor M, Holcberg G. The physiologic and therapeutic role of heparin in implantation and placentation. *Peer J.* 2015;3:e691. doi: 10.7717/peerj.691.
20. Fiedler K, Würfel W. Effectivity of heparin in assisted reproduction. *Eur J Med Res.* 2004;9(4):207–14.
21. Sobel ML, Kingdom J, Drewlo S. Angiogenic response of placental villi to heparin. *Obstet Gynecol.* 2011;117(6):1375–83. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821b5384.
22. Yinon Y, Ben Meir E, Margolis L, Lipitz S, Schiff E, Mazaki-Tovi S, Simchen MJ. Low molecular weight heparin therapy during pregnancy is associated with elevated circulatory levels of placental growth factor. *Placenta.* 2015;36(2):121–4. doi: 10.1016/j.placenta.2014.12.008.
1. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension.* 2009;53(5):812–8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127977.
2. Cerdeira AS, Karumanchi SA. Angiogenic proteins as aid in the diagnosis and prediction of preeclampsia. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2010;242:73–8. doi: 10.3109/00365513.2010.493400.
3. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672–83. doi: 10.1056/NEJMoa031884.
4. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, Calda P, Holzgreve W, Galindo A, Engels T, Denk B, Stepan H. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(1):58.e1–8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.037.
5. Mañé L, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, Rodríguez M, Marcelo I, Chillarón JJ, Pedro-Botet J, Llauroadó G, Gortazar L, Carreras R, Payà A. Role of First-Trimester HbA1c as a Predictor of Adverse Obstetric Outcomes in a Multiethnic Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(2):390–7. doi: 10.1210/jc.2016-2581.
6. Burumkulova FF, Petrukhin VA, Tishenina RS, Kovalenko TS, Gurieva VM, Troitskaya MV, Kotov YB, Sidorova AA. Obstetric and perinatal complications on gestational diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2011;LX(3):69–73. Russian.
7. Xu X, Shen J. Reduction in placental growth factor impaired gestational beta-cell proliferation through crosstalk between beta-cells and islet endothelial cells. *Am J Transl Res.* 2016;8(9):3912–20.
8. Gestational diabetes mellitus: diagnosis, treatment, post-term follow-up. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation (the treatment protocol). Moscow; 2014. 18 p. Russian.
9. Kuraeva TL, Zilberman LI, Titovich EV, Peterkova VA. Genetics of monogenic forms of diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2011;(1):20–7. Russian.
10. Fajans SS, Brown MB. Administration of sulfonylureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades in patients with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care.* 1993;16(9):1254–61.
11. Steele AM, Shields BM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT, Pearson ER. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. *Diabet Med.* 2010;27(2):157–61. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02913.x.
12. Stride A, Shepherd M, Frayling TM, Bulman MP, Ellard S, Hattersley AT. Intrauterine hyperglycemia is associated with an earlier diagnosis of diabetes in HNF-1alpha gene mutation carriers. *Diabetes Care.* 2002;25(12):2287–91. doi: 10.2337/diacare.25.12.2287.
13. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP, Ellard S, Ferrer J, Hattersley AT. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med.* 2007;4(4):e118. doi: 10.1371/journal.pmed.0040118.
14. Gris JC, Chauleur C, Molinari N, Marès P, Fabbro-Peray P, Quérel I, Lefrant JY, Haddad B, Dautzat M. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe preeclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thromb Haemost.* 2011;106(6):1053–61. doi: 10.1160/TH11-05-0340.
15. Urban G, Vergani P, Tironi R, Ceruti P, Vertemati E, Sala F, Pogliani E, Triche EW, Lockwood CJ, Paidas MJ. Antithrombotic prophylaxis in multiparous women with preeclampsia or intrauterine growth retardation in an antecedent pregnancy. *Int J Fertil Womens Med.* 2007;52(2–3):59–67.
16. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, Martinelli I, Perna A, Rey E, de Vries JI, Gris JC; Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood.* 2014;123(6):822–8. doi: 10.1182/blood-2013-01-478958.
17. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(7):CD004734. doi: 10.1002/14651858.CD004734.pub4.
18. Dusse LM, Alpoim PN, Lwaleed BA, de Sousa LP, Carvalho MD, Gomes KB. Is there a link between endothelial dysfunction, coagulation activation and nitric oxide synthesis in preeclampsia? *Clin Chim Acta.* 2013;415:226–9. doi: 10.1016/j.cca.2012.10.006.
19. Quaranta M, Erez O, Mastrolia SA, Koifman A, Leron E, Eshkoli T, Mazor M, Holcberg G. The physiologic and therapeutic role of heparin in implantation and placentation. *Peer J.* 2015;3:e691. doi: 10.7717/peerj.691.
20. Fiedler K, Würfel W. Effectivity of heparin in assisted reproduction. *Eur J Med Res.* 2004;9(4):207–14.
21. Sobel ML, Kingdom J, Drewlo S. Angiogenic response of placental villi to heparin. *Obstet Gynecol.* 2011;117(6):1375–83. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821b5384.
22. Yinon Y, Ben Meir E, Margolis L, Lipitz S, Schiff E, Mazaki-Tovi S, Simchen MJ. Low molecular weight heparin therapy during pregnancy is associated with elevated circulatory levels of placental growth factor. *Placenta.* 2015;36(2):121–4. doi: 10.1016/j.placenta.2014.12.008.



## Severe preeclampsia and gene mutation *HNF4A* (MODY1): a case report

V.M. Gur'eva<sup>1</sup> • M.E. Yablokova<sup>1</sup> • F.F. Burumkulova<sup>1</sup> •  
N.A. Zubkova<sup>2</sup> • A.N. Tyul'pakov<sup>2</sup>

Preeclampsia is an obstetric complication that is becoming a major cause of maternal and perinatal morbidity and mortality. The rate of preeclampsia in diabetes mellitus is 3 to 5-fold higher than in the population. Heparin is used for prevention of preeclampsia due to its experimentally shown important role in the trophoblast invasion and differentiation, as well as its influence on the production of proangiogenic factors. The paper gives a clinical case report that broadens our understanding on the preeclampsia pathophysiology and possibilities of its prevention. A 30-year old patient with no past history of serious physical illnesses had her two previous pregnancies with severe preeclampsia of early onset (arterial hypertension, massive proteinuria, thrombocytopenia, renal and hepatic insufficiency). Both babies were born extremely preterm (24 to 25 weeks of gestation) and died. Her hereditary background included type 2 diabetes in her maternal grandmother. At early terms of both pregnancies she had her fasting venous plasma glucose of 3.8 to 4.6 mmol/L (normal, < 5.1 mmol/L). Oral glucose tolerance test which had to be performed at 24 to 28 weeks of gestation, according to the protocol, was not performed. While planning for the third pregnancy, her body mass index was 29 kg/m<sup>2</sup>, with normal values of the blood pressure and renal function, no proteinuria and no evidence of the anti-phospholipid syndrome. In the 1<sup>st</sup> trimester, she had her fasting venous plasma glucose of 4.4 mmol/L. From the early term of her pregnancy, the patient was administered low molecular weight heparin; from the week 15, she was started with antihypertensive medications due to gestational arterial hypertension. Manifest diabetes was diagnosed at week 24 to 25 based on the results of the oral

glucose tolerance test (4.96–10.42–11.46 mmol/L). With diet treatment, she had her postprandial glycaemia of up to 8.9 mmol/L, causing the initiation of basal-bolus insulin therapy from week 25 of gestation (0.4 U/kg), with achievement of good glucose control. At week 16, she had her sFlt1/PIGF level of 44 (high risk of preeclampsia). Molecular genetic assessment identified a *HNF4A* gene mutation, associated with MODY1. From week 34, she had moderate preeclampsia and fetal growth delay. An elective cesarean section was performed at week 38, with a healthy boy of 2300 g and 48 cm. After delivery, her diabetes was controlled by diet. The baby had an identical mutation. Thus, one cannot exclude a genetically determined link between complications of previous pregnancies and manifest diabetes diagnosed during the current pregnancy. Diagnosis of MODY1 in a pregnant patient would require the earliest initiation insulin treatment to prevent fetal macrosomia and neonatal hypoglycemia, as well as to prevent preeclampsia. The reason of successful outcome of this pregnancy could be related to heparin administration at the early terms of pregnancy that allowed for appropriate implantation and placenta formation, as well as for timely good glucose control.

**Key words:** preeclampsia, prevention of preeclampsia, gestational diabetes

**For citation:** Gur'eva VM, Yablokova ME, Burumkulova FF, Zubkova NA, Tyul'pakov AN. Severe preeclampsia and gene mutation *HNF4A* (MODY1): a case report. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(3):282–8. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-282-288.

Received 13 February 2018; accepted 27 March 2018

### Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

### Funding

The study was supported by the grants RNF No. 16-15-10408 and RFFI No. 16-01-00646a.

**Vera M. Gur'eva** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Obstetrics<sup>1</sup>

✉ 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 862 17 28.

E-mail: helgin99@gmail.com

**Margarita E. Yablokova** – Postgraduate student, Department of Obstetrics<sup>1</sup>

**Fatima F. Burumkulova** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Obstetrics<sup>1</sup>

**Natalya A. Zubkova** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Hereditary Endocrinopathies<sup>2</sup>

**Anatoliy N. Tyul'pakov** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Hereditary Endocrinopathies<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation

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



Клиническое наблюдение

# Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в диагностике инсулиномы поджелудочной железы: клинический случай

Юкина М.Ю.<sup>1</sup> • Нуралиева Н.Ф.<sup>1</sup> • Трошина Е.А.<sup>1</sup> • Воронцов А.В.<sup>1</sup> • Владимиров В.П.<sup>1</sup> • Солдатова Т.В.<sup>1</sup> • Кузнецов Н.С.<sup>1</sup> • Латкина Н.В.<sup>1</sup> • Измайлова Н.С.<sup>1</sup>

**Юкина Марина Юрьевна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отдела терапевтической эндокринологии<sup>1</sup>  
✉ 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 668 20 73,  
+7 (926) 267 47 71.  
E-mail: kuronova@yandex.ru

**Нуралиева Нурана Фейзуллаевна** – науч. сотр. отдела терапевтической эндокринологии<sup>1</sup>

**Трошина Екатерина Анатольевна** – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующая отделом терапевтической эндокринологии<sup>1</sup>

**Воронцов Александр Валерьевич** – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением магнитно-резонансной томографии и отделением компьютерной томографии<sup>1</sup>

**Владимирова Виктория Павловна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения магнитно-резонансной томографии и отделения компьютерной томографии<sup>1</sup>

**Солдатова Татьяна Васильевна** – канд. мед. наук, заведующая отделением ультразвуковой диагностики<sup>1</sup>

**Кузнецов Николай Сергеевич** – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом хирургии<sup>1</sup>

**Латкина Нонна Вадимовна** – канд. мед. наук, врач-хирург отдела хирургии<sup>1</sup>

**Измайлова Наталья Сергеевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отдела фундаментальной патоморфологии<sup>1</sup>

Топическая диагностика инсулиномы остается актуальной проблемой вследствие низкого уровня выявляемости опухоли (около 75%), противоречивости данных о ее локализации при применении разных методов визуализации (более чем в 50%), отсутствия единого алгоритма диагностики. В клинической практике проводится множество различных визуализирующих исследований, в том числе с введением контрастных веществ и обладающих лучевой нагрузкой, а также инвазивных исследований, которые ассоциированы с риском различных осложнений, имеют высокую стоимость и характеризуются длительным обследованием. Таким образом, представляется необходимым проведение поиска высокочувствительных и безопасных методов топической диагностики инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы. В описанном клиническом наблюдении диагноз инсулиномы верифицирован при помощи диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии – точного и неинвазивного метода, не оказывающего ионизирующего воздействия и не требующего введения контрастных веществ. Данная технология на основании микроструктурных патологических изменений позволяет выявить опухоль малых размеров

и провести дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных новообразований. Вместе с тем в настоящее время опыт применения диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в диагностике инсулинпродуцирующей нейроэндокринной опухоли ограничен; для оценки перспективы внедрения метода в клиническую практику требуется изучение его эффективности на большой когорте пациентов.

**Ключевые слова:** инсулинома, топическая диагностика, диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография

**Для цитирования:** Юкина МЮ, Нуралиева НФ, Трошина ЕА, Воронцов АВ, Владимиров ВП, Солдатова ТВ, Кузнецов НС, Латкина НВ, Измайлова НС. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в диагностике инсулиномы поджелудочной железы: клинический случай. Альманах клинической медицины. 2018;46(3):289–95. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-289-295.

Поступила 27.01.2018;  
принята к публикации 22.02.2018

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация



**И**нсулинома в большинстве случаев представляет собой доброкачественную солитарную нейроэндокринную опухоль поджелудочной железы малых размеров (в 55–70% не более 1,5 см на момент манифестации) с высокой частотой полного выздоровления при оперативном вмешательстве [1]. Заболевание характеризуется автономной секрецией инсулина с развитием яркой клинической картины гипогликемического синдрома (возбуждение, потливость, тремор, двигательно-речевые нарушения и другие симптомы).

Диагностика инсулиномы состоит из двух этапов: лабораторного подтверждения гиперинсулинемической гипогликемии и определения локализации опухоли. Для топической диагностики в первую очередь применяются неинвазивные методы – ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ). Сложности визуализации инсулиномы обычно обусловлены малым размером опухоли на момент появления клинических симптомов и низкой интенсивностью кровотока [1, 2]. Вследствие вышеизложенных особенностей, существующие на данный момент методы позволяют выявить опухоль только в 75% случаев, и более чем в 50% случаев полученные данные противоречат друг другу. Инвазивные методы исследования (ангиография, раздельная артериальная стимуляция кальцием с забором крови на инсулин из вен поджелудочной железы, эндоскопическое ультразвуковое исследование) сопряжены с риском различных осложнений, высокой стоимостью и большой длительностью исследования и также не обладают 100% чувствительностью и специфичностью.

Для первичной визуализирующей диагностики инсулиномы целесообразно применение неинвазивного и точного метода, не оказывающего ионизирующего воздействия и не требующего введения контрастных веществ. Такие свойства присущи диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ-МРТ). Технология позволяет получить информацию о движении молекул воды в тканях, которое является анизотропным, то есть ограниченным в одном или нескольких направлениях. В частности, этот процесс зависит от особенностей строения внутри- и внеклеточного пространства, клеточных мембран, а также наличия макромолекул. Так, диффузия молекул воды более ограничена во внутриклеточном пространстве по сравнению с межклеточным пространством и сосудистым руслом. Используя ДВ-МРТ, можно

охарактеризовать скорость движения молекул в различных направлениях путем определения коэффициента диффузии (apparent diffusion coefficient – ADC) [3, 4].

С целью улучшения визуализации патологических структур при помощи ДВ-МРТ (то есть увеличения контрастности изображения) и уменьшения погрешности при расчете ADC необходимо подавление сигнала, исходящего из нормальных тканей. Это достигается изменением чувствительности сканера к диффузии, которая определяется так называемым  $b$ -фактором (диффузионным фактором, коэффициентом диффузионного взвешивания). Исследование рекомендуется проводить как минимум с тремя различными значениями диффузионного фактора: 0  $\text{с/мм}^2$ ,  $\geq 100 \text{ с/мм}^2$ ,  $\geq 500 \text{ с/мм}^2$  (чаще всего 500–750  $\text{с/мм}^2$ , реже  $> 1000 \text{ с/мм}^2$ ). В зависимости от исследуемой анатомической зоны и типа патологического процесса предпочтительно использовать разные диапазоны коэффициента диффузионного взвешивания. При  $b=0 \text{ с/мм}^2$  получают анатомическое изображение, не отражающее диффузию, при значениях  $b$ -фактора  $\geq 100 \text{ с/мм}^2$  подавляется сигнал молекул воды с высокой скоростью движения (в частности, в крови), и при высоких значениях  $b$ -фактора ( $\geq 500 \text{ с/мм}^2$ ) подавляется сигнал от тканей с плотным содержанием клеток. Во время исследований с ненулевым  $b$ -фактором измеряется интенсивность сигнала и далее рассчитывается ADC. Распределение коэффициентов диффузии в обследуемой зоне отражается на так называемых ADC-картах [3].

Как известно, опухолевая ткань характеризуется тканевой и клеточной атипией. В частности, в большинстве новообразований отмечена высокая клеточная плотность, которая обуславливает уменьшение диффузии воды и, соответственно, ADC. Злокачественные опухоли (в том числе эндокринные опухоли поджелудочной железы), в которых тканевая дезорганизация и другие изменения выражены в большей степени, имеют более низкий ADC по сравнению с доброкачественными [3, 5]. Согласно Y. Wang и соавт., доброкачественные эндокринные опухоли поджелудочной железы имеют гиперинтенсивный сигнал при низком  $b$ -факторе, а злокачественные опухоли сохраняют гиперинтенсивность при высоком  $b$ -факторе [5]. Таким образом, метод позволяет провести дифференциальный диагноз между доброкачественными и злокачественными новообразованиями. Вместе с тем при наличии инфекционного процесса или абсцесса с вязким содержимым (диффузия снижена) может быть



получен ложноположительный результат, тогда как при наличии высокодифференцированной неоплазии, опухоли с кистозным компонентом или зоной некроза (диффузия повышена) может быть получен ложноотрицательный результат [3].

Технология ДВ-МРТ с подсчетом ADC позволяет прогнозировать и контролировать эффективность химио- и лучевой терапии, диагностировать региональные и отдаленные метастазы, а также рецидив опухоли. Сегодня ДВ-МРТ широко используется не только в онкологической практике, но и в неврологии. В частности, метод позволяет подтвердить наличие острого нарушения мозгового кровообращения в течение 30 минут после развития ишемии, провести дифференциальный диагноз между абсцессом мозга и другой патологией. Рассматривается потенциальная возможность применения технологии ДВ-МРТ в клинических исследованиях лекарственных средств [3].

Опыт применения ДВ-МРТ в диагностике инсулинпродуцирующей нейроэндокринной опухоли ограничен. Описан случай выявления инсулиномы малых размеров при помощи данного метода. При этом результаты КТ и МРТ с контрастированием (T1- и T2-взвешенные изображения), сцинтиграфии соматостатиновых рецепторов были отрицательными или неинформативными. Гистологическое исследование выявило фиброз стромы опухоли, что, по мнению авторов, было причиной отсутствия визуализации инсулиномы при КТ и МРТ с контрастированием [1]. Мы представляем клиническое наблюдение успешного применения ДВ-МРТ в диагностике инсулиномы поджелудочной железы.

## Клиническое наблюдение

Пациентка В., 31 год, поступила в отдел терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в мае 2017 г. с жалобами на эпизоды помутнения сознания, ухудшения речевоспроизведения и зрения, дрожи в теле, генерализованные судороги, купирующиеся приемом продуктов, богатых простыми углеводами, с частотой 1–2 раза в месяц, провоцирующиеся длительным отсутствием приема углеводов.

Со слов пациентки, вышеперечисленные симптомы возникли в 2013 г., в связи с чем длительное время наблюдалась у невролога. По данным МРТ головного мозга (2016) – без патологии, уровни тропных гормонов гипоталамуса (тиреотропного гормона, аденокортикотропного гормона, пролактина) в пределах референсных значений. Летом 2016 г. после очередного эпизода с потерей сознания выявлена гипогликемия около 0 ммоль/л. По месту жительства рекомендовано

частое дробное питание продуктами с высоким содержанием простых углеводов, проба с голоданием не выполнялась. По результатам УЗИ и МРТ объемных образований в проекции поджелудочной железы не выявлено.

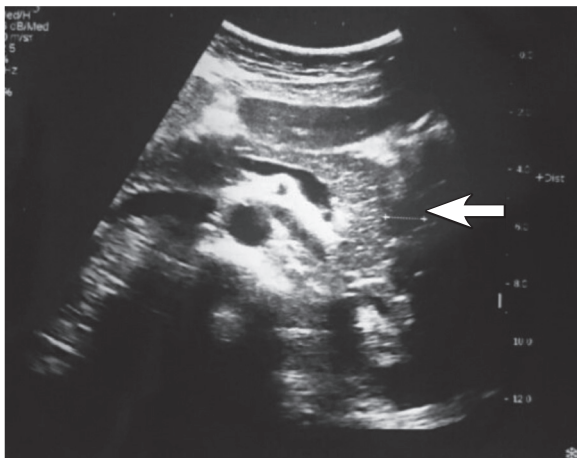
При поступлении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»: вес 65 кг, рост 173 см, ИМТ 21,7 кг/м<sup>2</sup>, артериальное давление 125/80 мм рт. ст., гликемия 3,5 ммоль/л. Неврологический статус без особенностей, незначительное снижение концентрации внимания.

В отделении выполнена проба с голоданием, прекращена через 16 часов 40 минут на фоне выраженного снижения концентрации внимания, нарушения речевоспроизведения, онемения верхних конечностей, головной боли, выраженной общей слабости. Результаты анализов крови по окончании пробы соответствовали автономной гиперсекреции инсулина на фоне гипогликемического синдрома: гликемия 1,75 ммоль/л, С-пептид 4,57 нг/мл, инсулин 44,01 мкЕ/мл. Данных за надпочечниковую и соматотропную недостаточность, а также инсулиновый аутоиммунный синдром не получено: инсулиноподобный фактор роста-1 285,2 нг/мл, кортизол 765,9 нмоль/л, аутоантитела к инсулину 9,8 Ед/л. Пациентке разъяснены принципы частого дробного питания с высоким содержанием углеводов, на этом фоне в период госпитализации однократно развился эпизод гипогликемии со снижением уровня глюкозы до 3 ммоль/л (при подробном расспросе – данный приступ был обусловлен несоблюдением диетических рекомендаций).

С целью топической диагностики инсулинпродуцирующей нейроэндокринной опухоли выполнено инструментальное обследование: УЗИ, МРТ и мультиспиральная компьютерная томография (с контрастным усилением) органов брюшной полости и забрюшинного пространства. При УЗИ органов брюшной полости в хвосте поджелудочной железы (на границе с телом) определяется изозоногенное объемное образование размером 12 мм (рис. 1).

По данным мультиспиральной компьютерной томографии, в хвосте (ближе к телу) поджелудочной железы визуализируется гиперконтрастное образование овальной формы с четкими неровными контурами, однородной структуры, размерами 12,3 × 8,3 мм плотностью 16 ед.Н в артериальную фазу (нейроэндокринное образование) (рис. 2).

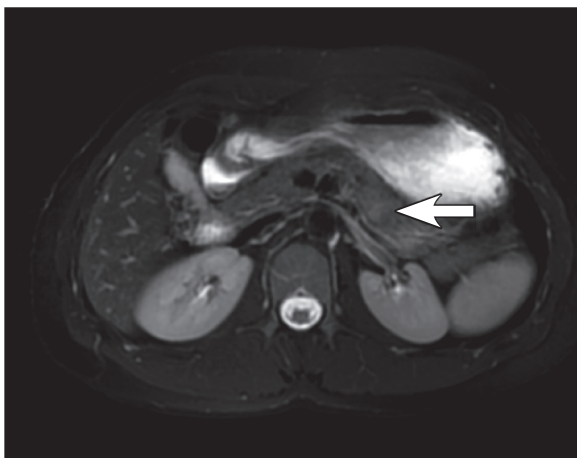
По результатам МРТ, в паренхиме поджелудочной железы на границе тела и хвоста определяется образование овальной формы, размерами 11 × 9 мм, гиперинтенсивное на диффузионно-взвешенных изображениях (ADC 2000 × 10<sup>-6</sup> мм<sup>2</sup>/с), умеренно гиперинтенсивное на T2-взвешенных изображениях, умеренно гипоинтенсивное на T1-взвешенных изображениях (рис. 3–5).



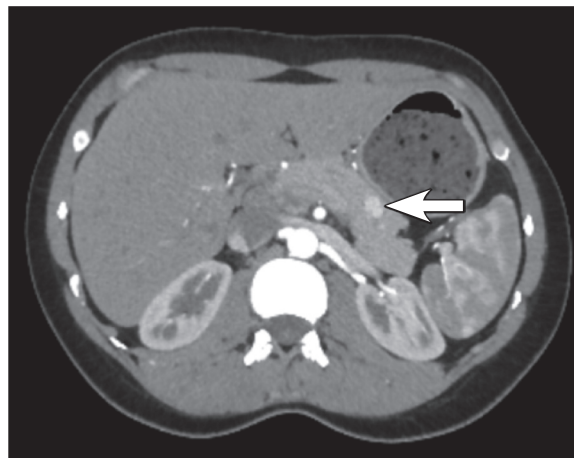
**Рис. 1.** Ультразвуковое исследование. Опухоль хвоста поджелудочной железы (указана стрелкой)

В ходе обследования у пациентки с верифицированным диагнозом нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы исключен синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа: уровень паратиреоидного гормона в пределах референсных значений, данных за аденому гипофиза и гиперсекрецию тропных гормонов (согласно результатам исследований, выполненных по месту жительства) не получено.

Таким образом, на основании клинической картины, гормонального и биохимического анализов, а также данных различных визуализирующих методов диагностирован «Органический гиперинсулинизм, гипогликемический синдром. Инсулинома хвоста поджелудочной железы». Рекомендовано оперативное лечение, противопоказаний по данным дополнительного обследования не выявлено.

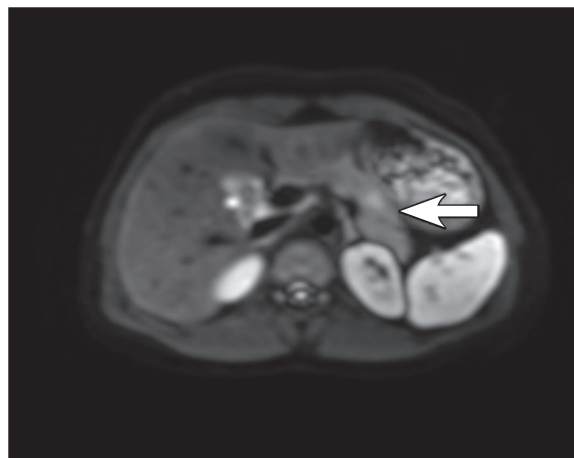


**Рис. 3.** Магнитно-резонансная томография. Опухоль на границе тела и хвоста поджелудочной железы (указана стрелкой): T2-взвешенное изображение, аксиальный срез

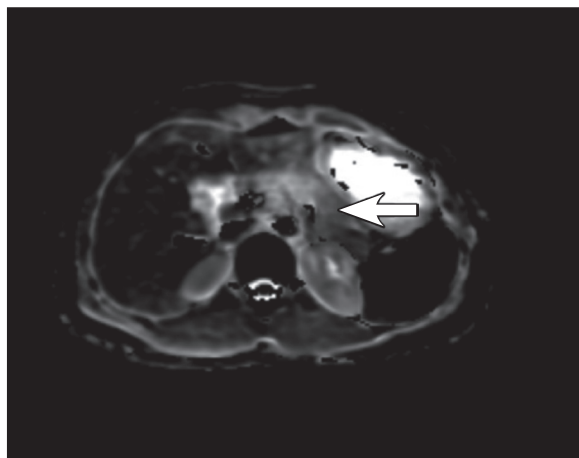


**Рис. 2.** Мультиспиральная компьютерная томография с контрастным усилением. Опухоль хвоста поджелудочной железы (указана стрелкой): аксиальный срез, артериальная фаза

В отделе хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» произведена лямбофренолапаротомия слева, субтотальная резекция поджелудочной железы с опухолью и спленэктомия (05.06.2017). Продолжительность операции 225 минут. Под общим обезболиванием произведена лямбофренолапаротомия слева. Выполнена мобилизация большой кривизны желудка на всем протяжении. При ревизии хвост поджелудочной железы расположен в воротах селезенки, в толще тела поджелудочной железы (на границе с хвостом) определяется опухоль плотноэластической консистенции 2,0 см в диаметре. При интраоперационном УЗИ в указанной зоне определяется гипоехогенное образование 2,0 см в диаметре с четкими контурами, опухоль интимно прилегает к главному панкреатическому протоку, отступая его, также близко прилегает к селезеночной



**Рис. 4.** Магнитно-резонансная томография. Опухоль на границе тела и хвоста поджелудочной железы (указана стрелкой): диффузионно-взвешенное изображение, аксиальный срез, b-фактор=600



**Рис. 5.** Магнитно-резонансная томография. ADC-карта. Опухоль на границе тела и хвоста поджелудочной железы (указана стрелкой): аксиальный срез, ADC  $2000 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$

вене. Других патологических образований в поджелудочной железе не выявлено. В этих условиях решено произвести субтотальную резекцию поджелудочной железы с опухолью и спленэктомия. Произведена мобилизация селезенки, хвоста и тела поджелудочной железы. Выполнена спленэктомия, субтотальная резекция поджелудочной железы с опухолью с использованием ультразвукового скальпеля. Селезеночные сосуды лигированы отдельно на уровне резекции. Дренажирование брюшной полости тремя дренажами: № 1 – к культи поджелудочной железы, № 2 – ложе удаленной селезенки, № 3 – плевральная полость. Произведено послойное ушивание раны.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Гликемия в течение суток 5,8–6,1 ммоль/л. Послеоперационные раны – закрыты первичным натяжением. Дренажи удалены, швы сняты.

По данным морфологического исследования послеоперационного материала поджелудочной железы: макропрепарат – фрагмент ткани с прилежащей жировой клетчаткой размером 8,5×4,0×3,0 см. На разрезе серо-желтая дольчатая с кровоизлияниями и серо-коричневым узловым образованием с четкой неровной границей. Размер узла 1,5 см в наибольшем измерении. Микроскопическое описание: неинкапсулированный опухолевый узел альвеолярного строения из мономорфных клеток с зернистой эозинофильной цитоплазмой. В крае резекции опухолевого роста не обнаружено. Митотическая активность составляет менее 2 митозов в 10 полях зрения с объективом 40/0,65. С целью верификации диагноза на материале парафинового блока, приготовленного при стандартных условиях фиксации и проводки, проведено дополнительное иммуногистохимическое исследование опухоли поджелудочной железы

с диагностическими антителами: Ki67, синаптофизин, хромогранин А и к соматостатиновым рецепторам 2-го типа (SSTR2). В клетках опухоли выявлена диффузная экспрессия синаптофизина, хромогранина А, индекс Ki-67 – менее 2%; экспрессия SSTR2 – не определяется. Заключение: иммуноморфологические признаки опухоли соответствуют нейроэндокринной опухоли G1, T1aNxMx (AJCC 2010, ENETS).

## Обсуждение

Перед обсуждением особенностей топической диагностики хотелось бы обратить внимание на ряд типичных ошибок, допущенных при обследовании больной до обращения в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Приведенное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует низкий уровень осведомленности врачей первичного звена о клинических признаках гипогликемического синдрома и его диагностических критериях: пациентка 3 года наблюдалась у невролога и получала патогенетически необоснованное лечение, а эндокринологом были даны лишь диетические рекомендации, забор крови на инсулин, С-пептид и глюкозу не проводился, проба с голоданием не назначалась. Таким образом, очевидна необходимость дополнительного обучения врачей первичного звена и эндокринологов особенностям диагностики и лечения гипогликемического синдрома.

Необходимо отметить, что по результатам УЗИ и МРТ, выполненных в медицинских учреждениях по месту жительства, данных за объемное образование поджелудочной железы не получено. Тем не менее при обследовании в условиях нашего центра топический диагноз не вызывал сомнений на всех проведенных визуализирующих исследованиях и был подтвержден при интраоперационной ревизии и патоморфологическом исследовании. Это еще раз подтверждает, что для визуализации инсулиномы поджелудочной железы требуются специалисты функциональной диагностики экспертного уровня и проведение диагностических мероприятий в целом целесообразно исключительно в условиях специализированных стационаров.

По данным МРТ выявлены типичные (в соответствии с данными литературы [6]) магнитно-резонансные признаки инсулиномы: образование умеренно гиперинтенсивное на T2-взвешенных изображениях и умеренно гипоинтенсивное на T1-взвешенных изображениях. На диффузионно-взвешенных изображениях визуализируется гиперинтенсивное образование (ADC  $2000 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ , b-фактор=600), что позволило предположить доброкачественный характер





опухоли, впоследствии подтвержденный иммуноморфологическими признаками опухоли (G1, T1aNxMx). Таким образом, результаты описанного клинического наблюдения соответствуют данным других исследователей о наличии ассоциации между уровнем ADC, степенью дифференцировки и злокачественным потенциалом опухоли [7, 8].

С учетом изложенных данных мы полагаем, что ДВ-МРТ как высокочувствительный, неинвазивный и не оказывающий ионизирующего воздействия метод может применяться в качестве исследования первой линии при топическом поиске инсулиномы. Аналогичного мнения, но в отношении всех нейроэндокринных опухолей, придерживаются и другие авторы [9–12]. Именно поэтому представляется необходимым

накопление данных о диагностической точности ДВ-МРТ на группе пациентов с инсулиномой.

## Выводы

- Пациенты с подозрением на гипогликемический синдром, в частности инсулиному, должны быть обследованы в условиях высокоспециализированных центров экспертного уровня.
- ДВ-МРТ – эффективный и безопасный метод топической диагностики инсулиномы поджелудочной железы, в том числе малых размеров.
- Для оценки точности ДВ-МРТ при топической диагностике инсулиномы требуется проведение исследований на большой когорте пациентов. ©

### Конфликт интересов

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

### Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания «Наследственные опухолевые синдромы и множественные эндокринные неоплазии: персонализация диагностики и лечения, прогнозирование рисков, идентификация ядерных семей» на 2018–2020 гг.

## Литература

1. Anaye A, Mathieu A, Closset J, Bali MA, Metens T, Matos C. Successful preoperative localization of a small pancreatic insulinoma by diffusion-weighted MRI. *JOP*. 2009;10(5):528–31.
2. McAuley G, Delaney H, Colville J, Lyburn I, Worsley D, Govender P, Torreggiani WC. Multimodality preoperative imaging of pancreatic insulinomas. *Clin Radiol*. 2005;60(10):1039–50. doi: 10.1016/j.crad.2005.06.005.
3. Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, Dzik-Jurasz A, Ross BD, Van Cauteren M, Collins D, Hammoud DA, Rustin GJ, Taouli B, Choyke PL. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia*. 2009;11(2):102–25.
4. Китаев СВ, Попова ТА. Принципы визуализации диффузионного тензора и его применение в неврологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012;6(1):48–54.
5. Wang Y, Miller FH, Chen ZE, Merrick L, Mortele KJ, Hoff FL, Hammond NA, Yaghmai V, Nikolaidis P. Diffusion-weighted MR imaging of solid and cystic lesions of the pancreas. *Radiographics*. 2011;31(3):E47–64. doi: 10.1148/rgr.313105174.
6. Taieb D, Legmann P, Prat F, Chevallier P, Tenenbaum F; French Endocrine Society. Topographic diagnosis: respective roles of morphological and functional imaging. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(3):185–90. doi: 10.1016/j.ando.2013.05.008.
7. Tamm EP, Bhosale P, Lee JH, Rohren EM. State-of-the-art Imaging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25(2):375–400. doi: 10.1016/j.soc.2015.11.007.
8. De Robertis R, Onofrio MD, Tinazzi-Martini P, Pregarz M, Crosara S, Canestrini S, Demozzi E, Pozzi Mucelli R. Diffusion weighted imaging: an additional value for the magnetic resonance study of pancreatic neoplasms [Internet]. 2014. doi: 10.1594/ecr2014/C-0053.
9. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, Fazio N, Giammarile F, Hicks RJ, Kjaer A, Krenning E, Kwkkeboom D, Lombard-Bohas C, O'Connor JM, O'Toole D, Rockall A, Wiedenmann B, Valle JW, Vullierme MP; Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):212–44. doi: 10.1159/000471879.
10. Farchione A, Rufini V, Brizi MG, Iacovazzo D, Larghi A, Massara RM, Petrone G, Poscia A, Treglia G, De Marinis L, Giordano A, Rindi G, Bonomo L. Evaluation of the Added Value of Diffusion-Weighted Imaging to Conventional Magnetic Resonance Imaging in Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Comparison With 68Ga-DOTANOC Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *Pancreas*. 2016;45(3):345–54. doi: 10.1097/MPA.0000000000000461.
11. Kartalis N, Mucelli RM, Sundin A. Recent developments in imaging of pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):193–202.
12. d'Assignies G, Fina P, Bruno O, Vullierme MP, Tubach F, Paradis V, Sauvanet A, Ruzsniowski P, Vilgrain V. High sensitivity of diffusion-weighted MR imaging for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors: comparison with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2013;268(2):390–9. doi: 10.1148/radiol.13121628.

## References

1. Anaye A, Mathieu A, Closset J, Bali MA, Metens T, Matos C. Successful preoperative localization of a small pancreatic insulinoma by diffusion-weighted MRI. *JOP*. 2009;10(5):528–31.
2. McAuley G, Delaney H, Colville J, Lyburn I, Worsley D, Govender P, Torreggiani WC. Multimodality preoperative imaging of pancreatic insulinomas. *Clin Radiol*. 2005;60(10):1039–50. doi: 10.1016/j.crad.2005.06.005.
3. Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, Dzik-Jurasz A, Ross BD, Van Cauteren M, Collins D, Hammoud DA, Rustin GJ, Taouli B, Choyke PL. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia*. 2009;11(2):102–25.
4. Китаев СВ, Попова ТА. Principles of visualization of the diffusion tensor and its application in neurology. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2012;6(1):48–54. Russian.
5. Wang Y, Miller FH, Chen ZE, Merrick L, Mortele KJ, Hoff FL, Hammond NA, Yaghmai V, Nikolaidis P. Diffusion-weighted MR imaging of solid and cystic lesions of the pancreas. *Radiographics*. 2011;31(3):E47–64. doi: 10.1148/rgr.313105174.



6. Taieb D, Legmann P, Prat F, Chevallier P, Tenenbaum F; French Endocrine Society. Topographic diagnosis: respective roles of morphological and functional imaging. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(3):185–90. doi: 10.1016/j.ando.2013.05.008.
7. Tamm EP, Bhosale P, Lee JH, Rohren EM. State-of-the-art Imaging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25(2): 375–400. doi: 10.1016/j.soc.2015.11.007.
8. De Robertis R, Onofrio MD, Tinazzi-Martini P, Pregarz M, Crosara S, Canestrini S, Demozzi E, Pozzi Mucelli R. Diffusion weighted imaging: an additional value for the magnetic resonance study of pancreatic neoplasms [Internet]. 2014. doi: 10.1594/ecr2014/C-0053.
9. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, Fazio N, Giammarile F, Hicks RJ, Kjaer A, Krenning E, Kwkkeboom D, Lombard-Bohas C, O'Connor JM, O'Toole D, Rockall A, Wiedenmann B, Valle JW, Vullierme MP; Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):212–44. doi: 10.1159/000471879.
10. Farchione A, Rufini V, Brizi MG, Iacovazzo D, Larghi A, Massara RM, Petrone G, Poscia A, Treglia G, De Marinis L, Giordano A, Rindi G, Bonomo L. Evaluation of the Added Value of Diffusion-Weighted Imaging to Conventional Magnetic Resonance Imaging in Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Comparison With 68Ga-DOTANOC Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *Pancreas*. 2016;45(3):345–54. doi: 10.1097/MPA.0000000000000461.
11. Kartalis N, Mucelli RM, Sundin A. Recent developments in imaging of pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2): 193–202.
12. d'Assignies G, Fina P, Bruno O, Vullierme MP, Tubach F, Paradis V, Sauvanet A, Ruzsniwski P, Vilgrain V. High sensitivity of diffusion-weighted MR imaging for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors: comparison with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2013;268(2):390–9. doi: 10.1148/radiol.13121628.

## Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of pancreatic insulinoma: a clinical case

M.Yu. Yukina<sup>1</sup> • N.F. Nuralieva<sup>1</sup> • E.A. Troshina<sup>1</sup> • A.V. Vorontsov<sup>1</sup> • V.P. Vladimirova<sup>1</sup> • T.V. Soldatova<sup>1</sup> • N.S. Kuznetsov<sup>1</sup> • N.V. Latkina<sup>1</sup> • N.S. Izmaylova<sup>1</sup>

The topical diagnosis of insulinoma continues to be an actual problem of modern medicine due to low detection rate of the tumor (about 75%) and inconsistent data on its localization when using various methods of visualization (more than in 50% of cases), as well as the lack of a single diagnostic algorithm. In the clinical practice, many different imaging assessments are conducted, including those with the administration of contrast agents and associated with radiation load, as well as invasive studies, associated with risk of various complications, high costs and duration of the examination. Thus, the search for highly sensitive and safe methods of topical diagnosis of the insulin-producing pancreatic tumor seems relevant. In the presented clinical case, the diagnosis of insulinoma is verified by diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI). It is an accurate and non-invasive method that does not involve exposure to ionizing radiation and does not require any administration of contrast agents.

This technology, based on microstructural pathological changes, allows to identify small tumors and to make a differential diagnosis of benign and malignant neoplasms. However, at present the experience of DW-MRI use for the diagnosis of an insulin-producing neuroendocrine tumor is limited. Evaluation of its effectiveness in a large patient cohort would be necessary to assess the prospects for its introduction into clinical practice.

**Key words:** insulinoma, topical diagnosis, diffusion-weighted magnetic resonance imaging

**For citation:** Yukina MYu, Nuralieva NF, Troshina EA, Vorontsov AV, Vladimirova VP, Soldatova TV, Kuznetsov NS, Latkina NV, Izmaylova NS. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of pancreatic insulinoma: a clinical case. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(3):289–95. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-289-295.

Received 27 January 2018; accepted 22 February 2018

### Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

### Funding

The work has been performed under the state research task "Hereditary tumor syndromes and multiple endocrine neoplasms: personalization of their diagnosis and treatment, risk prediction, identification of the core families" for 2018 to 2020.

**Marina Yu. Yukina** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology<sup>1</sup>  
 ✉ 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 668 20 73, +7 (926) 267 47 71.  
 E-mail: kuronova@yandex.ru

**Nurana F. Nuralieva** – MD, Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology<sup>1</sup>

**Ekaterina A. Troshina** – Corresponding Member of the RAS, MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapeutic Endocrinology<sup>1</sup>

**Alexander V. Vorontsov** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Magnetic Resonance Imaging and Department of Computed Tomography<sup>1</sup>

**Victoria P. Vladimirova** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Magnetic Resonance Imaging and Department of Computed Tomography<sup>1</sup>

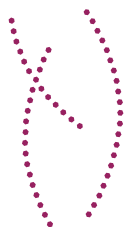
**Tat'yana V. Soldatova** – MD, PhD, Head of Department of Ultrasound Diagnostics<sup>1</sup>

**Nikolay S. Kuznetsov** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Surgery<sup>1</sup>

**Nonna V. Latkina** – MD, PhD, Surgeon, Department of Surgery<sup>1</sup>

**Natal'ya S. Izmailova** – MD, PhD, Research Fellow, Department of Fundamental Pathomorphology<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Center; 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation



IFDC MOSCOW  
2018

4–5 октября 2018 года

VIII Межрегиональный форум  
дерматовенерологов  
и косметологов

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

### Форум проводится под патронатом:

- Правительства Москвы
- Департамента здравоохранения города Москвы;
- Национального альянса дерматологов и косметологов;
- Кафедры кожных болезней и косметологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;
- Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии ДЗМ.

### Основные направления:

- Организационно-правовые вопросы оказания помощи по профилю «дерматовенерология» и «косметология» в Москве: стратегия развития здравоохранения и совершенствование нормативной базы.
- Фундаментальные исследования в дерматовенерологии.
- Новое в диагностике, лечении и профилактике заболеваний кожи.
- Аллергология и иммунология.
- Современные тенденции диагностики, лечения и профилактики инфекций, передаваемых половым путем.
- Клиническая и лабораторная микология.
- Детская дерматология.
- Трихология: актуальные вопросы диагностики, терапии и реабилитации.
- Дерматоонкология.
- Эстетическая медицина: техники, протоколы, технологии
- Комбинированные и сочетанные методы в косметологии: контурная инъекционная пластика, ботулинотерапия, мезотерапия, пилинги, PRP, тредлифтинг.
- Лазеро- и фототерапия в дерматологии и косметологии.

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»  
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57  
телефон: +7 (495) 722-64-20  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
Официальный сайт Форума -  
<http://www.mosderma.ru/>