

АЛЪМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

47 (2) • 2019

Ассоциации ожирения с обеспеченностью
витамином D в зависимости от
полиморфизмов rs2228570 гена *VDR*
и rs9939609 гена *FTO* у жителей средней
полосы и Крайнего Севера России

Диетические барьеры
у больных сахарным диабетом 2-го типа
и способы их преодоления

Генетические предикторы
инсулинпродуцирующей опухоли
поджелудочной железы

Клинический случай поздней манифестации
первичной надпочечниковой недостаточности
в рамках аутоиммунного полигландулярного
синдрома 1-го типа

Восстановление клинических
и инструментальных показателей состояния
сердечно-сосудистой системы у пациентов
с диффузным токсическим зобом после
ликвидации тиреотоксикоза

Ультразвуковое исследование
и аспирационная пункционная биопсия
в диагностике кистозной формы
папиллярного рака щитовидной железы

Амиодарон-индуцированный
тиреотоксикоз 2-го типа:
предикторы и варианты терапии

Современные подходы к ведению
гендерной дисфории: взгляд
эндокринолога

ТЕМА НОМЕРА:

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

АЛМАНАХ

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 47 • № 2 • 2019

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)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Почетный член редколлегии: **Палеев Николай Романович**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор, 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, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии, 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 «ННИИП 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)

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

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

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

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

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

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)

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

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, профессор, директор ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Научные редакторы раздела «Эндокринология»

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор (Энн-Арбор, США)

Вольффенбюттель Брюс, д-р мед. наук, профессор (Гронинген, Нидерланды)

Густина Андреа, д-р мед. наук (Милан, Италия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Редактор-составитель выпуска

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

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)

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

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 ФИЦ УрО РАН (Пермь, Россия)

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

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии, заведующий 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)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук, отделение гастроэнтерологии и гепатологии отдела внутренних болезней № 3 Венского медицинского университета (Вена, Австрия)

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)

Шахова Наталия Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биофотоники, отдел радиофизических методов в медицине, отделение нелинейной динамики и оптики, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр ИПФ 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)

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

Содержание

Юбилей

**К 90-летию со дня рождения
Николая Романовича Палеева 95**

Оригинальные статьи

Старостина Е.Г.

**Диетические барьеры у больных сахарным
диабетом 2-го типа и способы их преодоления . . . 98**

Погожева А.В., Сорокина Е.Ю., Сокольников А.А.

**Ассоциации ожирения с обеспеченностью
витамином D в зависимости от полиморфизмов
rs2228570 гена VDR и rs9939609 гена FTO
у жителей средней полосы и Крайнего
Севера России 112**

*Бритвин Т.А., Бондаренко Е.В., Бондаренко В.О.,
Демидова Т.Ю.*

**Ультразвуковое исследование и аспирационная
пункционная биопсия в диагностике
кистозной формы папиллярного рака
щитовидной железы 120**

*Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Губкина В.А.,
Климина Н.А.*

**Риск апноэ сна у стационарных больных
с различной эндокринной патологией по
результатам заполнения опросников 126**

Алексеева О.А., Шапошник И.И., Богданов Д.В.

**Восстановление клинических и инструментальных
показателей состояния сердечно-сосудистой
системы у пациентов с диффузным токсическим
зобом после ликвидации тиреотоксикоза 138**

Обзор

Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А.

**Генетические предикторы
инсулинпродуцирующей
опухоли поджелудочной железы 149**

*Ермолаева А.С., Бякина О.А., Сыч Ю.П., Копылов Ф.Ю.,
Фадеев В.В.*

**Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз
2-го типа: предикторы и варианты терапии 156**

Лекция

Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Дегтярева Ю.С.

**Современные подходы к ведению гендерной
дисфории: взгляд эндокринолога 166**

Клинические наблюдения

Трошина В.В., Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е.

**Клинический случай поздней манифестации
первичной надпочечниковой недостаточности
в рамках аутоиммунного полигланулярного
синдрома 1-го типа 175**

Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю., Балутина О.В.

**Мутации в гене HNF1A как причина сахарного
диабета MODY3: описание клинического
наблюдения 180**

*Кулагина Т.И., Корякова Н.В., Родионова О.А.,
Везикова Н.Н., Канноева И.И.*

**Тяжелая депрессия и рабдомиолиз
как «маски» первичного гипотиреоза:
клинические случаи 186**

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»

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

© 2019 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
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 размно-
жение каким-либо способом статей и иллюстра-
ций допускается только с письменного разреше-
ния редакции.

Адрес редакции:
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_papara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru, 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 47 • Number 2 • 2019

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)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

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

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 and Hepatology, 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)

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

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

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

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

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

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)

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

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD, Head of the 3rd 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 Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

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

The Endocrinology Section Editors

Ariel L. Barkan, MD (Ann Arbor, USA)

Bruce H.R. Wolffenbittel, MD, PhD (Groningen, Netherlands)

Andrea Giustina, MD (Milan, Italy)

Galina A. Mel'nichenko, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Co-Editor

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

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

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)

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)

Walter Reinisch, MD, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna (Vienna, Austria)

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)

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)

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

TOPIC OF THE ISSUE:

ENDOCRINOLOGY

Almanac of Clinical Medicine.
2019; 47 (2)

Content

Anniversary

**On the 90th anniversary of
Nikolay Romanovich Paleev** 95

Articles

E.G. Starostina

**Diet barriers in type 2 diabetic patients
and their coping strategies** 98

A.V. Pogozheva, E.Yu. Sorokina, A.A. Sokolnikov

**Associations between obesity and vitamin D
availability depending on the rs2228570 polymorphism
of the VDR gene and rs9939609 polymorphism
of the FTO gene in the midland and the Extreme
North of Russia** 112

*T.A. Britvin, E.V. Bondarenko, V.O. Bondarenko,
T.Yu. Demidova*

**Ultrasonography and fine-needle aspiration biopsy
in the diagnosis of a cystic type of thyroid papillary
cancer** 120

*I.V. Misnikova, Yu.A. Kovaleva, V.A. Gubkina,
N.A. Klimina*

**Questionnaire-assessed risk of sleep apnea
in inpatients with various endocrine disorders** 126

O.A. Alekseeva, I.I. Shaposhnik, D.V. Bogdanov

**Restoration of clinical and instrumental parameters
of the cardiovascular system in patients with diffuse
toxic goiter after resolution of thyrotoxicosis** 138

Review Article

M.Yu. Yukina, N.F. Nuralieva, E.A. Troshina

**Genetic predictors of insulin-producing pancreatic
tumor** 149

*A.S. Ermolaeva, O.A. Biakina, J.P. Sytch, P.Yu. Kopylov,
V.V. Fadeev*

**Amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: predictors
and treatment options** 156

Lecture

N.I. Volkova, I.Yu. Davidenko, Yu.S. Degtyareva

**Current approaches to gender dysforia management:
an endocrinologist's perspective** 166

Clinical Cases

V.V. Troshina, T.A. Grebennikova, Zh.E. Belaya

**A case of late manifestation of primary adrenal
insufficiency in the autoimmune polyglandular
syndrome type 1** 175

T.Yu. Demidova, E.Yu. Gritskevich, O.V. Balutina

**Mutations in the HNF1A gene as a cause of MODY3:
a clinical case** 180

*T.I. Kulagina, N.V. Koriakova, O.A. Rodionova,
N.N. Vezikova, I.I. Kannoeva*

**Severe depression and rhabdomyolysis as “masks”
of primary hypothyroidism: clinical cases** 186

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

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

© 2019 MONIKI
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. Registra-
tion 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, re-
commended 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 repro-
duce 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
www.almclinmed.ru



К 90-летию со дня рождения Николая Романовича Палеева



15 мая 2019 г. выдающемуся отечественному терапевту и ученому-клиницисту, академику РАН, Заслуженному деятелю науки РФ, доктору медицинских наук, профессору Николаю Романовичу Палееву исполнилось 90 лет, и 50 лет (с 1969 г.) Николай Романович трудится в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте имени М.Ф. Владимирского (МОНИКИ).

Свою трудовую деятельность Н.Р. Палеев начал в 1953 г. после окончания Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова (I МОЛМИ им. И.М. Сеченова) в должности главного врача медучастка Таймыль Главсевморпути в Заполярье.

Работая врачом и научным сотрудником дрейфующей научно-исследовательской станции «Северный полюс-4» (1954–55 гг.) и Первой советской антарктической экспедиции (1955–57 гг.), Н.Р. Палеев изучал процесс адаптации человека к экстремальным климатическим условиям. На основании этих сравнительных исследований он раскрыл сущность адаптационных и дезадаптационных изменений организма человека, предложил эффективные методы профилактики и лечения дезадаптационных нарушений. Результаты этих исследований легли в основу его кандидатской диссертации «Влияние климата Центральной Арктики и Антарктиды на организм человека», которую он защитил после окончания аспирантуры в 1961 г.

Работая ассистентом, затем доцентом кафедры госпитальной терапии I МОЛМИ имени И.М. Сеченова, Н.Р. Палеев принял активное

участие в разработке электрорентгенографической аппаратуры и первым в мировой практике применил метод электрорентгенографии в клинике внутренних болезней, педиатрии, урологии и др. В 1968 г. Н.Р. Палеев защитил докторскую диссертацию «Возможности электрорентгенографии в диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов дыхания».

За разработку и внедрение электрорентгенографии в медицинскую практику Н.Р. Палееву в 1973 г. была присуждена Государственная премия СССР.

Научной и практической медицинской деятельностью Н.Р. Палеев занимается 66 лет, его отличают разносторонность и глубина познания клинической медицины, обращение к малоизученным и вовсе не изученным проблемам, актуальность и практическая значимость проводимых исследований.

С 1969 г. по настоящее время Н.Р. Палеев работает в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте имени М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) руководителем кардиопульмонологической клиники (1969–2010) и заведующим (1990–2019) кафедрой терапии факультета усовершенствования врачей МОНИКИ. С 1991 по 2010 г. Н.Р. Палеев по совместительству заведовал кафедрой пульмонологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

С 1984 по 2007 г. Н.Р. Палеев совмещал клиническую и преподавательскую деятельность с должностью главного редактора издательства «Медицина». Медицинская общественность ставит ему в особую заслугу повышение качества и профессионального уровня выпускаемой литературы, издание крупнейших, а по некоторым направлениям и первых руководств – по сердечно-сосудистой хирургии, пульмонологии, акушерству и гинекологии, педиатрии, инфекционным болезням и др.

В 1986 г. Н.Р. Палеев был избран членом-корреспондентом, а в 1988 г. – действительным членом Академии медицинских наук СССР (ныне Российская академия наук – РАН).

Академик Н.Р. Палеев – один из виднейших терапевтов и ученых-клиницистов страны. Основными направлениями его научно-исследовательской работы являются некоронарогенные заболевания миокарда, хронические неспецифические заболевания легких, легочная гипертензия, экстракорпоральные методы лечения, аритмии сердца, квантовая гемотерапия, разработка новых методов диагностики и лечения.

Им разработаны и внедрены в практику способы определения объема крови в малом круге кровообращения, регионарной перфузии легких, объемной скорости церебрального кровотока, метод бифункционального мониторингирования и многие другие.

Важное значение имеют работы, посвященные легочной гипертензии, их результатом стал радикальный пересмотр сущности так называемого легочного сердца, что позволило разработать эффективные методы ранней диагностики, лечения и профилактики этого синдрома.

В области некоронарогенных заболеваний миокарда профессором Н.Р. Палеевым значительно углублены знания этиологии и патогенеза, клиники и течения миокардитов, кардиомиопатий, миокардиодистрофий. В качестве компонента диагностического алгоритма при миокардите разработан набор поверхностных маркеров лимфоцитов периферической крови, позволяющий комплексно оценить заинтересованность основных звеньев иммунной системы в патологическом процессе. Установлено, что одним из предрасполагающих факторов к развитию тяжелого повреждения миокарда, а также к рецидивирующему течению миокардита является повышение каталитической активности аутоантител к ДНК и кардиомиозину. Им открыт ряд других иммунных звеньев патогенеза миокардитов, что намного повысило возможности их ранней диагностики и прогнозирования исходов.

Н.Р. Палеевым открыта патогенетическая связь между глубокой миокардиодистрофией и аллергическим повреждением миокарда, когда в качестве пускового фактора выступают органеллы лизированных миокардиоцитов. Разработаны и внедрены в широкую медицинскую практику новые методы диагностики и лечения этих заболеваний, способы исследования гемодинамики, лечения и профилактики различных форм аритмии сердца (медикаментозная профилактика суправентрикулярных тахикардий, лечение парасистол амiodароном и др.). Им разработаны также методы лечения сердечной недостаточности рефрактерной и энергостимом.

Важные результаты получены при изучении патогенеза бронхиальной астмы, что позволило предложить ряд новых, патогенетически обоснованных методов ее лечения. Так, внедрен в практику метод квантовой гемотерапии гормонозависимой и гормонорезистентной форм бронхиальной астмы, позволяющий снизить



дозу преднизолона у больных гормонозависимой формой болезни более чем вдвое, восстановить чувствительность к стероидам при гормонорезистентной форме. Изучено негативное влияние менопаузы на течение бронхиальной астмы; установлено, что заместительная гормональная терапия эстроген-гестагенными препаратами благоприятно влияет на течение не только климактерического синдрома, но и бронхиальной астмы.

Научно-творческий подход академика Н.Р. Палеева к решению актуальных клинических проблем позволил ему разработать 38 новых методов диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, мочевыделительной системы. Им получено 30 патентов и авторских свидетельств на открытия и изобретения, опубликовано 676 научных работ. Под его руководством выполнено 30 кандидатских и 12 докторских диссертаций.

Важное место в жизни Н.Р. Палеева как опытейшего терапевта занимает врачевание. Он один из крупнейших клиницистов-терапевтов страны, опытнейший диагност, ученый с мировым именем, талантливый педагог и организатор, много сил, энергии и внимания уделяющий подготовке и повышению квалификации врачей-терапевтов, кардиологов и пульмонологов.

Академик Н.Р. Палеев стал основателем терапевтической школы, отличающейся симбиозом клиники, патофизиологии, биохимии, иммунологии, морфологии, что обеспечивает глубокое проникновение в механизмы развития болезней и, как результат, открытие новых методов диагностики и лечения.

Имя профессора Н.Р. Палеева и его научные труды широко известны не только в нашей стране, но и за рубежом. Он является почетным членом Югославской академии наук и искусств, Сербской медицинской академии, членом

Ученого совета Международного университета "Campus Bio-Medico" (Рим, Италия), почетным профессором Приштинского, Белградского, Римского университетов, членом и консультантом международного совета "Bežanijska Kosa", иностранным членом Центра легочной гипертензии (Республика Сербия).

На протяжении многих лет Н.Р. Палеев ведет большую общественную работу, являясь членом правлений Всероссийских научных обществ терапевтов и кардиологов, членом редколлегий Большой медицинской энциклопедии, членом редколлегий двух отечественных и трех зарубежных журналов, членом научного совета по проблемам медицинского энциклопедического творчества и терминоведения и др.

Плодотворный труд и многолетняя научно-творческая деятельность академика Н.Р. Палеева отмечены государственными наградами – шестью орденами (Трудового Красного Знамени, «За заслуги перед Отечеством» II и III степени, «За честь, доблесть, соиздание, милосердие», «Ивана Калиты» I степени, высшим орденом Республики Сербия и Черногория «Неманье») и 11 медалями («За трудовую доблесть», «За заслуги перед Отечеством в здравоохранении», «В память 850-летия Москвы» и др., три – зарубежные). Он лауреат Государственной премии СССР, удостоен почетных званий «Почетный полярник», «Почетный работник морского флота», «Заслуженный профессор I МГМУ им. И.М. Сеченова», «Почетный профессор МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» и «Почетный ветеран МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», «Мэтр мировой медицины» и др., отмечен ведомственными наградами Министерства здравоохранения РФ, Правительств Московской и Калужской областей. Н.Р. Палеев – Заслуженный деятель науки РФ. ©

В прошлом году журналу «Альманах клинической медицины» исполнилось 20 лет. Все эти годы Николай Романович Палеев, один из его основателей и бессменный член редакционной коллегии, принимает деятельное участие в жизни журнала. Этот выдающийся и талантливый человек отличается высочайшей эрудицией, доброй ироничностью, деликатностью, доброжелательностью и скромностью. Коллектив МОНИКИ и редакционная коллегия журнала «Альманах клинической медицины» от души желают Николаю Романовичу крепкого здоровья, долгих творческих лет и признаются ему в искреннем уважении и любви!



Оригинальная статья

Диетические барьеры у больных сахарным диабетом 2-го типа и способы их преодоления

Старостина Е.Г.¹

Актуальность. Факторы, препятствующие эффективной диетотерапии (диетические барьеры – ДБ) при сахарном диабете (СД) 2-го типа, способы их преодоления и связь с биомедицинскими и психосоциальными характеристиками российских пациентов не изучены.

Цель – установить роль и клиническое значение диетических барьеров и способов диетического копинга у разных категорий больных СД 2-го типа. **Материал и методы.** В данное когортное исследование поперечного типа вошли 297 последовательно набранных амбулаторных и стационарных больных СД 2-го типа (средний возраст $61 \pm 10,1$ года, длительность СД от 1 до 35 лет). Пациенты прошли стандартное клинико-лабораторное обследование, заполнили опросники ДБ и диетического копинга, уровня знаний о СД, шкалы тревоги/тревожности, депрессии, удовлетворенности лечением диабета, диабет-зависимого качества жизни. Сравнение групп проводили следующими методами: Манна – Уитни, χ^2 и точный тест Фишера. Для итогового анализа использовали методы множественной и логистической регрессии. **Результаты.** Среднее число ДБ на 1 больного равнялось $8,4 \pm 4,9$ и было одинаковым у больных, не получающих и получающих инсулин. Наиболее часто встречались ДБ, обусловленные плохим самочувствием (51% больных), дополнительными финансовыми затратами (54%) и недостаточно разнообразным питанием (41%). Наиболее весомыми оказались 6 ДБ: «в неожиданных обстоятельствах трудно соблюдать диету» (1,8 балла), «на диету

приходится тратить много денег» (1,4), «если я ем нерегулярно, то чувствую себя плохо», «мне нельзя есть вкусно и наслаждаться едой» (по 1,3), «когда я ем больше, чем можно, я чувствую себя плохо», «я хотел бы есть то, что мне нельзя» (по 1,2) и «трудно совсем не есть сладкое» (1,1). Число ДБ на 1 пациента значимо увеличивалось с возрастом и уменьшалось с ростом уровня образования и социального статуса. Типы ДБ у пациентов разного пола, а также у работающих и неработающих, комплаентных и некомплаентных к лечению были разными. Число ДБ обратно коррелировало с суммарным баллом соблюдения питания, баллом диабет-зависимого качества жизни, субъективной оценкой собственного здоровья и находилось в прямой корреляции с уровнем личностной тревожности, но не зависело от прохождения «школы диабета» и уровня знаний по СД. По отношению к большинству ДБ преобладают комплаентные способы копинга (то есть соблюдение рекомендаций), за исключением ДБ «нельзя есть, когда голоден», где чаще всего используются промежуточные способы копинга, которые могут приводить к неблагоприятным последствиям для состояния здоровья. Баллы комплаентного копинга находились в слабой обратной корреляции с числом ДБ и с уровнем знаний больных о СД. Удовлетворенность лечением СД слабо коррелировала с суммой баллов комплаентного и промежуточного диетического копинга. **Выводы.** Основные ДБ при СД 2-го типа обусловлены физическим дискомфортом, финансовыми проблемами и ограничениями

в структуре питания. Индивидуальная структура ДБ зависит от пола, возраста, уровня образования, социального статуса, трудовой занятости. С ростом числа ДБ вероятность развития комплаентных способов их преодоления уменьшается. Усложнение диетических рекомендаций сопровождается увеличением числа ДБ, что снижает комплаентность больных к ведению СД в целом, а также диабет-зависимое качество жизни. Наибольшее число ДБ отмечается у больных старческого возраста, с низким уровнем образования, неработающих, с плохим контролем гликемии, принимающих недостаточное участие в лечении, обладающих повышенным уровнем тревоги или депрессии. Выявленные индивидуальные особенности необходимо учитывать при проведении терапевтического обучения больных СД 2-го типа и для персонализированного подхода к пациентам.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, диета, диетические барьеры, копинг, качество жизни, обучение больных, биопсихосоциальный подход, пациент-ориентированный подход

Для цитирования: Старостина Е.Г. Диетические барьеры у больных сахарным диабетом 2-го типа и способы их преодоления. Альманах клинической медицины. 2019;47(2):98–111. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-016.

Поступила 01.02.2019; принята к публикации 12.03.2019; опубликована 01.04.2019



Диета, или рациональное питание, лежит в основе немедикаментозного лечения больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа. В отличие от СД 1-го типа, при котором в последние 30 лет используется практически свободное питание (так называемая либерализованная диета), диета при СД 2-го типа по-прежнему включает существенные ограничения [1, 2]. Нередко пациенты с СД 2-го типа получают избыточное количество противоречивых, трудных для выполнения, а иногда неверных диетических рекомендаций, при этом структура питания у них далека от того, что принято называть «здоровым питанием» [3]. Ограничения и препятствия, которые больные испытывают, пытаясь следовать предписаниям, более 20 лет назад R.E. Glasgow и соавт. предложили называть «диетическими барьерами» (ДБ) [4]. Индивидуальные способы преодоления ДБ (диетического копинга, от англ. “cope” – совладать, преодолеть) могут быть различными: от полного игнорирования рекомендаций и отказа от диеты (негативный, или некомплаентный, копинг) до полного их соблюдения (позитивный, или комплаентный, копинг).

Некоторые теоретические аспекты ДБ и способов их преодоления пациентами были рассмотрены нами ранее [5]. Несмотря на очевидную практическую значимость этих психологических особенностей больных СД, зарубежные исследования ДБ при СД 2-го типа не очень многочисленны, а отечественных работ подобного рода найти не удалось. Диетические барьеры могут быть общего характера (например, отсутствие времени, недостаток средств) или зависеть от множества факторов, включая культуральные, социальные и семейные, экономические, географические и др. [6–11]. Взгляд клинициста на то, какие именно аспекты диетических рекомендаций трудны для выполнения конкретному больному, может совпадать с тем, как воспринимают диабетическую диету сами больные [12], а может и существенно отличаться [13]. В связи со всем этим нам представлялось важным и значимым для практической работы выявить основные ДБ и способы их преодоления (копинга) у российских больных СД 2-го типа.

Цель работы – установить роль и клиническое значение ДБ и способов диетического копинга у разных категорий больных СД 2-го типа.

Материал и методы

Это когортное исследование поперечного типа проводилось у 297 больных СД 2-го типа. Их характеристики, наряду с использованными

Старостина Елена Георгиевна – д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (495) 631 73 79.
 E-mail: elena.starostina@rambler.ru

клиническими и лабораторными методами обследования, а также методами статистического анализа, были представлены в нашей предыдущей публикации, посвященной структуре фактического питания больных СД 2-го типа [3]. Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом, все пациенты подписали информированное согласие.

Помимо перечисленных в указанной статье методик, в целях данного исследования использовали следующие шкалы и опросники: реактивной тревоги и личностной тревожности Спилберга [14], депрессии НИИ психоневрологии им. В.М. Бехтерева [14], удовлетворенности лечением диабета [15], диабет-зависимого качества жизни, валидизированный нами ранее на русском языке [16, 17], и уровня знаний о СД [17]. Пациенты также давали субъективную оценку состоянию своего здоровья по 5-балльной системе. Кроме того, пациенты заполняли два специальных опросника по психологическим аспектам питания, предложенных R.D. Friele [18]. Первый – опросник ДБ – состоял из 22 пунктов. Каждый из пунктов пациент оценивал в баллах от 4 («большая проблема») до 1 («не проблема и не затруднение»). Диетическими барьерами, то есть факторами, препятствующими соблюдению диеты, считали пункты, набравшие 3 и 4 балла. Смысловое содержание пунктов и их группировка по шкалам отражены в табл. 1. Второй опросник касался способов преодоления ДБ (диетического копинга) и включал 6 пунктов, характеризующих поведение пациента в отношении некоторых ДБ. Пациент выбирал из предложенных вариантов ответов и против каждого обозначал, как часто он его использует, оценивая частоту в баллах – от 4 («всегда») до 1 («никогда»). Активно используемыми считали способы диетического копинга, набравшие 3 и 4 балла. В свою очередь, активные способы подразделяли на комплаентные, промежуточные и некомплаентные. Для каждого больного рассчитывали [18]: а) балл полной комплаентности в отношении питания = число активных комплаентных способов копинга × 10; б) балл частичной комплаентности в отношении питания = (число комплаентных способов копинга × 10) + (число промежуточных способов копинга × 5).

Для статистической обработки, помимо методик, описанных в предыдущей публикации [3], использовали множественный регрессионный анализ для количественных данных и метод логистической регрессии для категориальных данных; точность логистической регрессии проверяли

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

**Таблица 1.** Распространенность диетических барьеров у больных сахарным диабетом 2-го типа, %

Шкалы и отдельные барьеры	Все пациенты (n = 297)	Без инсулина (n = 220)	На инсулине* (n = 77)
<i>Шкала 1: плохое самочувствие при нарушении стереотипа питания</i>			
п. 11: в неожиданных обстоятельствах трудно соблюдать диету	64	64,3	63,3
п. 15: когда ем больше, чем можно, то чувствую себя плохо	49,8	49,6	50,6
п. 17: иногда есть нельзя, хотя я и голоден	38,3	36,1	44,3
п. 21: если я ем нерегулярно, то чувствую себя плохо	52	49,3	59,5
<i>Шкала 2: дополнительные финансовые затраты</i>			
п. 6: на диету приходится тратить много денег	54	54,8	51,9
<i>Шкала 3: ограничения в структуре питания</i>			
п. 1: я хотел бы есть то, что мне нельзя	49	50,2	45,6
п. 14: трудно совсем не есть сладкое	48,7	48,4	49,4
п. 16: другие люди едят то, что мне нельзя	41,8	39,8	47,4
п. 18: некоторые продукты можно есть только понемногу	30,7	32,6	25,3
п. 20: я должен есть обезжиренную пищу	29,7	30,3	27,9
<i>Шкала 4: неадекватное предложение пищи</i>			
п. 12: близкие забывают купить поесть то, что нужно мне	21,3	21,7	20,3
п. 19: мне предлагают еду, от которой я должен отказаться	38,8	39,1	38
<i>Шкала 5: прием пищи в обществе</i>			
п. 5: необходимо есть в присутствии других, когда они не едят	23	23,5	21,5
п. 7: приходится объяснять другим, что у меня диета	29,7	29	31,7
п. 8: другие вмешиваются в то, как я питаюсь	22	20,8	25,3
<i>Шкала 6: необходимая регулярность питания</i>			
п. 9: приходится всегда носить с собой какую-нибудь еду	24,1	24,4	23,1
п. 10: надо есть, когда совсем нет аппетита	32,3	30,8	36,7
п. 13: приходится есть регулярно	30,3	33	22,8
п. 22: некоторых продуктов я должен есть слишком много	29,7	28,5	32,9
<i>Шкала 7: ограничения в разнообразии питания</i>			
п. 2: мое питание довольно однообразно	37	38	34,2
п. 3: мне нельзя есть вкусно и наслаждаться едой	51	53,9	43
п. 4: я не знаю, сколько той или иной пищи мне можно съесть	41	40,3	43

* По всем пунктам разница между больными сахарным диабетом 2-го типа, получающими и не получающими инсулин, статистически не значима

с помощью модели Хосмера – Лемешова. В многофакторный анализ включали параметры, значимо ассоциированные с ДБ в однофакторном статистическом анализе. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$ для однофакторного анализа и $p < 0,1$ для множественного регрессионного анализа и логистической регрессии.

Результаты

Диетические барьеры. По R.D. Friele, ДБ необходимо охарактеризовать по следующим параметрам: среднее число ДБ на 1 больного, распространенность ДБ, их значимость и вес.

Среднее число ДБ на одного больного СД 2-го типа равнялось $8,4 \pm 4,9$ и было одинаковым у больных, не получающих ($n = 220$) и получающих инсулин ($n = 79$), как и распространенность каждого ДБ (см. табл. 1), в связи с чем в последующем анализе вид сахароснижающей терапии не учитывали. Наиболее часто встречались ДБ, обусловленные плохим самочувствием (медиана 51% больных), дополнительными финансовыми затратами (54%) и недостаточно разнообразным питанием (41%) (см. табл. 1).

По сравнению с данными R.D. Friele по 789 голландским пациентам (мы сравниваем именно с этой работой, так как использовались одинаковые методики оценки ДБ и копирования) [18], у российских больных СД 2-го типа обнаруживается гораздо больше ДБ: среднее число ДБ у голландских пациентов ($5 \pm 4,1$) было почти вдвое меньше, чем у наших. У российских пациентов чаще встречаются ДБ, связанные с физическим дискомфортом при нарушении стереотипа питания (51% против 40,4%, $p = 0,02$), дополнительными финансовыми затратами (54% против 37%), ограничениями в структуре питания (42% против 22,8%), неадекватным предложением пищи (30,1% против 21,5%), требуемой регулярностью питания (29,1% против 13,5%) и ограничениями в разнообразии питания (43% против 18,5%) ($p < 0,0001$ для всех сравнений).

В категорию значимых ДБ (≥ 2 баллов) попали следующие: «в неожиданных обстоятельствах трудно соблюдать диету» (2,8 балла), «на диету приходится тратить много денег» (2,6), «когда я ем больше, чем мне можно, я чувствую себя плохо», «если я ем нерегулярно, то чувствую себя плохо», «я хотел бы есть то, что мне нельзя», «нельзя есть вкусно и наслаждаться едой» (по 2,5 каждый), «трудно совсем не есть сладкое» (2,4), «иногда нельзя есть, хотя я и голоден», «я не знаю, какое количество той или иной пищи мне можно съесть» (по 2,3 каждый), «другие едят то,

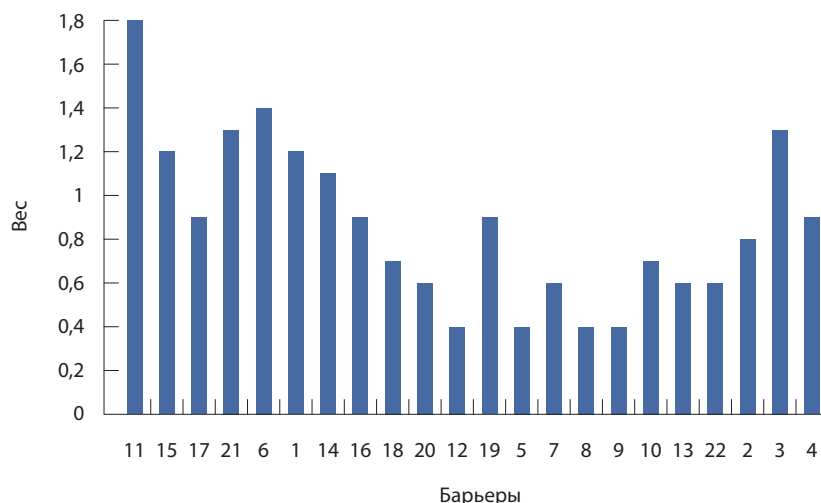


что мне нельзя», «мне предлагают еду, от которой я должен отказаться», «мое питание довольно однообразно» (по 2,2 каждый), «некоторых продуктов мне можно есть только понемногу» (2,1) и «я должен есть обезжиренную пищу», «надо есть, когда совсем нет аппетита» и «некоторых продуктов я должен есть слишком много» (по 2 балла каждый).

Чтобы оценить «вес» каждого ДБ, его средняя балльная оценка умножалась на распространенность (в долях единицы); отрезная точка для весомого барьера > 1 (рисунок). Взвешенный показатель позволяет точнее охарактеризовать реальное клиническое значение разных ДБ в конкретной группе больных. Наиболее весомыми оказались 6 ДБ: «в неожиданных обстоятельствах трудно соблюдать диету» (с большим отрывом – 1,8 балла), «на диету приходится тратить много денег» (1,4), «если я ем нерегулярно, то чувствую себя плохо», «мне нельзя есть вкусно и наслаждаться едой» (по 1,3), «когда я ем больше, чем можно, я чувствую себя плохо», «я хотел бы есть то, что мне нельзя» (по 1,2) и «трудно совсем не есть сладкое» (1,1).

Аналогичный подход (оценка значимости и веса) к анализу шкал ДБ выявил, что наиболее значимыми (≥ 2 баллов) оказываются домены «плохое самочувствие при нарушении стереотипа питания» (шкала 1), «дополнительные финансовые затраты» (шкала 2), «ограничения в структуре питания» (шкала 3) и «ограничения в разнообразии питания» (шкала 7), а наиболее весомыми – домены «плохое самочувствие при нарушении стереотипа питания», «дополнительные финансовые затраты» и «ограничения в разнообразии питания».

При изучении ассоциации ДБ с демографическими, клиническими и лабораторными параметрами было установлено, что число ДБ на 1 пациента значимо, хотя и не сильно, увеличивалось с возрастом ($r=0,14$, $p=0,02$) и уменьшалось с ростом уровня образования ($r=-0,21$, $p=0,0003$) и социального статуса ($r=-0,25$, $p<0,0001$). От пола этот показатель количественно не зависел, однако структура ДБ у мужчин и женщин различалась. Диетический барьер «я должен есть обезжиренную пищу» был значимым только у мужчин, но, несмотря на это, как мы показали ранее, мужчины в этой же группе потребляли больше жиросодержащих продуктов, чем женщины [3]. Только женщинам присущи такие ДБ, как «мое питание довольно однообразно» и «надо есть, когда совсем нет аппетита». У женщин сильнее, чем у мужчин, выражены ДБ «приходится



Вес диетических барьеров у больных сахарным диабетом 2-го типа (значимость «барьера», умноженная на его распространенность в исследуемой группе). «Барьер» считается весомым, если полученная величина превышает 1

тратить много денег на диету» ($2,7 \pm 1,1$ и $2,2 \pm 1,1$, $p=0,003$) и «если я ем нерегулярно, то чувствую себя плохо» ($2,6 \pm 1$ и $2,3 \pm 0,9$, $p=0,043$).

Различались и ДБ у работающих и неработающих пациентов, включая пенсионеров. У первых средний суммарный балл ДБ был ниже, чем у вторых ($2,2 \pm 0,2$ и $2,4 \pm 0,2$, $p=0,035$). Разной была и структура ДБ: только у неработающих присутствовал значимый ДБ «мое питание довольно однообразно», только у работающих – «приходится объяснять другим людям, что у меня диета». У работающих были менее выражены, чем у неработающих, такие ДБ, как «хочу есть то, что нельзя» ($2,3 \pm 1$ и $2,5 \pm 1$, $p=0,031$), «не знаю, какое количество той или иной пищи можно есть» (2 ± 1 и $2,4 \pm 1$, $p=0,015$), «приходится тратить много денег на диету» ($2,2 \pm 1$ и $2,7 \pm 1,1$, $p<0,001$), «приходится всегда носить с собой что-нибудь поесть» ($1,6 \pm 0,9$ и $1,9 \pm 1$, $p=0,042$), «в неожиданных обстоятельствах трудно соблюдать диету» ($2,6 \pm 0,9$ и $2,8 \pm 1$, $p=0,039$). Меньшая значимость двух последних ДБ у работающих пациентов сначала кажется «нелогичной», потому что в рабочих условиях труднее соблюдать диету и всегда иметь при себе еду, чем в домашних. По совокупности описанных данных можно видеть, что работающие пациенты воспринимают необходимость диеты гораздо «проще» и считают ее менее обременительной, чем неработающие. Возможные причины такого отношения к питанию следует искать в психологическом состоянии и установках работающих и неработающих пациентов, которые будут освещены в отдельной публикации.



Пациенты с низкой суммарной комплаентностью ко всем аспектам ведения СД (балл комплаентности < 12) имели больше ДБ, чем комплаентные (с суммарным баллом комплаентности ≥ 12): соответственно, $8,7 \pm 5,1$ и $6,9 \pm 4,2$ ($p = 0,012$). В целом число ДБ находилось в обратной корреляции с суммарным баллом комплаентности ($r = -0,17$, $p = 0,003$), однако в многофакторном анализе эта независимая связь не подтвердилась. Только больные с низким суммарным баллом комплаентности (< 12) имели такие ДБ, как «некоторых продуктов мне можно есть лишь понемногу», «я должен есть обезжиренную пищу» и «мне предлагают еду, от которой я должен отказаться». Диетический барьер, характерный только для комплаентных больных, – «я должен есть, когда не хочу». Таким образом, характерные особенности ДБ подгрупп с низкой и высокой комплаентностью были прямо противоположными: некомплаентные пациенты чувствовали неудобство от необходимости в том или ином виде сокращать потребление пищи, комплаентные, напротив, испытывали неудобства от необходимости есть больше, чем им хочется. Помимо этого, у комплаентных пациентов менее выраженными, чем у некомплаентных, были ДБ «хочу есть вкусно» ($2,3 \pm 1$ и $2,6 \pm 2,2$, $p = 0,02$), «не знаю, сколько той или иной пищи мне можно есть» (2 ± 1 и $2,3 \pm 1$, $p = 0,037$), «мои близкие забывают купить что-нибудь поесть для меня» ($1,5 \pm 0,8$ и $1,8 \pm 1$, $p = 0,038$). Ухудшение соблюдения диеты с увеличением числа ДБ подтверждалось умеренной обратной зависимостью между суммарным баллом соблюдения питания (по соответствующей анкете [3]) и числом ДБ ($r = -0,32$, $p < 0,0001$). Это совпадает с выявленным в предыдущей работе недостаточным соблюдением диеты больными, которые считают диетотерапию самым трудным компонентом диабетического режима; в свою очередь, именно врачебные рекомендации оказывают определяющее влияние на представления больных о диетотерапии [3].

В однофакторном анализе число ДБ значимо, хотя и слабо, коррелировало с уровнем HbA1c ($r = 0,15$, $p = 0,01$); во множественной регрессии эта ассоциация не подтвердилась. Диетическим барьером, свойственным исключительно больным с декомпенсированным углеводным обменом ($\text{HbA1c} > 7,5\%$), был «иногда есть нельзя, а хочется». Других различий ДБ в зависимости от контроля гликемии выявлено не было.

Число ДБ также не коррелировало с индексом массы тела, наличием острых или хронических осложнений СД, семейным положением, уровнем доходов, суммарным баллом удовлетворенности

лечением СД. Оно не зависело и от вида сахароснижающей терапии, прохождения «школы диабета» и уровня знаний больных о СД. Следовательно, больные, не получающие и получающие инсулин, имеют приблизительно одинаковое (за малым исключением) представление о принципах рационального питания, то есть, вероятнее всего, получают от врачей рекомендации, не дифференцированные в зависимости от проводимой терапии.

Что касается психологических характеристик пациентов, у больных с депрессией (> 50 баллов, $n = 76$) число ДБ было выше, чем у больных без депрессии (≤ 50 баллов, $n = 221$): $10,2 \pm 4,5$ против $8,2 \pm 4,8$ ($p < 0,001$), при этом балл депрессии находился в значимой прямой корреляции с числом ДБ ($r = 0,27$, $p < 0,0001$). Поскольку исследование имело поперечный дизайн, направление этого эффекта (что является причиной, а что – следствием) неизвестно. Несмотря на то что эта зависимость не подтвердилась в многофакторном анализе, очевидно, что депрессивные больные воспринимают необходимость соблюдения диеты как более обременительную, чем пациенты без депрессии, и это может быть следствием их негативного отношения к жизни, обусловленного депрессией.

С ростом числа ДБ коррелировали и возрастающие уровни реактивной тревоги и личностной тревожности ($r = 0,16$, $p = 0,006$ и $0,21$, $p = 0,0003$ соответственно); множественная регрессия подтвердила связь только между числом ДБ и личностной тревожностью ($p = 0,09$).

Больные, которые субъективно оценивали состояние своего здоровья как плохое, среднее и хорошее, имели соответственно по $9,7 \pm 4$, $8,3 \pm 4,7$ и $6,8 \pm 5,2$ значимых ДБ ($p = 0,026$ для сравнения между тремя группами). Как и в отношении депрессии, мы говорим здесь лишь об ассоциации между ДБ и субъективной оценкой здоровья; она может опосредоваться как выраженностью депрессии, так и высокой тревожностью пациентов, считавших свое здоровье плохим.

Более тесная отрицательная связь выявлена между числом ДБ и средневзвешенным баллом диабет-зависимого качества жизни ($r = -0,3$, $p < 0,0001$); ее подтвердил и множественный регрессионный анализ. В нем число ДБ с высокой значимостью было ассоциировано с общей отрицательной оценкой больными своего диабет-зависимого качества жизни ($p < 0,0001$). Эта ассоциация свидетельствует о том, что необходимость соблюдения диеты (а мы уже отметили, что большой процент рекомендаций по питанию



не является научно обоснованным [3]) заметно ухудшает качество жизни больных СД 2-го типа.

Способы преодоления отдельных диетических барьеров (копинга) охарактеризованы в табл. 2. Из нее видно, что пациенты преодолевают ДБ по-разному. В отношении ДБ «нельзя есть, когда голоден» и «некоторые продукты можно есть только понемногу» пациенты обычно используют промежуточные способы преодоления («ем то, что не содержит углеводы»), то есть увеличивают потребление других продуктов – белковых, жировых и смешанных белково-жировых. Следовательно, наличие ДБ «нельзя есть, когда голоден» может сопровождаться увеличением общей калорийности питания у больных СД 2-го типа, большинство из которых уже и без того имеют избыточную массу тела или ожирение. Пациенты-курильщики для преодоления этого ДБ используют промежуточный способ копинга «выкуриваю сигарету», что также может иметь неблагоприятные для здоровья последствия. Кроме того, этот ДБ примерно одинаковый процент пациентов преодолевает комплаентным способом, следуя полученным рекомендациям (но реже, чем для других ДБ), и некомплаентным способом (игнорирование запрета). Для преодоления остальных ДБ пациенты используют некомплаентные способы копинга относительно редко.

Различия в способах преодоления ДБ в зависимости от сахароснижающей терапии обнаружены лишь по четырем пунктам (см. табл. 2). Некомплаентный способ копинга («ем, что и сколько хочу») в отношении ДБ «нельзя есть то, что люблю» чаще используют те, кто не получает инсулин ($p=0,04$). Диетический барьер «есть регулярно, по часам» одинаково часто преодолевается больными, не получающими инсулин, комплаентным и промежуточными способами копинга, в то время как у пациентов на инсулинотерапии преобладает комплаентный способ. При наличии ДБ «отказываться от еды, которую мне предлагают другие» больные на инсулинотерапии чаще используют промежуточный способ копинга (дополнительная инъекция), чем пациенты, не получающие инсулин (соответственно, дополнительный прием таблетки). Однако этот тип преодоления обоих ДБ, где он упоминался, пациенты выбирали довольно редко. Это говорит о том, что больные СД 2-го типа редко модифицируют сахароснижающую терапию при несоблюдении диеты.

Баллы полной комплаентности в отношении питания слабо, но значимо коррелировали с уровнем дохода ($r=0,21$, $p=0,0003$) и суммарным

баллом комплаентности ($r=22$, $p=0,0002$), включавшим все аспекты диетического режима. Интересно, что показатели комплаентного диетического копинга находились в умеренно сильной прямой корреляции со средним баллом соблюдения диеты из разработанной нами шкалы [3] ($r=0,41$, $p<0,0001$), что еще раз подтверждает конструктивную (смысловую) валидность последней. Баллы комплаентного копинга находились в слабой обратной корреляции с числом ДБ ($r=-0,12$, $p=0,03$). Это в очередной раз подтверждает: чем больше ДБ имеется у пациента, тем меньше вероятность, что он будет преодолевать их именно комплаентным способом.

Помимо этого, баллы полной и частичной комплаентности диетического копинга слабо, но значимо коррелировали с уровнем знаний больных о СД (соответственно $r=0,17$, $p=0,003$ и $0,18$, $p=0,002$). Однако разница в баллах полной и частичной комплаентности относительно питания у больных с удовлетворительным ($\geq 75\%$) и неудовлетворительным уровнем знаний ($<75\%$) отсутствовала. Удовлетворенность лечением СД слабо коррелировала с суммой баллов полной и частичной комплаентности, характеризующих способы преодоления ДБ ($r=0,13$, $p=0,03$), а при проведении множественной регрессии была ассоциирована с суммарным баллом соблюдения питания ($p=0,087$).

Выбор пациентом комплаентных и промежуточных способов диетического копинга не зависел от пола и возраста, длительности СД, вида сахароснижающей терапии, не коррелировал с индексом массы тела и уровнем HbA_{1c}, наличием острых и хронических осложнений СД, сопутствующих заболеваний, прохождением обучения по СД, уровнем образования, семейным и социальным статусом.

Прежде чем переходить к обсуждению полученных результатов, необходимо отметить, что большинство выявленных статистически значимых корреляций относились к категории слабых связей (коэффициенты корреляции меньше 0,3). По мнению одного из ведущих специалистов в области психологии соматических больных проф. Clare Bradley (Великобритания), при изучении ассоциации между психологическими характеристиками (включая эмоциональные, поведенческие, когнитивные, качество жизни и др.) «любая статистически значимая связь, даже слабая, должна рассматриваться как важная и существующая в силу многомерности и сложности психической сферы и существующих в ней взаимозависимостей» [личное сообщение].

**Таблица 2.** Частота применения различных способов преодоления некоторых диетических барьеров (копинга) у больных сахарным диабетом 2-го типа, %

Диетические барьеры и относящиеся к ним способы диетического копинга		Все больные	Без инсулина	На инсулине
<i>Барьер «Нельзя есть, когда голоден»</i>				
Комплаентный СК	Не ем	25,3	24,8	26,6
Промежуточные СК	Ем то, что не повышает сахар крови	47	44,8	53,2
	Выкуриваю сигарету	3,7	3,7	3,8
Некомплаентный СК	Ем то, что повышает сахар крови	19,3	21,7	12,7
<i>Барьер «Некоторые продукты можно есть только понемногу»</i>				
Комплаентный СК	Ем не больше, чем мне можно	59	56,2	66,7
Промежуточные СК	Ем что-нибудь другое, что можно	53,4	55,7	56,8
	Вообще больше не ем этот продукт	14	14	14,1
	Принимаю еще таблетку / делаю инсулин и ем, что хочу	3,4	3,3	3,9
Некомплаентные СК	Все равно ем этот продукт, сколько хочу, а других ем меньше	7,8	7,9	7,7
	Ем, что и сколько хочу	7,3	8,5	3,9
<i>Барьер «Нельзя есть то, что люблю»</i>				
Комплаентный СК	Ем что-нибудь другое, что мне можно	61	60,1	62,3
Промежуточный СК	Ем совсем немного того, что мне не разрешили	15,4	17,4	10,1
Некомплаентный СК	Ем, что и сколько хочу	4,1	4,6	2,6*
<i>Барьер «Есть регулярно, по часам»</i>				
Комплаентный СК	Ем регулярно, по часам	52,7	48,9	63,3 [†]
Некомплаентный СК	Ем, когда хочу или могу	39,9	45,2	25,3 [‡]
<i>Барьер «Отказаться от еды, которую мне предлагают другие»</i>				
Комплаентный СК	Отказываюсь от того, что мне предлагают	57,2	58,5	53,9
	Объясняю, что у меня диабет, чтобы другие поняли, почему я отказываюсь	53,7	52,1	58,2
Промежуточный СК	Принимаю еще таблетку / делаю инсулин и ем, что предлагают	3,1	2,3	5,3 [§]
Некомплаентный СК	Ем то, что мне предлагают	9,2	9,3	8,9
<i>Барьер «Нужно есть тогда, когда другие не едят»</i>				
Комплаентный СК	Ем, и все	63,2	61,7	67,5
Промежуточный СК	Прошу других с пониманием отнестись к тому, что у меня свой режим питания	40,5	39,5	43,6
Некомплаентный СК	Не ем или ем позже, в другое время	17,2	18,3	14,3

СК – способ копинга

Суммарное число % может быть больше или меньше 100, так как не все пациенты отмечали каждый СК

* p = 0,04; † p = 0,003; ‡ p < 0,001; § p = 0,009 (все величины p характеризуют различия между группами пациентов, получающих и не получающих инсулин)



Обсуждение

Ранее мы показали, что больные СД 2-го типа считают диету наиболее трудным для соблюдения компонентом жизни с диабетом [3, 19]. Впервые проведенная в этом исследовании оценка ДБ в выборке российских больных СД 2-го типа позволяет лучше понять, что же именно мешает больным соблюдать диету. Она показала высокую распространенность, значимость и вес ДБ и выявила их выраженные различия в зависимости от категории пациентов. Важнейшие ДБ обусловлены следующими механизмами: физическим дискомфортом (плохим самочувствием) при нарушении стереотипа питания, дополнительными финансовыми затратами, ограничениями в структуре питания и его однообразием. Распространенность ДБ у российских больных СД 2-го типа значительно превышает аналогичные показатели, полученные с помощью того же опросника за рубежом [18]. С учетом результата нашей предыдущей работы на этой же группе пациентов можно с уверенностью предположить, что российские больные получают от врачей гораздо больше, чем голландские, запретов и ограничений, связанных с питанием, при этом, как было показано, не дифференцированных в зависимости от вида сахароснижающей терапии [3]. Выявленное в настоящей работе отсутствие влияния «школы диабета» и связи уровня знаний о СД с ДБ указывает на то, что во время обучения или при других формах коммуникации с врачами недостаточно обсуждаются и прорабатываются индивидуальные проблемы с соблюдением диеты.

Согласно полученным данным, типичный больной с самыми большими проблемами с диетой – это пациент пожилого и старческого возраста, чаще неработающий, с довольно низким уровнем образования и социальным статусом, недостаточным контролем гликемии, активно не участвующий в лечении. И хотя количественной разницы в числе ДБ в зависимости от пола нет, их типы у мужчин и женщин заметно различаются и перекликаются с выявленными ранее особенностями структуры питания пациентов разного пола [3].

Наличие ДБ явно отрицательным образом влияет на больного, имея как биомедицинские, так и психосоциальные последствия. Первые можно проиллюстрировать следующим. Как нам удалось показать при изучении способов преодоления ДБ, наличие ДБ «нельзя есть, когда голоден» может сопровождаться увеличением потребления жиров и калорийности пищи, что нежелательно для больных СД 2-го типа, как

правило, имеющих ожирение. Курящие больные с этим ДБ курят больше, что не менее неблагоприятно в плане развития осложнений СД и ряда сопутствующих заболеваний. Именно этот ДБ («нельзя есть, когда голоден») пациенты реже других ДБ преодолевают комплаентным способом. Это свидетельствует о первостепенном значении физического дискомфорта (чувства голода) для стиля питания. Диетические барьеры, ассоциированные с физическим дискомфортом, способствуют и заниженной оценке состояния своего здоровья.

Вторая группа последствий – психосоциальные. Попытки строго соблюдать диетические правила могут привести к тому, что пациент будет чувствовать голод или, напротив, пресыщение, отказываться от потребления продуктов, которые он любит или которые предлагают ему окружающие. Следовательно, ДБ могут помешать больному СД 2-го типа получать удовольствие от еды, поддерживать социальные, родственные и дружеские связи (которые в нашем обществе почти всегда сопровождаются приемом пищи) и т.д. Все это вместе взятое отражается в отрицательном влиянии ДБ на диабет-зависимое качество жизни больных СД 2-го типа, повышает уровень личностной тревожности и может способствовать депрессии.

К психосоциальным аспектам относится и то, что ДБ оказались значимо ассоциированы не только с более низким суммарным баллом соблюдения питания, но и с худшей приверженностью лечению СД в целом. Иными словами, при наличии проблемного отношения к питанию (на что указывает большое число ДБ) ухудшаются показатели общей комплаентности и, как следствие, может ухудшаться контроль гликемии (однако последняя ассоциация «размылась» в многофакторном анализе). Интересны прямо противоположные особенности некоторых ДБ в подгруппах больных СД 2-го типа с низкой и высокой суммарной комплаентностью: некомплаентные пациенты негативно относились к необходимости ограничивать себя в приеме пищи, а комплаентные, напротив, к необходимости иногда есть больше, чем им хочется. Создается впечатление, что комплаентные пациенты в целом менее фиксированы на приеме пищи.

С увеличением числа ДБ значимо снижалась вероятность того, что пациенты будут преодолевать их комплаентными способами копинга. Это убедительно доказывает, что усложнение диетических рекомендаций (с закономерным увеличением числа ДБ) снижает вероятность их соблюдения.



Как показывают выявленные нами способы диетического копинга, пациенты не всегда способны преодолевать ДБ без ущерба для здоровья и самочувствия. Многие способы преодоления ДБ формируются как результат «лабиринтного» пациента между достижением двух разных целей: хорошее самочувствие (не только физическое, но и психологическое!) или хорошие показатели гликемии, так как достичь обе цели одновременно зачастую невозможно. Проведенная работа показала: те способы диетического копинга, которые не являются комплаентными, возникают из-за стремления больных лучше себя чувствовать физически и морально, выполнять желаемые социальные роли и получать удовольствие от еды. Строго говоря, обозначение этих способов копинга как «некомплаентных» и вытекающие отсюда столь частые обвинения пациентов в несоблюдении диеты свидетельствуют о пренебрежении к жизненным приоритетам пациента, которые отнюдь не ограничиваются СД, и противоречат принципам «пациент-ориентированного» подхода. Это, в свою очередь, может способствовать усилению чувства вины, тревоги за собственное здоровье, ухудшению настроения и формированию новых ДБ, замыкая «порочный круг» низкой комплаентности к диетотерапии и ухудшая комплаентность в отношении других аспектов ведения СД.

Следовательно, одна из задач врача как при индивидуальном приеме больных СД 2-го типа, так и при групповом обучении состоит в выявлении с помощью опросников индивидуальных ДБ у конкретного больного, оценке способов их преодоления и на этой основе выработке индивидуально подобранных рекомендаций. Так можно помочь больному сформировать навыки саморегуляции в отношении питания в соответствии не только с терапией, но и с привычным образом жизни, найти компромисс между медицинскими обусловленными требованиями и индивидуальными привычками и предпочтениями.

Полученные нами данные о высокой распространенности и значимости ДБ, их существенных различиях у отдельных категорий пациентов относительно отрицательного влияния на биопсихосоциальное функционирование больного и возможных способов их преодоления определяют важность дальнейшей разработки этого направления и в совокупности с результатами предыдущих публикаций [3, 19] ставят стиль питания в ряд новых важнейших параметров «внутренней картины болезни»¹ у больных СД 2-го типа, то есть комплекса вторичных, психологических по своей природе, проявлений

заболевания, который в ряде случаев может осложнять его течение, препятствовать успешности лечебных мероприятий и тормозить ход реабилитационного процесса. Как способствовать изменениям пищевых восприятий и поведения у этой категории больных – на этот вопрос должны ответить дальнейшие исследования.

Выводы

- Основные факторы, препятствующие соблюдению диеты (ДБ) при СД 2-го типа, обусловлены физическим дискомфортом, финансовыми проблемами и ограничениями в структуре питания. Наиболее весомыми оказались ДБ «в неожиданных обстоятельствах трудно соблюдать диету», «на диету приходится тратить много денег», «если я ем нерегулярно, то чувствую себя плохо», «мне нельзя есть вкусно и наслаждаться едой», «когда я ем больше, чем можно, я чувствую себя плохо», «я хотел бы есть то, что мне нельзя» и «трудно совсем не есть сладкое». Индивидуальная структура ДБ зависит от пола, возраста, уровня образования, социального статуса, трудовой занятости.
- Выявлены полностью комплаентные, частично комплаентные и некомплаентные способы преодоления ДБ. С ростом числа ДБ вероятность развития комплаентных способов их преодоления уменьшается. Усложнение диетических рекомендаций сопровождается увеличением числа ДБ, что снижает комплаентность больных по отношению к диетотерапии и, возможно, к ведению СД в целом, а также диабет-зависимое качество жизни.
- В выявлении индивидуальных ДБ и коррекции способов диетического копинга особенно нуждаются больные СД 2-го типа пожилого и старческого возраста, с низким уровнем образования, неработающие, с плохим контролем гликемии, имеющие ряд установок, сопровождающих не только неприятие факта заболевания диабетом, но и глобально негативное отношение к жизни в целом: принимающие недостаточное участие в собственной терапии, обладающие повышенной личностной тревожностью, страдающие депрессией.
- При проведении терапевтического обучения больных СД 2-го типа необходимо учитывать следующее: а) существующие на сегодня «школы диабета» не решают проблемы ДБ ни на информационном (уровень знаний о питании), ни на поведенческом уровне (соблюдение диеты); б) при индивидуальном и групповом

¹ Внутренняя картина болезни – концепция, разработанная отечественным психологом Р.А. Лурия [20].



обучении больных СД 2-го типа желательно идентифицировать ДБ и способы их преодоления у каждого пациента (см. опросники

в прил. 1 и 2) для выработки индивидуального, пациент-ориентированного подхода к оптимизации диетотерапии. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Приложение 1

Опросник диетических барьеров: Что мешает Вам соблюдать диету?

Многие считают, что соблюдать диабетическую диету обременительно. Ниже приводятся некоторые мнения больных диабетом о том, что именно в диете может быть обременительным и насколько большой проблемой это может стать. Пожалуйста, отметьте крестиком тот ответ против каждого высказывания, который совпадает с Вашим мнением.

№ п/п	Вопрос	Да, это большая проблема	Да, это проблема	Отчасти верно: это не проблема, но затруднение	Неверно, это не проблема и не затруднение
1.	Я хотел бы есть то, что мне нельзя				
2.	Мое питание довольно однообразно				
3.	Мне нельзя есть вкусно и наслаждаться едой				
4.	Я не знаю, сколько той или иной пищи мне можно съесть				
5.	Необходимо есть в присутствии других, когда они не едят				
6.	На диету приходится тратить много денег				
7.	Приходится объяснять другим, что у меня диета				
8.	Другие вмешиваются в то, как я питаюсь				
9.	Приходится всегда носить с собой какую-нибудь еду				
10.	Надо есть, когда совсем нет аппетита				
11.	В неожиданных обстоятельствах трудно соблюдать диету				
12.	Мои близкие забывают купить поесть то, что нужно мне				
13.	Приходится есть регулярно				
14.	Трудно совсем не есть сладкое				
15.	Когда я ем больше, чем можно, то чувствую себя плохо				
16.	Другие люди едят то, что мне нельзя				
17.	Иногда есть нельзя, хотя я и голоден				
18.	Некоторые продукты можно есть только понемногу				
19.	Мне предлагают еду, от которой я должен отказаться				
20.	Я должен есть обезжиренную пищу				
21.	Если я ем нерегулярно, то чувствую себя плохо				
22.	Некоторых продуктов я должен есть слишком много				



Пожалуйста, проверьте, поставили ли Вы крестик против каждого утверждения. Спасибо.

Комментарий к опроснику диетических барьеров

Ответы пациента оцениваются следующим образом: «большая проблема» – 4 балла, «проблема» – 3 балла, «не проблема, но затруднение» – 2 балла, «не проблема и не затруднение» – 1 балл. При обработке результатов утверждения с баллами ответов 1 и 2 не считаются диетическим барьером, утверждения с баллами 3 и 4 считаются диетическим барьером. Утверждения группируются в следующие субшкалы: субшкала 1 «физический дискомфорт» (вопросы 11, 15, 17, 21); субшкала 2 «дополнительные финансовые затраты» (вопрос 6); субшкала 3 «ограничения в структуре питания» (вопросы 1, 14, 16, 18, 20); субшкала 4 «неадекватное предложение пищи» (вопросы 12, 19); субшкала 5 «прием пищи в обществе» (вопросы 5, 7, 8); субшкала 6 «требуемая регулярность питания» (вопросы 9, 10, 13, 22); субшкала 7 «ограничения в разнообразии питания» (вопросы 2, 3, 4).

Приложение 2

Опросник способов диетического копинга: Как Вы преодолеваете проблемы с диетой?

Придерживаться диабетической диеты бывает очень нелегко, да и не всегда хочется. В этой анкете содержатся вопросы о том, как Вы поступаете по отношению к рекомендованной Вам диете. Пожалуйста, отметьте крестиком только один ответ на каждый вопрос, который лучше всего совпадает с Вашим подходом. Обратите внимание, что возможные ответы здесь другие, чем в предыдущей анкете. Отвечайте как можно более правдиво. Правильных и неправильных ответов нет – ведь в разных ситуациях люди поступают по-разному.

№ п/п	Вопрос	Никогда или очень редко	Иногда	Часто, обычно	Всегда или почти всегда
1.	<i>Как Вы поступаете, если Вы голодны, но в это время Вам есть нельзя?</i>				
а)	я не ем				
б)	я ем что-нибудь, что не содержит углеводов (то, что не повышает сахар крови)				
в)	я выкуриваю сигарету				
г)	я обязательно ем что-то, что содержит углеводы и повышает сахар крови (хлебобулочные или макаронные изделия, кашу, картофель, кондитерские изделия)				
2.	<i>Как Вы поступаете, если какой-то продукт разрешен Вам только понемногу?</i>				
а)	я ем не больше, чем мне можно				
б)	я ем что-нибудь другое, что мне можно				
в)	я все равно ем этот продукт, сколько хочу, зато других продуктов ем меньше				
г)	я вообще больше не ем этот продукт				
д)	я принимаю лишнюю таблетку или делаю дополнительно инсулин и ем, что хочу				
е)	в любом случае, я ем что и сколько хочу				
3.	<i>Как Вы поступаете, если Вам не разрешили есть то, что Вы любите?</i>				
а)	я ем что-нибудь другое, что мне можно есть				



б)	я съедаю совсем немного того, что мне не разрешили				
в)	я ем, что и сколько хочу				
4.	<i>Как Вы поступаете, если Вам нужно есть регулярно, по часам?</i>				
а)	я ем регулярно, по часам				
б)	я ем, когда захочу или когда могу				
5.	<i>Как Вы поступаете, если другие предлагают Вам еду, которую Вам нельзя есть?</i>				
а)	я отказываюсь от той еды, что мне предлагают				
б)	я объясняю, что у меня диабет, чтобы другие поняли, почему я отказываюсь				
в)	я принимаю лишнюю таблетку или делаю дополнительно инсулин и ем то, что мне предлагают				
г)	я ем то, что мне предлагают				
6.	<i>Как Вы поступаете, если Вам нужно поесть тогда, когда другие не едят?</i>				
а)	я ем, и все				
б)	я прошу других с пониманием отнестись к тому, что у меня свой режим питания				
в)	я не ем или ем попозже, в другое время				

Пожалуйста, проверьте, поставили ли Вы крестик против каждого утверждения. Спасибо.

Комментарии к тесту диетического копинга

Тест состоит из 6 вопросов, которые имеют отношение к наиболее часто встречающимся диетическим барьерам. Против каждого утверждения предложены варианты ответов, которые характеризуют возможную тактику поведения пациента в порядке убывания комплаентности, – комплаентные, промежуточные и некомплаентные способы совладающего поведения. Против каждого варианта ответов пациент должен отметить, как часто он прибегает к такому варианту поведения.

Ответ на каждый вопрос оценивается в баллах: от 4 («всегда») до 1 («никогда»). Способ совладающего поведения считается действительным и учитывается («да») при баллах 3 или 4; если проставлены баллы 1 или 2, данный способ совладающего поведения считается недействительным и не учитывается («нет»).

Действительные способы диетического копинга классифицируются следующим образом:

- а) комплаентные способы копинга: 1а, 2а, 3а, 4а, 5а, 5б, 6а;
- б) промежуточные способы копинга: 1б, 1в, 2б, 2г, 2д, 5в, 6б;
- в) некомплаентные способы копинга: 1г, 2в, 2е, 3б, 3в, 4б, 5г, 6в.

Литература

- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й вып. Сахарный диабет. 2017;20(15):1–112. doi: 10.14341/DM2017158.
- American Diabetes Association. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S38–S50. doi: 10.2337/dc18-S004.
- Старостина ЕГ. 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.
- Glasgow RE, Hampson SE, Strycker LA, Ruggiero L. Personal-model beliefs and social-environmental barriers related to diabetes self-management. Diabetes Care. 1997;20(4):556–61. doi: 10.2337/diacare.20.4.556.
- Старостина ЕГ. Психологические аспекты диетотерапии при сахарном диабете 2 типа. Ожирение и метаболизм. 2008;2(15):7–10. doi: 10.14341/omet200827-10.
- Cheng L, Leung DY, Sit JW, Li XM, Wu YN, Yang MY, Gao CX, Hui R. Factors associated with diet barriers in patients with poorly controlled type 2 diabetes. Patient Preference Adherence. 2016;10:37–44. doi: 10.2147/PPA.S94275.



7. Foley E, BeLue R. Identifying barriers and enablers in the dietary management of type 2 diabetes in M'Bour, Senegal. *J Transcult Nurs.* 2017;28(4):348–52. doi: 10.1177/1043659616649028.
8. Halali F, Mahdavi R, Mobasser M, Asghari Jafarabadi M, Karimi Avval S. Perceived barriers to recommended dietary adherence in patients with type 2 diabetes in Iran. *Eat Behav.* 2016;21:205–10. doi: 10.1016/j.eatbeh.2016.03.001.
9. Laranjo L, Neves AL, Costa A, Ribeiro RT, Couto L, Sá AB. Facilitators, barriers and expectations in the self-management of type 2 diabetes – a qualitative study from Portugal. *Eur J Gen Pract.* 2015;21(2):103–10. doi: 10.3109/13814788.2014.1000855.
10. Mora N, Golden SH. Understanding cultural influences on dietary habits in Asian, Middle Eastern, and Latino patients with type 2 diabetes: A review of current literature and future directions. *Curr Diab Rep.* 2017;17(12):126. doi: 10.1007/s11892-017-0952-6.
11. Sohal T, Sohal P, King-Shier KM, Khan NA. Barriers and facilitators for type-2 diabetes management in South Asians: A systematic review. *PLoS One.* 2015;10(9):e0136202. doi: 10.1371/journal.pone.0136202.
12. Booth AO, Lowis C, Dean M, Hunter SJ, McKinley MC. Diet and physical activity in the self-management of type 2 diabetes: barriers and facilitators identified by patients and health professionals. *Prim Health Care Res Dev.* 2013;14(3):293–306. doi: 10.1017/S1463423612000412.
13. Shultz JA, Sprague MA, Brannen LJ, Lambeth S. A comparison of views of individuals with type 2 diabetes mellitus and diabetes educators about barriers to diet and exercise. *J Health Commun.* 2001;6(2):99–115. doi: 10.1080/10810730116985.
14. Бурлачук ЛФ. Словарь-справочник по психодиагностике. 3-е изд. СПб.: Питер; 2008. 688 с.
15. Bradley C. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire: DTSQ. In: Bradley C, editor. *Handbook of Psychology and Diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and practice.* 3rd edition. Harwood Academic Publishers; 2001. P. 111–32.
16. Bradley C, Todd C, Gorton T, Symonds E, Martin A, Plowright R. The development of an individualized questionnaire measure of perceived impact of diabetes on quality of life: the ADDQoL. *Qual Life Res.* 1999;8(1–2):79–91. doi: 10.1023/A:1026485130100.
17. Старостина ЕГ. Биомедицинские и психосоциальные аспекты сахарного диабета и ожирения: взаимодействие врача и пациента и пути его оптимизации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2003. 40 с.
18. Friele RD. Diabetes and diet: managing dietary barriers. Thesis. Wageningen, Netherlands: Agricultural University; 1989. 67 p.
19. 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.
20. Лурия РА. Внутренняя картина болезни и ятрогенные заболевания. 4-е изд. М.: Медицина; 1977. 111 с.
1. Dedov I, Shestakova MV, Mayorov AY, editors. Standards of specialized diabetes care. 8th edition. *Diabetes Mellitus.* 2017;20(15):1–112. Russian. doi: 10.14341/DM2017158.
2. American Diabetes Association. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S38–S50. doi: 10.2337/dc18-S004.
3. Starostina EG. Nutritional structure and associated factors in type 2 diabetic patients. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(3):240–53. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-240-253.
4. Glasgow RE, Hampson SE, Strycker LA, Ruggiero L. Personal-model beliefs and social-environmental barriers related to diabetes self-management. *Diabetes Care.* 1997;20(4):556–61. doi: 10.2337/diacare.20.4.556.
5. Starostina EG. Psychological aspects of diet therapy in type 2 diabetes mellitus. *Obesity and Metabolism.* 2008;2(15):7–10. Russian. doi: 10.14341/omet200827-10.
6. Cheng L, Leung DY, Sit JW, Li XM, Wu YN, Yang MY, Gao CX, Hui R. Factors associated with diet barriers in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:37–44. doi: 10.2147/PPA.S94275.
7. Foley E, BeLue R. Identifying barriers and enablers in the dietary management of type 2 diabetes in M'Bour, Senegal. *J Transcult Nurs.* 2017;28(4):348–52. doi: 10.1177/1043659616649028.
8. Halali F, Mahdavi R, Mobasser M, Asghari Jafarabadi M, Karimi Avval S. Perceived barriers to recommended dietary adherence in patients with type 2 diabetes in Iran. *Eat Behav.* 2016;21:205–10. doi: 10.1016/j.eatbeh.2016.03.001.
9. Laranjo L, Neves AL, Costa A, Ribeiro RT, Couto L, Sá AB. Facilitators, barriers and expectations in the self-management of type 2 diabetes – a qualitative study from Portugal. *Eur J Gen Pract.* 2015;21(2):103–10. doi: 10.3109/13814788.2014.1000855.
10. Mora N, Golden SH. Understanding cultural influences on dietary habits in Asian, Middle Eastern, and Latino patients with type 2 diabetes: A review of current literature and future directions. *Curr Diab Rep.* 2017;17(12):126. doi: 10.1007/s11892-017-0952-6.
11. Sohal T, Sohal P, King-Shier KM, Khan NA. Barriers and facilitators for type-2 diabetes management in South Asians: A systematic review. *PLoS One.* 2015;10(9):e0136202. doi: 10.1371/journal.pone.0136202.
12. Booth AO, Lowis C, Dean M, Hunter SJ, McKinley MC. Diet and physical activity in the self-management of type 2 diabetes: barriers and facilitators identified by patients and health professionals. *Prim Health Care Res Dev.* 2013;14(3):293–306. doi: 10.1017/S1463423612000412.
13. Shultz JA, Sprague MA, Brannen LJ, Lambeth S. A comparison of views of individuals with type 2 diabetes mellitus and diabetes educators about barriers to diet and exercise. *J Health Commun.* 2001;6(2):99–115. doi: 10.1080/10810730116985.
14. Burlachuk LF. The dictionary reference on psychodiagnostics. 3rd edition. Saint Petersburg: Piter; 2008. 688 p. Russian.
15. Bradley C. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire: DTSQ. In: Bradley C, editor. *Handbook of Psychology and Diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and practice.* 3rd edition. Harwood Academic Publishers; 2001. P. 111–32.
16. Bradley C, Todd C, Gorton T, Symonds E, Martin A, Plowright R. The development of an individualized questionnaire measure of perceived impact of diabetes on quality of life: the ADDQoL. *Qual Life Res.* 1999;8(1–2):79–91. doi: 10.1023/A:1026485130100.
17. Starostina EG. Biomedical and psycho-social aspects of diabetes mellitus and obesity: physician-patient interrelationship and the ways of its optimization: thesis of the dissertation for the degree of the Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2003. 40 p. Russian.
18. Friele RD. Diabetes and diet: managing dietary barriers. Thesis. Agricultural University, Wageningen, Netherlands. 1989. 67 p.
19. 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. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-422-429.
20. Luria RY. Inner image of illness and iatrogenic diseases. 4th edition. Moscow: Meditsina; 1977. 111 p. Russian.



Diet barriers in type 2 diabetic patients and their coping strategies

E.G. Starostina¹

Background: Factors hindering effective nutritional therapy (diet barriers, DB) in type 2 diabetes mellitus (DM2), their coping strategies and association with biomedical and psychosocial characteristics of the Russian patients have not been studied. **Aim:** To identify the role and clinical correlates of DB and diet coping in various categories of patients with DM2. **Materials and methods:** This cross-sectional cohort study included 297 consecutively recruited out- and in-patients with DM2 (mean age 61 ± 10.1 years, diabetes duration 1 to 35 years). All patients had standard clinical and laboratory assessments and filled in questionnaires on DB, diet coping, level of knowledge on DM, state/trait anxiety scale, depression scale (modified Zung), Diabetes Treatment Satisfaction questionnaire (DTSQ), Audit of Diabetes-dependent Quality of Life questionnaire (Ru-ADDoQL). Mann-Whitney, chi-square and Fischer's exact test were used for group comparisons. Final analysis was based on multiple and logistic regression models. **Results:** Mean ($\pm$ SD) number of DB per patient was 8.4 ± 4.9 and similar in insulin-treated and non-insulin-treated patients. The most prevalent were DB related to poor physical well-being (51% of the patients), additional financial burden (54%) and decreased food variety (41%). The highest weighted prevalence was identified for 6 DB, such as "difficulties to adhere to the diet in unexpected situations" (1.8 scores), "having to spend a lot for the diet" (1.4), "if I eat not regularly, I feel unwell", "I cannot eat tasty foods and enjoy them" (1.3 each), "when I eat more than I am allowed, I feel unwell", "I would like to eat what it is not allowed for me" (1.2 each), and "it is difficult to fully abstain from sweets" (1.1). Number of DB per patient increased significantly with age and decreased with higher educational level and social status. There were differences in types of DB between male and female patients, between those currently employed and non-employed, and between highly compliant and non-compliant to their diabetes regimen. There was an inverse correlation between DB numbers and total dietary adherence score, diabetes-dependent quality of

life score, subjective assessment of personal health status and a direct correlation between DB number and trait anxiety. No impact of past participation in a diabetes education program or of the level of knowledge on diabetes on DB number was found. For most DB the patients demonstrated the so-called compliant coping (i.e., adherence to the diet recommendations), excluding the DB "I am not allowed to eat when I am hungry", which was associated mostly with intermediate coping styles that might unfavorably influence one's health status. The compliant diet coping scores were in a weak negative correlation with DB number and with the patient's level of knowledge on diabetes. DTSQ score weakly but significantly correlated with the total score of compliant and intermediate diet coping. **Conclusion:** Main DB in DM2 are related to physical discomfort, financial problems and limitations in food choices. Individual DB content depends on age, gender, educational level, social status and employment. Higher numbers of DB per patient is associated with decreased possibility of compliant diet coping style. Overloaded diet recommendations are associated with an increase in DB number that may lead to poorer patient compliance to diabetes treatment in general, as well as to poorer diabetes-dependent quality of life. Elderly patients, as well as those with lower educational level, unemployed, with uncontrolled diabetes, poor general compliance and higher levels of anxiety and depression have the highest DB numbers. Individual DB are to be considered during therapeutic patient education in DM2 and patient-tailored approach to therapy.

Key words: type 2 diabetes mellitus, diet, diet barriers, coping, quality of life, patient education, biopsychosocial paradigm, patient-oriented approach

For citation: Starostina EG. Diet barriers in type 2 diabetic patients and their coping strategies. Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(2):98–111. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-016.

Received 01 February 2019; accepted 12 March 2019; published 01 April 2019

Elena G. Starostina – MD, PhD, Professor, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 73 79.
E-mail: elena.starostina@rambler.ru

Conflict of interests

The author declares no conflict of interests.

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



Оригинальная статья

Ассоциации ожирения с обеспеченностью витамином D в зависимости от полиморфизмов rs2228570 гена *VDR* и rs9939609 гена *FTO* у жителей средней полосы и Крайнего Севера России

Погожева А.В.^{1,2} • Сорокина Е.Ю.^{1,2} • Сокольников А.А.¹

Погожева Алла Владимировна – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний¹; профессор кафедры гигиены питания и токсикологии²

✉ 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 заболеваний¹; доцент кафедры гигиены питания и токсикологии²

Сокольников Андрей Арнольдович – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. Клиники¹

Актуальность. Показано, что обеспеченность витамином D зависит от величины индекса массы тела (ИМТ). Вклад в развитие дефицита витамина D вносят генетические полиморфизмы. **Цель** – изучить обеспеченность витамином D населения разных регионов Российской Федерации в зависимости от величины ИМТ и полиморфизмов rs2228570 гена *VDR* и rs9939609 гена *FTO*. **Материал и методы.** Идентификация полиморфизмов rs2228570 гена *VDR* и rs9939609 гена *FTO* проведена у 311 человек (136 проживали в средней полосе России, 175 – на Крайнем Севере). Концентрацию в сыворотке крови 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) определяли иммуноферментным методом в осенне-зимний период. Генотипирование проводили с применением аллель-специфичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК, и амплификатора CFX96 Real Time System ("Bio-Rad", США). Изучали полиморфизмы rs9939609 гена связи с жировой массой и ожирением (*FTO*), местоположение 16q12.2, а также rs2228570 гена рецептора витамина D (*VDR*), местоположение 12q13.11. **Результаты.** Выраженный дефицит витамина D (уровень 25(OH)D в сыворотке крови < 20 нг/мл) отмечался у 39,7% (54/136) населения средней полосы России, у 40% (14/35) пришлых и у 30,7% (43/140) коренных жителей Крайнего

Севера (ненцы). При ожирении у жителей средней полосы России уровень 25(OH)D в сыворотке крови был ниже, а у коренного населения Крайнего Севера – выше, чем при ИМТ < 30 ($p < 0,05$). У коренного населения северного региона выявлена статистически значимая связь аллеля С полиморфизма rs2228570 гена *VDR* (отношение шансов (ОШ) 2,5, 95% доверительный интервал (ДИ) [1,46–4,27], $p = 0,0006$) и генотипа АА полиморфизма rs9939609 гена *FTO* (ОШ 8,83, 95% ДИ [0,94–82,5], $p = 0,02$) с дефицитом витамина D. **Заключение.** Ассоциация между ожирением и обеспеченностью витамином D у людей с полиморфизмами rs2228570 гена *VDR* и rs9939609 гена *FTO* зависит от их этнической принадлежности.

Ключевые слова: ожирение, витамин D, полиморфизм rs2228570 гена *VDR*, полиморфизм rs9939609 гена *FTO*

Для цитирования: Погожева АВ, Сорокина ЕЮ, Сокольников АА. Ассоциации ожирения с обеспеченностью витамином D в зависимости от полиморфизмов rs2228570 гена *VDR* и rs9939609 гена *FTO* у жителей средней полосы и Крайнего Севера России. Альманах клинической медицины. 2019;47(2):112–9. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-015.

Поступила 23.01.2019; принята к публикации 07.03.2019; опубликована 01.04.2019

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

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



В настоящее время известны многочисленные биологические эффекты витамина D, связанные с его влиянием на процессы метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), экспрессию более 1000 генов, отвечающих за риск развития алиментарно-зависимых заболеваний. Эти эффекты осуществляются через его взаимодействие со специфическим рецептором, который кодируется геном *VDR* (локализован на хромосоме 12q13.11).

Выявлен целый ряд генетических полиморфизмов гена *VDR*, ассоциированных с уровнем в крови 25-гидроксиколекальциферола (25(OH)D), а также с различными метаболическими нарушениями. Полиморфизм rs2228570 расположен в экзоне 2-го стартового кодона гена *VDR*, содержит 2 аллеля – С и Т [1].

Обнаружена связь этого полиморфизма с обеспеченностью витамином D в европейских популяциях [2] и у людей, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [3]. В ряде работ показана связь полиморфизма гена *VDR* со снижением минеральной плотности костной ткани [4] и с риском развития сахарного диабета 1-го типа [5].

Установлено, что дефицит витамина D наблюдается у людей с избыточной массой тела и ожирением [6–8]. Вместе с тем в группе жителей Канады не определили наличия связи полиморфизма rs2228570 гена *VDR* с уровнем 25(OH)D в сыворотке крови [9].

Ввиду этого особый интерес представляет изучение влияния полиморфизма rs9939609 гена *FTO*, ассоциированного с ожирением, на развитие дефицита этого витамина. Имеются лишь единичные исследования, результаты которых недостаточны для того, чтобы сделать обоснованные выводы о влиянии этого полиморфизма на обеспеченность витамином D [10].

Целью настоящей работы было изучение обеспеченности витамином D населения разных регионов Российской Федерации (РФ) в зависимости от величины индекса массы тела (ИМТ) и полиморфизмов rs2228570 гена *VDR* и rs9939609 гена *FTO*.

Материал и методы

Восенне-зимний период были обследованы 311 человек: из них 136 проживали в средней полосе РФ (средний возраст $38 \pm 1,65$ года), 175 – в условиях Крайнего Севера ($44 \pm 0,98$ года). Проживающие в средней полосе России (111 женщин и 25 мужчин) были обследованы в консультативно-диагностическом центре «Здоровое и спортивное

питание» ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Обследование коренного и пришлого населения Крайнего Севера (138 женщин и 37 мужчин) проводили в поселках Тазовский и Гыда Тазовского района – муниципального образования на северо-востоке Ямало-Ненецкого автономного округа. Среди обследованных 80% (140/175) составляло коренное население (ненцы), ведущее оседлый, кочевой или полукочевой образ жизни, а 20% – пришлое (13% – русские, 7% – представители других национальностей: украинцы, татары, чуваш и др.). Коренное население (ненцы) среди жителей северного региона составляло 80% (140/175). Проведение исследований было одобрено ученым советом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» в 2017 г. при утверждении НИР № 0529-2016-0024. Все участники исследования подписали информированное согласие.

ИМТ рассчитывали по формуле: масса тела (кг)/рост (м)². Для анализа полученных данных использовали следующие критерии: ИМТ < 18,5 – недостаточная масса тела, от 18,5 до 24,9 – нормальная масса тела; от 25 до 29,9 – избыточная масса тела; > 30 – ожирение.

Обеспеченность витамином D оценивали по его уровню в сыворотке крови, взятой натощак из локтевой вены. Концентрацию в сыворотке крови 25(OH)D определяли иммуноферментным методом с использованием наборов 25 Hydroxy Vitamin D EIA (“Immunodiagnostic Systems Ltd”, Великобритания).

Для проведения оценки связи изучаемых генетических полиморфизмов с дефицитом витамина D использовали метод «случай – контроль». Для этого обследуемых разделили на 2 группы: в 1-ю вошли участники исследования с содержанием 25(OH)D в сыворотке крови на уровне ≥ 20 нг/мл (контроль), во 2-ю – с содержанием 25(OH)D < 20 нг/мл (дефицит витамина D – «случай»). Для расчета размера выборки в исследовании «случай – контроль» использовали программу Epi info™ (<http://www.cdc.gov/epiinfo/>).

ДНК выделяли из буккального эпителия стандартным методом, с использованием многокомпонентного лизирующего раствора, разрушающего комплекс ДНК с белком, затем ее сорбировали на покрытые силикагелем магнитные частицы, осуществляли отмывку этиловым спиртом и на конечном этапе проводили элюцию в буферный раствор.

ДНК выделяли с использованием набора реагентов «РеалБест ДНК-экстракция 3» (ЗАО «Вектор-Бест», РФ) на автоматической станции epMotion 5075 (“Eppendorf”, Германия).



Генотипирование проводили с применением аллель-специфичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени при помощи TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК, реагентов («Синтол», РФ) и амплификатора CFX96 Real-Time System («Bio-Rad», США).

Статистическую обработку результатов (расчет частот встречаемости генотипов, средние значения содержания витамина D) проводили в системе PASW Statistics 20. Результаты представлены в виде средних величин и стандартной ошибки средней величины ($M \pm m$). Для оценки статистической значимости различий использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. Для расчета отношения шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ) использовали программу De Finetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия) (<https://ihg.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>).

Результаты

Анализ обеспеченности витамином D показал: в средней полосе РФ сниженный уровень 25(OH)D

в крови (< 20 нг/мл) отмечался у 39,7% (54/136) обследованных: у 35,1% (27/77) с нормальной массой тела и у 44% (11/25) с ожирением.

Что касается содержания витамина 25(OH)D в сыворотке крови, наблюдалось статистически значимое ($p < 0,01$) его снижение у обследуемых с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с людьми, имеющими ИМТ < 25 (табл. 1).

Среди жителей Крайнего Севера недостаточная обеспеченность витамином D была выявлена у 35,4% (62/175) всех обследованных: у 30,7% (43/140) коренного и у 40% (14/35) пришлого населения. При этом у пришлого населения северного региона, так же как и средней полосы РФ, данный показатель был статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем у коренного населения (см. табл. 1).

У коренных жителей Арктики, страдающих ожирением, содержание витамина 25(OH)D в сыворотке крови было статистически значимо выше ($p < 0,05$) по сравнению с обследуемыми с ИМТ < 30 . Вместе с тем концентрация 25(OH)D в крови у пришлого населения не изменялась в зависимости от ИМТ (см. табл. 1).

Результаты изучения полиморфизма rs2228570 (ген VDR) в группе проживающих

Таблица 1. Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови обследованных из разных регионов Российской Федерации в зависимости от индекса массы тела ($M \pm m$)

Группа обследованных	Содержание в сыворотке крови 25(OH)D, нг/мл			
	все обследованные (n = 311)	ИМТ < 25 (n = 140)	$25 \leq$ ИМТ < 30 (n = 95)	ИМТ ≥ 30 (n = 76)
Население средней полосы России (n = 136)	$23,8 \pm 0,76^*$	$28,4 \pm 1,5$	$21,2 \pm 2,6$	$20,4 \pm 1,4^{**}$
Коренное население Крайнего Севера (n = 140)	$27,3 \pm 1,4$	$24,6 \pm 1,7$	$26,3 \pm 2,4$	$32,6 \pm 2,7$
Пришлого население Крайнего Севера (n = 35)	$21 \pm 1,8^*$	$21,5 \pm 2,8$	$19,6 \pm 3,1$	$22,3 \pm 3,9^*$

ИМТ – индекс массы тела

Статистически значимое различие между показателями относительно коренного населения Крайнего Севера: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

Таблица 2. Распределение генотипов и частота аллелей полиморфизма rs2228570 гена VDR у обследованных из разных регионов Российской Федерации

Группа обследованных	Распределение генотипов, n (%)			Частота аллелей, n (%)		ОШ [95% ДИ] р для аллеля С
	ТТ	СТ	СС	Т	С	
Население средней полосы России (n = 136)	57 (41,9)	49 (36)	30 (22,1)	163 (59,9)	109 (40,1)	
Коренное население Крайнего Севера (n = 140)	14 (10,3)	52 (37,1)	74 (52,6)	78 (27,9)	202 (72,1)	
Пришлого население Крайнего Севера (n = 35)	11 (31,4)	13 (37,2)	11 (31,4)	35 (50)	35 (50)	
						$3,74 [2,62-5,33]$ $p = 3,7 \times 10^{-13}$
						$2,5 [1,46-4,27]$ $p = 0,0006$

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал



Таблица 3. Распределение генотипов и частота аллелей полиморфизма rs2228570 гена *VDR* в зависимости от уровня витамина D в сыворотке крови обследованных из разных регионов Российской Федерации

Содержание 25(OH)D, нг/мл	Распределение генотипов, n (%)			Частота аллелей, n (%)		ОШ [95% ДИ] Аллель риска С
	ТТ	СТ	СС	Т	С	
Население средней полосы России (n = 136)						
< 20 (n = 54)	24 (44,4)	19 (35,2)	11 (20,4)	62	38	0,9 [0,54–1,5] p=0,56
≥ 20 (n = 82)	33 (40,2)	30 (36,7)	19 (23,1)	58,5	41,4	
Коренное население Крайнего Севера (n = 140)						
< 20 (n = 43)	2 (4,6)	10 (23,3)	31 (72,1)	16,3	83,7	2,78 [1,46–5,28] p=0,001
≥ 20 (n = 97)	16 (16,5)	36 (37,1)	45 (46,4)	35	65	
Пришлое население Крайнего Севера (n = 35)						
< 20 (n = 14)	3 (21,4)	3 (21,4)	8 (57,2)	32,1	67,9	2,56 [0,94–6,94] p=0,06
≥ 20 (n = 21)	7 (33,3)	9 (42,8)	5 (23,9)	54,7	45,3	

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

в средней полосе РФ показали, что 22,1% (30/136) из них являются носителями аллеля С в гомозиготном состоянии и 36% (49/136) – в гетерозиготном. Частота встречаемости аллеля С в этой группе составила 40,1% (табл. 2).

У коренных жителей Крайнего Севера аллель С отмечался в 2,5 раза чаще, чем аллель Т. Генотип СС был выявлен практически у половины обследованных этого региона, СТ – чуть более чем у 1/3, а генотип ТТ – у каждого 7-го. При этом минорный аллель (Т) встречался на 22,1% чаще у пришлое населения по сравнению с коренным (ОШ 2,5, 95% ДИ [1,46–4,27], p=0,0006). Полученные данные подтверждают зависимость проявлений полиморфизма rs2228570 (ген *VDR*) от этнической принадлежности обследованных и региона их проживания (см. табл. 2).

Как видно из табл. 3, в группе жителей средней полосы РФ не удалось установить связь между содержанием витамина 25(ОН)D в сыворотке крови и полиморфизмом rs2228570 (ген *VDR*).

Анализ результатов генотестирования выявил у коренного населения Арктической зоны статистически значимую связь между дефицитом витамина D и наличием аллеля С полиморфизма rs2228570 гена *VDR* (ОШ=2,78, 95% ДИ [1,46–5,28], p=0,001). Для пришлое населения этого региона положительная ассоциация дефицита витамина D с аллелем С не достигала уровня статистической значимости (см. табл. 3).

У коренных жителей северного региона, носителей генотипов СС и СТ полиморфизма rs2228570 гена *VDR*, уровень 25(ОН)D в сыворотке крови был статистически значимо ниже, чем у носителей ТТ-генотипа, что подтверждает связь аллеля С со сниженной обеспеченностью витамином D (табл. 4). У пришлое населения Арктики и жителей средней полосы РФ, напротив, уровень витамина D у носителей аллеля С как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии не отличался от аналогичного показателя у носителей генотипа ТТ (см. табл. 4).

Представлялось интересным изучить связь полиморфизма rs9939609 гена *FTO*, ассоциированного с ожирением, с уровнем обеспеченности витамином D. В результате проведенных исследований была обнаружена статистически значимая более низкая концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови носителей генотипа АА этого полиморфизма по сравнению с генотипом ТТ у коренных жителей Арктики (см. табл. 4). У пришлое населения и жителей средней полосы РФ связи изучаемого генетического полиморфизма с обеспеченностью витамином D выявлено не было.

При проведении исследования по типу «случай – контроль» была подтверждена статистически значимая связь между дефицитом витамина D и АА генотипом полиморфизма rs9939609 гена *FTO* для коренного населения Крайнего Севера (табл. 5). В то же время у пришлое населения региона этой связи не отмечалось.

**Таблица 4.** Содержание витамина D в сыворотке крови обследованных в зависимости от генотипа полиморфизмов rs2228570 гена *VDR* и rs9939609 гена *FTO* ($M \pm m$)

Группа обследованных	Концентрация 25(OH)D, нг/мл					
	rs2228570 гена <i>VDR</i>			rs9939609 гена <i>FTO</i>		
	ТТ	СТ	СС	ТТ	АТ	АА
Коренное население Крайнего Севера (n = 140)	39,8 ± 5,7	25,7 ± 1,6*	25,4 ± 1,8**	28,3 ± 2,2	27,6 ± 1,6	19,4 ± 2,8*
Пришлого население Крайнего Севера (n = 35)	20,6 ± 3,1	24,9 ± 4,2	17,7 ± 1,6	19 ± 1,8	24,8 ± 4,2	18,3 ± 3,2

Статистически значимое отличие от показателя носителей генотипа ТТ: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Обсуждение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о наличии выраженного дефицита витамина D (уровень 25(OH)D в сыворотке крови < 20 нг/мл) у 39,4% населения средней полосы РФ, у 39,8% пришлых и у 30,6% коренных жителей Крайнего Севера. Более низкая частота встречаемости дефицита витамина D у коренного населения северного региона может быть связана с особенностями питания (значительным потреблением жирной морской рыбы) [11].

Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови коренного населения Арктической зоны РФ, страдающего ожирением, была статистически значимо выше, чем у обследуемых с ИМТ < 30 . Этой закономерности не наблюдалось у пришлого населения Крайнего Севера.

Вместе с тем у населения средней полосы РФ отмечалось статистически значимое более низкое значение этого показателя в случае наличия ожирения, что подтверждает данные литературы о связи обеспеченности этим витамином с количеством жировой ткани в организме. Полученные в настоящем исследовании данные также согласуются с результатами других исследований, в которых обеспеченность населения витамином D различалась в зависимости от этнической принадлежности [6–8].

Эти этнические различия в обеспеченности витамином D могут быть связаны в первую очередь с генетическими факторами. И действительно, у коренного населения Арктики частота встречаемости аллеля С rs2228570 гена рецептора витамина D (*VDR*) равнялась 72,1% и была выше, чем у пришлого населения (50%) и у жителей средней полосы РФ (40,1%).

Частота встречаемости аллеля С в группе пришлого населения Крайнего Севера (50%) была аналогична таковой у русского населения Европейской части РФ (57,8%), в Республике Коми (52,3%) и европейских популяциях (52,5%) [12].

По данным литературы, у африканского и азиатского населения установлена более высокая частота встречаемости аллеля С: 83,3 и 64,6% соответственно. В отдельных странах ее величина составила 68,5 (Великобритания), 66,5 (Франция), 68,5 (Япония), 77% (Индия), что несколько превышает этот показатель в РФ и европейской популяции в целом [13]. У коренного населения Крайнего Севера частота встречаемости аллеля С (72,1%) оказалась близка к аналогичному показателю в Японии и Индии.

Анализ результатов генотипирования выявил статистически значимую связь между аллелем С полиморфизма rs2228570 гена *VDR* и дефицитом витамина D у коренного населения северного региона.

Наряду с этим при обследовании коренного населения северного региона РФ была

Таблица 5. Распределение генотипов и частота аллелей полиморфизма rs9939609 гена *FTO* в зависимости от уровня витамина D в сыворотке крови

Содержание 25(OH)D, нг/мл	Распределение генотипов, n (%)		ОШ [95% ДИ] для генотипа AA
	TT + AT	AA	
Население средней полосы России			
< 20 (n = 54)	39 (72,3)	15 (27,7)	1,09 [0,54–2,18] p = 0,81
≥ 20 (n = 82)	66 (80,3)	16 (19,7)	
Коренное население Крайнего Севера			
< 20 (n = 43)	37 (86,1)	6 (13,9)	8,83 [0,94–82,5] p = 0,02
≥ 20 (n = 97)	95 (97,9)	2 (2,1)	
Пришлого население Крайнего Севера			
< 20 (n = 14)	12 (85,8)	2 (14,2)	1,5 [0,14–16,32] p = 0,71
≥ 20 (n = 21)	19 (90,4)	2 (9,6)	

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал



продемонстрирована статистически значимая связь между дефицитом витамина 25(OH)D и AA генотипом полиморфизма rs9939609 гена *FTO* в отличие от пришлого населения этого региона и населения средней полосы РФ.

В наших более ранних исследованиях частота генотипа AA этого полиморфизма среди коренного населения северного региона составляла 9,2%, а среди пришлого – 21,2% [14]. В настоящей работе показано, что среди коренного населения с дефицитом витамина D генотип AA полиморфизма rs9939609 гена *FTO* встречался в 8,1 раза чаще, чем в группе жителей средней полосы РФ с дефицитом витамина D.

Генотип AA полиморфизма rs9939609 гена *FTO* связан с риском развития ожирения в разных этнических группах [15]. В исследованиях, проведенных в южных широтах (Южная Америка), установлено, что этот полиморфизм у людей с ожирением наиболее часто встречается при дефиците витамина D [10].

В ходе настоящего исследования у коренных жителей Крайнего Севера не обнаружили ассоциации дефицита витамина D с ожирением, но выявили связь с генотипом AA полиморфизма

rs9939609 гена *FTO*. В наших более ранних работах у этого контингента с ожирением не было установлено также ассоциации полиморфизма rs9939609 гена *FTO*. Кроме того, частота аллеля А этого полиморфизма в данном регионе была на 15% ниже, чем в европейских популяциях и центральных регионах РФ [14].

Заключение

Результаты проведенных исследований выявили целый ряд этнических особенностей связи концентрации витамина D в сыворотке крови людей с ожирением. У жителей средней полосы РФ обнаружена ассоциация между ожирением и недостаточной обеспеченностью этим витамином. Наличие ожирения у коренных жителей Крайнего Севера не связано с дефицитом витамина D: уровень этого витамина в сыворотке крови у них статистически значимо выше, чем при ИМТ < 30. При этом у коренного населения Арктической зоны имеется статистически значимая ассоциация аллеля С полиморфизма rs2228570 гена *VDR* и генотипа AA полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с дефицитом витамина D. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы Фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы (тема № 0529-2016-0024).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

А.В. Погожева – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание и редактирование текста; Е.Ю. Сорокина – проведение молекулярно-генетических исследований, анализ и интерпретация полученных результатов; А.А. Сокольников – проведение биохимических исследований (содержание витамина D в биологическом материале), редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература

- Kılıç S, Silan F, Hiz MM, Işık S, Ögretmen Z, Özdemir Ö. Vitamin D receptor gene BSM1, FOKI, APAI, and TAQI polymorphisms and the risk of atopic dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(2):106–10. doi: 10.18176/jiaci.0020.
- Gilbert R, Bonilla C, Metcalfe C, Lewis S, Evans DM, Fraser WD, Kemp JP, Donovan JL, Hamdy FC, Neal DE, Lane JA, Smith GD, Lathrop M, Martin RM. Associations of vitamin D pathway genes with circulating 25-hydroxyvitamin-D, 1,25-dihydroxyvitamin-D, and prostate cancer: a nested case-control study. *Cancer Causes Control*. 2015;26(2):205–18. doi: 10.1007/s10552-014-0500-5.
- Hosseini-Nezhad A, Eshaghi SM, Maghbooli Z, Mirzaei K, Shirzad M, Curletto B, Chen TC. The role of vitamin D deficiency and vitamin D receptor genotypes on the degree of collateralization in patients with suspected coronary artery disease. *Biomed Res Int*. 2014;2014:304250. doi: 10.1155/2014/304250.
- Jakubowska-Pietkiewicz E, Młynarski W, Klich I, Fendler W, Chlebna-Sokół D. Vitamin D receptor gene variability as a factor influencing bone mineral density in pediatric patients. *Mol Biol Rep*. 2012;39(5):6243–50. doi: 10.1007/s11033-012-1444-z.
- Wang G, Zhang Q, Xu N, Xu K, Wang J, He W, Yang T. Associations between two polymorphisms (FokI and BsmI) of vitamin D receptor gene and type 1 diabetes mellitus in Asian population: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(3):e89325. doi: 10.1371/journal.pone.0089325.
- Каронова ТЛ, Гринева ЕН, Михеева ЕП, Беляева ОД, Красильникова ЕИ, Никитина ИЛ. Уровень витамина D и его взаимосвязь с количеством жировой ткани и содержанием адипоцитоклинов у женщин репродуктивного возраста. *Проблемы эндокринологии*. 2012;58(6):19–23.
- Vimalaewaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, Cooper JD, Dastani Z, Li R, Houston DK, Wood AR, Michaëlsson K, Vandenput L, Zgaga L, Yerges-Armstrong LM, McCarthy MI, Dupuis J, Kaakinen M, Kleber ME, Jameson K, Arden N, Raitakari O, Viikari J, Lohman KK, Ferrucci L, Melhus H, Ingelsson E, Byberg L, Lind L, Lorentzon M, Salomaa V, Campbell H, Dunlop M, Mitchell BD, Herzig KH, Pouta A, Hartikainen AL; Genetic Investigation of Anthropometric Traits-GIANT



References

- Kılıç S, Silan F, Hiz MM, Işık S, Öğretmen Z, Özdemir Ö. Vitamin D receptor gene BSMI, FOKI, APAI, and TAQI polymorphisms and the risk of atopic dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(2):106–10. doi: 10.18176/jiaci.0020.
- Gilbert R, Bonilla C, Metcalfe C, Lewis S, Evans DM, Fraser WD, Kemp JP, Donovan JL, Hamdy FC, Neal DE, Lane JA, Smith GD, Lathrop M, Martin RM. Associations of vitamin D pathway genes with circulating 25-hydroxyvitamin-D, 1,25-dihydroxyvitamin-D, and prostate cancer: a nested case-control study. *Cancer Causes Control*. 2015;26(2):205–18. doi: 10.1007/s10552-014-0500-5.
- Hossein-Nezhad A, Eshaghi SM, Maghbooli Z, Mirzaei K, Shirzad M, Curletto B, Chen TC. The role of vitamin D deficiency and vitamin D receptor genotypes on the degree of collateralization in patients with suspected coronary artery disease. *Biomed Res Int*. 2014;2014:304250. doi: 10.1155/2014/304250.
- Jakubowska-Pietkiewicz E, Młynarski W, Klich I, Fendler W, Chlebna-Sokół D. Vitamin D receptor gene variability as a factor influencing bone mineral density in pediatric patients. *Mol Biol Rep*. 2012;39(5):6243–50. doi: 10.1007/s11033-012-1444-z.
- Wang G, Zhang Q, Xu N, Xu K, Wang J, He W, Yang T. Associations between two polymorphisms (FokI and BsmI) of vitamin D receptor gene and type 1 diabetes mellitus in Asian population: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(3):e89325. doi: 10.1371/journal.pone.0089325.
- Karonova TL, Grineva EN, Mikheeva EP, Belyaeva OD, Krasil'nikova EI, Nikitina IL. The level of vitamin D and its relationship with the amount of fatty tissue and adipocytokine content in the women of reproductive age. *Problems of endocrinology*. 2012;58(6):19–23. Russian.
- Vimaleswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, Cooper JD, Dastani Z, Li R, Houston DK, Wood AR, Michaëlsson K, Vandenput L, Zgaga L, Yerges-Armstrong LM, McCarthy MI, Dupuis J, Kaakinen M, Kleber ME, Jameson K, Arden N, Raitakari O, Viikari J, Lohman KK, Ferrucci L, Melhus H, Ingelsson E, Byberg L, Lind L, Lorentzon M, Salomaa V, Campbell H, Dunlop M, Mitchell BD, Herzig KH, Pouta A, Hartikainen AL; Genetic Investigation of Anthropometric Traits-GIANT Consortium, Streeten EA, Theodoratou E, Julia A, Wareham NJ, Ohlsson C, Frayling TM, Kritchevsky SB, Spector TD, Richards JB, Lehtimäki T, Ouwehand WH, Kraft P, Cooper C, März W, Power C, Loos RJ, Wang TJ, Järvelin MR, Whittaker JC, Hingorani AD, Hyppönen E. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001383. doi: 10.1371/journal.pmed.1001383.
- Turer CB, Lin H, Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics*. 2013;131(1):e152–61. doi: 10.1542/peds.2012-1711.
- Larcombe L, Mookherjee N, Slater J, Slivinski C, Dantouze J, Singer M, Whaley C, Denecheze L, Matyas S, Decter K, Turner-Brannen E, Ramsey C, Nickerson P, Orr P. Vitamin D, serum 25(OH)D, LL-37 and polymorphisms in a Canadian First Nation population with endemic tuberculosis. *Int J Circumpolar Health*. 2015;74(1):28952. doi: 10.3402/ijch.v74.28952.
- Lourenço BH, Qi L, Willett WC, Cardoso MA; ACTION Study Team. FTO genotype, vitamin D status, and weight gain during childhood. *Diabetes*. 2014;63(2):808–14. doi: 10.2337/db13-1290.
- Baturin AK, Pogozeva AV, Keshabyants EE, Starovoytov ML, Kobelkova IV, Kambarov AO. Изучение питания, антропометрических показателей и состава тела у коренного и пришлого населения российской Арктики. *Вопросы питания*. 2017;86(5):12–8. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00070.
- Kozlov AI, Vershubskaya GG, Negasheva MA. Полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR) в выборках населения Европейской России и Приуралья. *Пермский медицинский журнал*. 2016;33(5):60–6. doi: 10.17816/pmj33560-66.
- Osman E, Al Anouti F, El Ghazali G, Haq A, Mirgani R, Al Safar H. Frequency of rs731236 (Taql), rs2228570 (FokI) of Vitamin-D Receptor (VDR) gene in Emirati healthy population. *Meta Gene*. 2015;6:49–52. doi: 10.1016/j.mgene.2015.09.001.
- Baturin AK, Sorokina EYu, Pogozeva AV, Keshabyants EE, Kobelkova IV, Kambarov AO, Elizarova EV, Tutelyan VA. Изучение ассоциации полиморфизмов rs993609 гена FTO и rs659366 гена UCP2 с ожирением у населения Арктической зоны Российской Федерации. *Вопросы питания*. 2017;86(3):32–9. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00042.
- Harbron J, van der Merwe L, Zaahl MG, Kotze MJ, Senekal M. Fat mass and obesity-associated (FTO) gene polymorphisms are associated with physical activity, food intake, eating behaviors, psychological health, and modeled change in body mass index in overweight/obese Caucasian adults. *Nutrients*. 2014;6(8):3130–52. doi: 10.3390/nu6083130.
- Baturin AK, Pogozeva 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):12–8. Russian. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00070.
- Kozlov AI, Vershubskaya GG, Negasheva MA. Polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene in sampling of European Russia and Priuraliye population. *Perm Medical Journal*. 2016;33(5):60–6. Russian. doi: 10.17816/pmj33560-66.
- Osman E, Al Anouti F, El Ghazali G, Haq A, Mirgani R, Al Safar H. Frequency of rs731236 (Taql), rs2228570 (FokI) of Vitamin-D Receptor (VDR) gene in Emirati healthy population. *Meta Gene*. 2015;6:49–52. doi: 10.1016/j.mgene.2015.09.001.
- Baturin AK, Sorokina EYu, Pogozeva AV, Keshabyants EE, Kobelkova IV, Kambarov AO, Elizarova EV, Tutelyan VA. The association of rs993609 polymorphisms of gene FTO and rs659366 polymorphisms of gene UCP2 with obesity among Arctic Russian population. *Problems of Nutrition*. 2017;86(3):32–9. Russian. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00042.
- Harbron J, van der Merwe L, Zaahl MG, Kotze MJ, Senekal M. Fat mass and obesity-associated (FTO) gene polymorphisms are associated with physical activity, food intake, eating behaviors, psychological health, and modeled change in body mass index in overweight/obese Caucasian adults. *Nutrients*. 2014;6(8):3130–52. doi: 10.3390/nu6083130.



Associations between obesity and vitamin D availability depending on the rs2228570 polymorphism of the *VDR* gene and rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene in the midland and the Extreme North of Russia

A.V. Pogozheva^{1,2} • E.Yu. Sorokina^{1,2} • A.A. Sokolnikov¹

Background: It has been shown that vitamin D availability depends on the body mass index (BMI). Genetic polymorphisms contribute to the development of vitamin D deficiency. **Aim:** To study the availability of vitamin D in the population of various regions of the Russian Federation, depending on the BMI values and the rs2228570 polymorphisms of the *VDR* gene and rs9939609 of the *FTO* gene. **Materials and methods:** The rs2228570 polymorphisms of the *VDR* gene and rs9939609 of the *FTO* gene were identified in 311 subjects (136, from the midland of Russia, and 175 from the Far North). Serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels were measured by an immunoassay in the autumn and winter seasons. Genotyping was performed with the allele-specific amplification and real-time detection of results using TaqMan probes complementary to the polymorphic DNA segments and the CFX96 Real Time System amplifier (Bio-Rad, USA). We studied associations of the rs9939609 polymorphism of the fat mass and obesity-associated (*FTO*) gene located at 16q12.2, as well as the rs2228570 polymorphism of the vitamin D receptor gene (*VDR*) located at 12q13.11. **Results:** Frank vitamin D deficiency (serum 25 (OH) D level < 20 ng/ml) was observed in 39.7% (54/136) of the sample from the midland, in 40% (14/35) of the migrants and in 30.7% (43/140) of the indigenous inhabitants of the Far North (Nenets). Obese residents of the midland Russia

had significantly lower serum 25(OH)D levels, and the indigenous population of the Far North had significantly higher levels than those with BMI < 30 ($p < 0.05$). In the indigenous population of the Northern Region, there was a significant association between vitamin D deficiency and C allele of the rs2228570 polymorphism of the *VDR* gene (odds ratio [OR] 2.5, 95% confidence interval [CI] 1.46–4.27, $p = 0.0006$) and the AA genotype of the rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene (OR 8.83, 95% CI 0.94–82.5, $p = 0.02$). **Conclusion:** The association between obesity and vitamin D availability in the individuals with the rs2228570 polymorphism of the *VDR* gene and the rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene depends on their ethnicity.

Key words: obesity, vitamin D, rs2228570 polymorphism of the *VDR* gene, rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene

For citation: Pogozheva AV, Sorokina EYu, Sokolnikov AA. Associations between obesity and vitamin D availability depending on the rs2228570 polymorphism of the *VDR* gene and rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene in the midland and the Extreme North of Russia. Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(2):112–9. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-015.

Received 23 January 2019; accepted 7 March 2019; published 01 April 2019

Alla V. Pogozheva – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Laboratory of Epidemiology of Nutrition and Genodiagnostics of Alimentary-dependent Diseases¹; Professor, Department of Food Hygiene and Toxicology²

✉ 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 Genodiagnostics of Alimentary-dependent Diseases¹; Associate Professor, Department of Food Hygiene and Toxicology²

Andrey A. Sokolnikov – PhD (in Biology), Senior Research Fellow, Clinic¹

Funding

The research project with the manuscript has been financed from the subsidy for the State Task within the Program of Fundamental Research in the State Academies of Sciences for 2013–2020 (topic No. 0529-2016-0024).

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

A.V. Pogozheva, the study concept and design, data collection and management, analysis of the results, writing and editing of the text. E.Yu. Sorokina, molecular genetic tests, analysis and interpretation of the results. A.A. Sokolnikov, clinical chemistry tests (vitamin D levels in the biological samples), editing of the text. All the authors contributed significantly to the work and for the paper, discussed the results and commented on the manuscript, have read and approved the final manuscript.

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

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



Оригинальная статья

Ультразвуковое исследование и аспирационная пункционная биопсия в диагностике кистозной формы папиллярного рака щитовидной железы

Бритвин Т.А.¹ • Бондаренко Е.В.¹ • Бондаренко В.О.² • Демидова Т.Ю.³

Бритвин Тимур Альбертович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения хирургической эндокринологии¹

Бондаренко Екатерина Владимировна – науч. сотр., патологоанатомическое отделение¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–13, Российская Федерация.
Тел.: +7 (916) 177 99 97.
E-mail: ekaterinabondarenko@inbox.ru

Бондаренко Владимир Олегович – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии терапевтического факультета²

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета³

Актуальность. Кистозная форма папиллярного рака щитовидной железы является редкой самостоятельной патологией данного органа. Ее встречаемость среди папиллярных карцином составляет 2,5–6%. **Цель** – установить ультразвуковые особенности кистозной формы папиллярного рака для дифференциальной диагностики солитарных жидкостных новообразований щитовидной железы и разработать оптимальную методику их пункционной биопсии.

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы данные по диагностике и лечению 29 больных кистозной формой папиллярного рака щитовидной железы (26 женщин, 3 мужчины, средний возраст 52 года). Основой инструментальной диагностики было комплексное ультразвуковое исследование и проведение пункционной биопсии. **Результаты.** Выявлены ультразвуковые признаки «возможной злокачественности» кистозных узлов щитовидной железы: толщина стенки полости 2–3 мм с наличием краевого тканевого компонента различного размера (от 10 мм до 3 см в поперечнике) и микрокальцинатов; присутствие в нем

при цветном доплеровском картировании очагов кровотока; однородность и гипоэхогенность жидкостного компонента. **Заключение.** Правильная интерпретация данных ультразвукового исследования и адекватно проведенная аспирационная пункционная биопсия позволяют верифицировать диагноз рака щитовидной железы и избежать ошибок в лечебной тактике у данной категории больных.

Ключевые слова: щитовидная железа, папиллярный рак, кистозные изменения, узлы щитовидной железы, аспирационная пункционная биопсия, ультразвуковое исследование

Для цитирования: Бритвин ТА, Бондаренко ЕВ, Бондаренко ВО, Демидова ТЮ. Ультразвуковое исследование и аспирационная пункционная биопсия в диагностике кистозной формы папиллярного рака щитовидной железы. Альманах клинической медицины. 2019;47(2):120–5. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-014.

Поступила 20.02.2019; принята к публикации 13.03.2019; опубликована 15.03.2019

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

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1–1, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

Кистозная форма папиллярного рака щитовидной железы (ЩЖ) является довольно редкой патологией. По разным данным, ее частота среди общего числа больных папиллярным раком ЩЖ варьирует от 2,5 до 6% [1–4]. В связи с небольшим числом клинических наблюдений ультразвуковая семиотика кистозной формы папиллярного рака ЩЖ изучена и представлена в литературе

недостаточно полно. Не нашли широкого освещения и вопросы особенностей выполнения аспирационной пункционной биопсии кистозных узловых образований ЩЖ, подозрительных в отношении возможной злокачественности.

Можно считать, что первое упоминание о кистозной форме папиллярного рака ЩЖ как особой форме заболевания содержится в монографии Н.Ю. Бомаш «Морфологическая



диагностика заболеваний щитовидной железы» (1981) [5]. Автор указала, что папиллярный рак часто сопровождается разрастанием по периферии кист различного размера. Однако в публикации не сформулированы какие-либо ультразвуковые диагностические критерии. Возможно по этой причине данная работа не получила широкого признания среди специалистов в области тиреоидологии. Лишь в 2014 г. кистозная форма была охарактеризована как самостоятельная особая форма папиллярного рака ЩЖ [6]. В дальнейшем стали появляться единичные публикации, касающиеся отдельных клинических наблюдений кистозной формы папиллярного рака ЩЖ [2, 3, 7–9], а также исследования, посвященные особенностям методики пункционной биопсии кистозных карцином ЩЖ, основанные на небольшом числе наблюдений [10–13]. Вместе с тем в последние годы в клинической практике (особенно при кистозных узловых образованиях ЩЖ) довольно широкое применение получили малоинвазивные технологии, такие как этаноловая склеротерапия, лазериндуцированная термоабляция, радиочастотная абляция [14]. Применение таких лечебных воздействий без предварительной правильной ультразвуковой и цитологической верификации может приводить к неблагоприятному исходу течения заболевания. Все вышеизложенное и определило необходимость проведения настоящего исследования.

Цель исследования – установить ультразвуковые особенности кистозной формы папиллярного рака для дифференциальной диагностики солитарных жидкостных новообразований ЩЖ и разработать оптимальную методику их пункционной биопсии.

Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование, в основу которого положены результаты диагностики и хирургического лечения 29 больных (26 женщин, 3 мужчин, средний возраст 52 года) с кистозной формой папиллярного рака ЩЖ. Все больные были обследованы и прошли лечение в период с 1990 по 2018 г. в Клиническом госпитале ФКУЗ «МСЧ МВД России по г. Москве», Научном клиническом центре ОАО РЖД, ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева ДЗМ», ООО Медико-диагностическом центре «Олимп».

Необходимо отметить, что 2 больным из группы исследования ранее проводили облитерацию кистозных образований ЩЖ в других клиниках, причем одной больной – дважды, другой – 4 раза.

Основой инструментальной диагностики было комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ), являющееся обязательным в диагностике узловых образований ЩЖ. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на проводимые исследования и использование полученных результатов в научных целях без указания личных данных. Длительность сбора клинического материала (более 25 лет) предопределила проведение ультразвукового исследования на аппаратах различного класса: Sonoline-SL2, Acuson-X3000 (фирма “Siemens”, Германия), Viamo, Aplio-MX, Aplio-5000 (фирма “Toshiba”, Япония). Для исследования использовали линейные датчики 5 и 7,5 МГц.

Ультразвуковая классификация TIRADS не применялась в связи с недостаточно характерными ультразвуковыми критериями.

Оперативное лечение проводилось в объеме тиреоидэктомии и гемитиреоидэктомии.

Результаты и обсуждение

Во всех клинических наблюдениях узлы ЩЖ были одиночными, с расположением в перешейке у 5, в одной из долей – у 24 пациентов. Эхографически визуализировали образование чаще округлой формы, объемом от 6 до 24 см³, состоящее из двух компонентов: гипоехогенного (жидкостного) и гипер- или гетерогенного (тканевого). С учетом результатов серошкального УЗИ пациенты были распределены на следующие группы с целью проведения в дальнейшем адекватной аспирационной пункционной биопсии:

- 1-я группа (16 больных) – жидкостный компонент составлял более $\frac{3}{4}$ объема образования (рис. 1);
- 2-я группа (7 больных) – жидкостный компонент составлял около $\frac{1}{2}$ объема образования (рис. 2);
- 3-я группа (6 больных) – жидкостный компонент визуализировался в виде серповидной полоски по периферии образования (рис. 3).

При серошкальном УЗИ для кистозной формы папиллярного рака ЩЖ было характерно наличие гиперэхогенной капсулы толщиной 2–3 мм. Структура жидкостного компонента была достаточно однородной, гипоехогенной, дополнительные гиперэхогенные включения практически не выявлялись. По нашему мнению, это значительно отличает кистозную форму папиллярного рака ЩЖ от узлового коллоидного зоба с кистозной дегенерацией.

Тканевой компонент узла имел характерные ультразвуковые признаки. В большей части

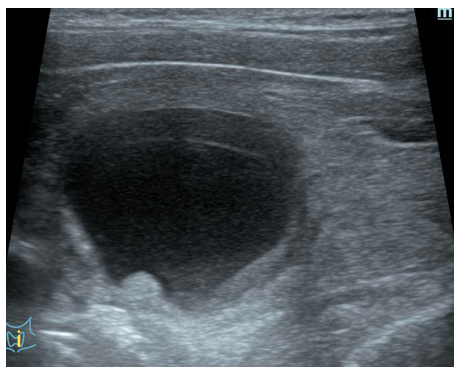


Рис. 1. Ультразвуковое изображение кистозной формы папиллярного рака (жидкостный компонент занимает больше $\frac{3}{4}$ объема образования)

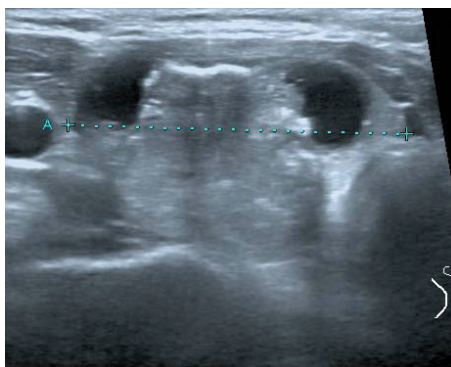


Рис. 2. Ультразвуковое изображение кистозной формы папиллярного рака (жидкостный компонент занимает около $\frac{1}{2}$ объема образования)

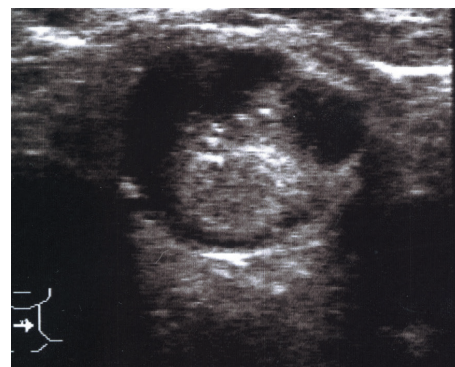


Рис. 3. Ультразвуковое изображение кистозной формы папиллярного рака (жидкостный компонент представлен в виде серповидной полоски)



Рис. 4. Ультразвуковое изображение кистозной формы папиллярного рака с микрокальцинатами по периферии

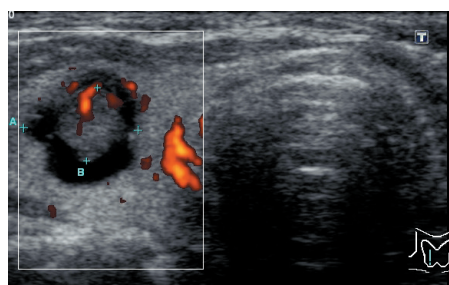


Рис. 5. Ультразвуковое изображение с цветным доплеровским картированием при кистозной форме папиллярного рака

наблюдений выявляли гиперэхогенную структуру различных размеров. Чем меньше был размер образования, тем более однородной гиперэхогенной была структура его тканевого компонента. В образованиях, в которых тканевой компонент составлял более $\frac{3}{4}$ объема, как правило, визуализировали небольшие гипоэхогенные участки. У 2 больных 3-й группы в структуре тканевого компонента выявляли множественные микрокальцинаты, что рассматривается как возможный признак злокачественности (рис. 4).

При использовании различных энергетических режимов (энергетический доплер, цветное доплеровское картирование, улучшенный динамический поток) выявляли такую особенность, как наличие кровотока в тканевом компоненте узлового образования, представленного несколькими извитыми, «обрубленными» сосудами небольшого диаметра – от 0,4 до 0,8 мм (рис. 5).

При этом увеличения и/или изменения структуры регионарных лимфатических узлов ни в одном наблюдении выявлено не было.

Пункционная аспирационная биопсия была проведена всем пациентам, из них однократно 16, дважды – 13 больным. При цитологическом исследовании диагноз папиллярной карциномы был установлен у 20 (69%) больных. Еще в 3 (10%) наблюдениях высказано предположение о возможном наличии злокачественной опухоли ЩЖ. У 6 (20,6%) больных адекватный клеточный материал для цитологического исследования получить не удалось.

Цитологическая картина характеризовалась наличием в пунктате клеточных структур с ядерными изменениями, характерными для папиллярного рака.

Следует отметить, что пункционная биопсия при кистозной форме папиллярного рака ЩЖ

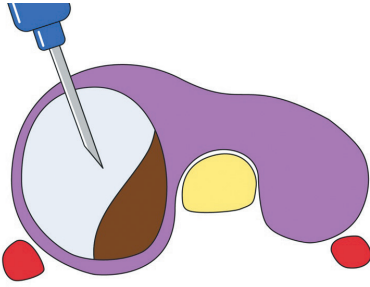


Рис. 6. Схема этапа аспирации жидкостного компонента при кистозной форме папиллярного рака

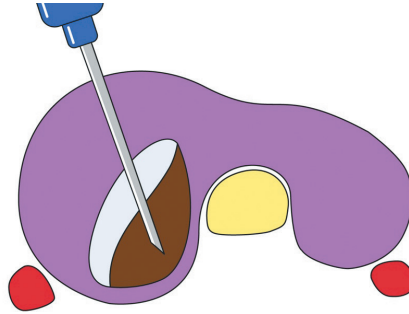


Рис. 7. Схема этапа пункции тканевого компонента при кистозной форме папиллярного рака после аспирации жидкостного компонента

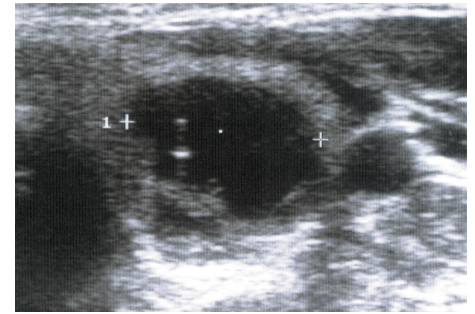


Рис. 8. Ультразвуковое изображение этапа пункции при кистозной форме папиллярного рака щитовидной железы

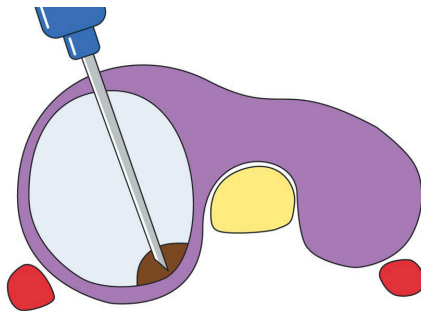


Рис. 9. Схема этапа пункции небольшого пристеночного тканевого компонента при кистозной форме папиллярного рака

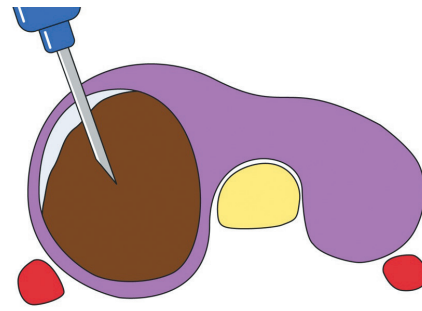


Рис. 10. Схема этапа пункции значительного тканевого компонента при кистозной форме папиллярного рака

имеет ряд особенностей, которые связаны с эхографической картиной опухоли.

В 1-й группе применяли следующую методику пункции узла. Иглой без мандрена пунктировали жидкостный компонент образования и проводили его полную аспирацию (рис. 6). Как правило, получали прозрачную, слегка опалесцирующую жидкость, которую подвергали центрифугированию. Затем проводили срочное цитологическое исследование полученного осадка, при котором выявляли единичные клетки фолликулярного эпителия с признаками атипии, макрофаги и эритроциты. Вторую пункцию проводили иглой с мандреном из другой точки, при этом прохождение иглы осуществляли вне области кистозного компонента (рис. 7, 8). Удаляли мандрен и несколько раз перемещали иглу в опухоли, что обеспечивало необходимое количество материала для дальнейшего цитологического исследования.

При наличии значительного кистозного компонента и небольшого пристеночного образования пункцию проводили иным способом. Ее

осуществляли иглой с мандреном из противоположной пристеночному образованию стороны. Проходили через жидкостный компонент и пытались войти в небольшое образование на стенке (рис. 9). Удаляли мандрен и проводили несколько аспираций. В данном случае получали довольно скудный для цитологического исследования материал.

Вторую группу больных пунктировали идентично первой. Единственным отличием было то, что значительный тканевой компонент опухоли позволял его пунктировать вне кистозного компонента.

В 3-й группе больных осуществляли одну пункцию, которую проводили вне серповидного жидкостного компонента в гиперэхогенную или гетерогенную ткань образования (рис. 10). У всех больных 3-й группы цитологически подтвержден диагноз папиллярного рака ЩЖ.

Все больные оперированы, из них в 21 случае выполнили тиреоидэктомию, в 8 – гемитиреоидэктомию. При плановом гистологическом



исследовании во всех 29 случаях был верифицирован папиллярный рак ЩЖ.

Представленные ультразвуковые особенности позволяют проводить дифференциальную диагностику кистозной формы папиллярного рака ЩЖ с солитарными жидкостными доброкачественными образованиями (узловой коллоидный зоб, киста, гематома, абсцесс ЩЖ). Это необходимо для исключения случаев лечения рака ЩЖ с использованием малоинвазивных технологий. Проведенный анализ ультразвуковой структуры кистозной формы папиллярного рака ЩЖ позволил определить некоторые характерные его особенности. Во-первых, наличие капсулы, которая может наблюдаться и при истинной кисте ЩЖ. Однако для кисты ЩЖ в большинстве наблюдений типично отсутствие дополнительных образований на ее стенке. Капсула присутствует и при абсцессе ЩЖ, однако она не имеет четких границ, характеризуется гетерогенной структурой, толщиной более 3–4 мм. При коллоидном узле с участками кистозной дегенерации капсула, как правило, отсутствует.

Жидкостный компонент при проведении пункции различен. При кистозной форме папиллярного рака ЩЖ он однородный, гипозоногенный, при цитологическом исследовании выявлялись ядерные изменения, характерные для папиллярного рака. При кисте жидкостный компонент содержит, как правило, кубический эпителий. При коллоидном зобе – неоднородный, мутный, при цитологическом исследовании выявляются клетки фолликулярного эпителия с дистрофическими изменениями, макрофаги, коллоид. При гематоме – достаточно однороден, гипозоногенен, аспирируется гемолизированная кровь. При абсцессе

жидкостный компонент всегда неоднороден за счет хлопьев фибрина.

Наиболее сложным этапом УЗИ кистозной формы папиллярного рака ЩЖ является правильная оценка эхоструктуры тканевого компонента опухоли. Особенно это касается небольших пристеночных образований. Важным фактором в таких случаях выступает выявление в образовании участков кровотока с помощью различных энергетических ультразвуковых режимов. Если тканевой компонент занимает большую часть опухоли, предположить его злокачественную природу достаточно сложно. В этих ситуациях пункционная биопсия играет ведущую роль в постановке диагноза. Используемые нами различные методики ее проведения позволяют установить правильный цитологический диагноз.

Заключение

Кистозная форма папиллярного рака ЩЖ – самостоятельная, достаточно редко встречающаяся форма рака данного органа. Существующее на сегодня комплексное УЗИ с различными энергетическими режимами дает возможность предположить злокачественность кистозного узла, определить наличие тканевого компонента различного размера с патологическим кровотоком на стенке кистозной полости, являющегося характерным признаком кистозной формы папиллярного рака. Выявленный тканевой компонент требует особого внимания при проведении аспирационной пункционной биопсии, что повышает информативность полученного для цитологии материала. Это позволяет поставить диагноз на дооперационном этапе и выбрать правильную тактику лечения. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Т.А. Бритвин – анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; Е.В. Бондаренко – концепция и дизайн

исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; В.О. Бондаренко – разработка дизайна исследования, формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Т.Ю. Демидова – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, обсуждение результатов исследования и текста статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Kim JY, Kim EK, Lee HS, Kwak JY. Conventional papillary thyroid carcinoma: effects of cystic changes visible on ultrasonography on disease prognosis. *Ultrasonography*. 2014;33(4):291–7. doi: 10.14366/usg.14028.
2. Henrichsen TL, Reading CC, Charboneau JW, Donovan DJ, Sebo TJ, Hay ID. Cystic change in thyroid carcinoma: Prevalence and estimated volume in 360 carcinomas. *J Clin Ultrasound*. 2010;38(7):361–6. doi: 10.1002/jcu.20714.
3. Chan BK, Desser TS, McDougall IR, Weigel RJ, Jeffrey RB Jr. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med*. 2003;22(10):1083–90. doi: 10.7863/jum.2003.22.10.1083.



4. Lin JD, Hsuen C, Chen JY, Liou MJ, Chao TC. Cystic change in thyroid cancer. *ANZ J Surg.* 2007;77(6):450–4. doi: 10.1111/j.1445-2197.2007.04093.x.
5. Бомаш НЮ. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. М.: Медицина; 1981. 176 с. [Bomash N.Yu. Morphological diagnosis of thyroid diseases. Moscow: Meditsina; 1981. 176 p. Russian].
6. Mody DR. Diagnostic Pathology: Cytopathology. 1st edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2014. P. III-2-35.
7. Hatabu H, Kasagi K, Yamamoto K, Iida Y, Miki T, Hidaka A, Shibata T, Shibata T, Shoji K, Higuchi K, Yamabe H, Endo K, Konishi J. Cystic papillary carcinoma of the thyroid gland: a new sonographic sign. *Clin Radiol.* 1991;43(2):121–4. doi: 10.1016/S0009-9260(05)81591-0.
8. Patil VS, Vijayakumar A, Natikar N. Unusual presentation of cystic papillary thyroid carcinoma. *Case Rep Endocrinol.* 2012;2012:732715. doi: 10.1155/2012/732715.
9. Li W, Zhu Q, Jiang Y, Zhang Q, Meng Z, Sun J, Li J, Dai Q. Partially cystic thyroid nodules in ultrasound-guided fine needle aspiration: Prevalence of thyroid carcinoma and ultrasound features. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(46):e8689. doi: 10.1097/MD.00000000000008689.
10. Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, Traini E, De Crea C, Rossi ED, Fadda G. Management of cystic or predominantly cystic thyroid nodules: the role of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Thyroid.* 2004;14(1):43–7. doi: 10.1089/105072504322783830.
11. Müller N, Cooperberg PL, Suen KC, Thorson SC. Needle aspiration biopsy in cystic papillary carcinoma of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol.* 1985;144(2):251–3. doi: 10.2214/ajr.144.2.251.
12. Mokhtari M, Kumar PV, Hayati K. Fine-needle aspiration study of cystic papillary thyroid carcinoma: Rare cytological findings. *J Cytol.* 2016;33(3):120–4. doi: 10.4103/0970-9371.188046.
13. Malheiros DC, Canberk S, Poller DN, Schmitt F. Thyroid FNAC: Causes of false-positive results. *Cytopathology.* 2018;29(5):407–17. doi: 10.1111/cyt.12575.
14. Radzina M, Cantisani V, Rauda M, Nielsen MB, Ewertsen C, D'Ambrosio F, Prieditis P, Sorrenti S. Update on the role of ultrasound guided radiofrequency ablation for thyroid nodule treatment. *Int J Surg.* 2017;41 Suppl 1:S82–93. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.02.010.

Ultrasonography and fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of a cystic type of thyroid papillary cancer

T.A. Britvin¹ • E.V. Bondarenko¹ • V.O. Bondarenko² • T.Yu. Demidova³

Background: Cystic type of thyroid papillary carcinoma is a rare independent disease of this organ. Its prevalence among papillary carcinomas is from 2.5 to 6%. **Aim:** To identify ultrasonographic features of the cystic form of papillary carcinoma for the differential diagnosis of solitary liquid neoplasms of the thyroid and to elaborate an optimal technique for its fine-needle aspiration biopsy. **Materials and methods:** We retrospectively analyzed the data on the diagnosis and treatment of 29 patients with the cystic type of thyroid papillary carcinoma (26 women, 3 men, mean age 52 years). The instrumental diagnosis was based on a comprehensive ultrasonography and fine-needle aspiration biopsy. **Results:** We identified the following ultrasonographic characteristics of “potentially malignant” cystic nodules of the thyroid: the wall thickness of 2 to 3 mm with marginal tissue components of various size (from 10 mm to 3 cm in diameter) and microcalcifications; presence of

focal blood supply by color Doppler mapping; homogeneity and low echogenicity of the liquid component. **Conclusion:** The right interpretation of the ultrasonographic results and adequately performed fine-needle aspiration biopsy help to verify the diagnosis of thyroid carcinoma and to avoid mistake in the treatment of this patient category.

Key words: thyroid gland, papillary thyroid carcinoma, cystic change, thyroid nodules, fine-needle aspiration biopsy, ultrasonography

For citation: Britvin TA, Bondarenko EV, Bondarenko VO, Demidova TYu. Ultrasonography and fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of a cystic type of thyroid papillary cancer. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(2):120–5. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-014.

Received 20 February 2019; accepted 13 March 2019; published 15 March 2019

Timur A. Britvin – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Surgical Endocrinology¹

Ekaterina V. Bondarenko – Research Fellow, Department of Pathological Anatomy¹
✉ 61/2–13 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 177 99 97.
E-mail: ekaterinabondarenko@inbox.ru

Vladimir O. Bondarenko – MD, PhD, Professor, Chair of Endocrinology and Diabetology, Therapeutic Faculty²

Tatiana Yu. Demidova – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Endocrinology, Faculty of Medicine³

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

T.A. Britvin, analysis and interpretation of the study results, manuscript writing; E.V. Bondarenko, the concept and study design, data collection and management, data analysis, manuscript writing; V.O. Bondarenko, study design, formation of the study groups, data collection, analysis and interpretation of the study results, manuscript writing; T.Yu. Demidova, the concept and study design, manuscript editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors contributed significantly to the work and for the paper, discussed the results and commented on the manuscript, have read and approved the final manuscript.

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

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1–1 Barrikadnaya ul., Moscow, 125993, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU); 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation



Оригинальная статья

Риск апноэ сна у стационарных больных с различной эндокринной патологией по результатам заполнения опросников

Мисникова И.В.¹ • Ковалева Ю.А.¹ • Губкина В.А.¹ • Климина Н.А.¹

Мисникова Инна Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 73 76.
E-mail: inna-misnikova@mail.ru

Ковалева Юлия Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии¹

Губкина Валерия Алексеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии¹

Климина Наталья Александровна – аспирант кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹

Обоснование. Нарушения дыхания во сне могут быть дополнительным фактором риска развития патологии сердечно-сосудистой системы при эндокринопатиях. **Цель** – оценить риск развития апноэ сна у пациентов с различными эндокринопатиями, проходящих стационарное лечение. **Материал и методы.** Риск апноэ сна и выраженность дневной сонливости оценены у 282 пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу эндокринной патологии, на основании заполнения опросников: шкалы сонливости Epworth, анкеты для скрининга синдрома «Апноэ сна» и риска апноэ сна (Берлинский опросник). Для выявления реальной распространенности нарушений дыхания во сне у лиц с различными эндокринопатиями 81 пациенту проведено ночное кардиореспираторное мониторирование с использованием аппарата Watch-PAT200 (“Itamar Medical”, Израиль). **Результаты.** Высокий риск нарушения дыхания во сне по Берлинскому опроснику выявлен у 59,9% (160 из 267), по анкете для скрининга «Апноэ сна» – у 53,53% (144 из 269) пациентов, избыточная дневная сонливость (≥ 11 баллов) отмечена у 21,66% (60 из 277) пациентов, обследованных по шкале сонливости Epworth. Среди больных, которым проведено ночное кардиореспираторное

мониторирование, апноэ сна выявлено у 84% (68 из 81), в том числе тяжелая степень апноэ зарегистрирована у 38,2% (26 из 68). Наиболее высокий риск апноэ сна по Берлинскому опроснику и анкете для скрининга «Апноэ сна» отмечался при сахарном диабете 2-го типа, акромегалии и гиперкортицизме. Избыточная дневная сонливость по шкале Epworth была наиболее выражена при гиперкортицизме и тиреотоксикозе. **Заключение.** Высокий риск наличия апноэ сна у стационарных пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, акромегалией, гиперкортицизмом и гипотиреозом определяет необходимость включения активного скрининга в алгоритм их стационарного обследования для исключения нарушений дыхания во сне.

Ключевые слова: апноэ сна, эндокринопатии, оценка риска по опросникам

Для цитирования: Мисникова ИВ, Ковалева ЮА, Губкина ВА, Климина НА. Риск апноэ сна у стационарных больных с различной эндокринной патологией по результатам заполнения опросников. Альманах клинической медицины. 2019;47(2):126–37. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-023.

Поступила 01.04.2019; принята к публикации 13.05.2019; опубликована 27.05.2019

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



Сердечно-сосудистая патология – одна из основных причин смерти и инвалидизации при многих эндокринных заболеваниях. Нарушения дыхания во сне играют немаловажную роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений [1]. Вместе с тем в настоящее время имеются данные, подтверждающие связь апноэ сна и эндокринной патологии [2, 3].

Нарушения дыхания во время сна могут приводить к гормональной дисфункции вследствие изменяющейся секреции гормонов в зависимости от фазы сна и периода бодрствования. Как известно, во время глубокой фазы сна подавляется секреция гормонов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси [4], тогда как гормон роста, наоборот, в эту фазу сна секретируется наиболее активно [5], при этом уровень его секреции существенно выше такового в другие фазы сна и в период бодрствования [6]. Возникновение эпизодов апноэ сопровождается фрагментацией сна и прерывистой гипоксией, что служит фактором, снижающим чувствительность к инсулину. Инсулинорезистентность – одно из основных патогенетических звеньев, приводящих к развитию сахарного диабета (СД) 2-го типа [7, 8]. У пациентов с апноэ сна отмечается более высокая постпрандиальная гликемия в сравнении с больными без апноэ [9].

Некоторые эндокринные заболевания, такие как ожирение, СД 2-го типа, синдром гипотиреоза, акромегалия, синдром гиперкортицизма, могут способствовать развитию нарушений дыхания во сне, что, в свою очередь, ухудшает их клиническое течение. Гипоксемия вследствие апноэ сна приводит к снижению выработки аденозинтрифосфата, усилению анаэробного гликолиза, развитию метаболического ацидоза и увеличению повреждающего действия продуктов перекисного окисления липидов [10], усугубляя метаболические нарушения. Риск развития апноэ сна при наличии ожирения повышается в 12–30 раз [11]. У больных акромегалией по данным некоторых исследований частота апноэ увеличивается до 80–95% [12–15], что связано прежде всего с гиперсекрецией соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), способствующих кранио-фасциальной деформации и гипертрофии языка, мягких тканей нёба, а также отеку слизистых оболочек верхних дыхательных путей [2, 16]. При гипотиреозе основной причиной развития апноэ сна становится сужение верхних дыхательных путей вследствие инфильтрации

мягких тканей глотки мукополисахаридами и белком [17]. Соответственно, при назначении гормональной заместительной терапии препаратами левотироксина натрия в ряде случаев отмечается уменьшение проявлений апноэ сна [18].

В эндокринологический стационар попадают пациенты преимущественно со среднетяжелым и тяжелым течением основного заболевания с обширной сопутствующей патологией. Наличие апноэ сна может отягощать состояние этих пациентов. В настоящее время скрининг на нарушения дыхания во сне не входит в стандарт обследования больных с эндокринными заболеваниями. Однако с учетом высокой распространенности апноэ сна среди этой категории пациентов оно может служить дополнительным фактором риска неблагоприятных исходов, в том числе повышения риска сердечно-сосудистой смерти среди стационарных пациентов с эндокринопатиями. Своевременное выявление и лечение нарушений дыхания во сне у больных с различной эндокринной патологией может снизить риск неблагоприятных исходов, инвалидизации и смерти.

Целью исследования была оценка риска развития апноэ сна у пациентов с различными эндокринопатиями, проходящих стационарное лечение.

Материал и методы

Проведено одномоментное поперечное исследование, в рамках которого обследованы 282 пациента с СД 1-го и 2-го типа, алиментарно-конституциональным ожирением, акромегалией, заболеваниями щитовидной железы, гиперкортицизмом, надпочечниковой недостаточностью, гиперальдостеронизмом, инсулиномой, пангипопитуитаризмом, несахарным диабетом, находившихся в период с 21.01.2016 по 25.05.2016 на стационарном лечении в отделении терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Всем пациентам проводили измерение роста, массы тела, окружности шеи, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ).

Риск наличия нарушений дыхания во сне оценивался на основании анализа анкет, позволяющих выявить типичные клинические симптомы (как ночные, так и дневные), характерные для апноэ сна. Были использованы следующие опросники: шкала сонливости Epworth, анкеты для скрининга синдрома «Апноэ сна» и риска апноэ сна (Берлинский опросник) [19, 20]. Опросники были валидизированы для оценки



риска апноэ сна, в том числе и в российской популяции [21].

Шкала сонливости Epworth включает вопросы, оценивающие дневную сонливость в различных повседневных ситуациях: при чтении, при просмотре телевизионных программ, в условиях, не требующих активности (театр, совещание и т.д.), в транспорте при езде в качестве пассажира или в автомобильной пробке, во второй половине дня во время отдыха, после приема пищи без алкоголя, а также в транспорте при разговоре с кем-либо. Вопросы шкалы позволяют оценить потребность во сне в дневное время, поэтому они хорошо коррелируют с объективными тестами оценки сонливости [20]. Разброс суммарного балла может составлять от 0 до 24. Предложена следующая градация степени дневной сонливости, позволяющая оценивать данные в динамике у одного пациента и сравнивать уровень сонливости между группами пациентов (оценка лечения и популяционные исследования): 0–5 баллов – низкая нормальная дневная сонливость, 6–10 – высокая нормальная дневная сонливость, 11–12 – легкая излишняя дневная сонливость, 13–15 – умеренная дневная сонливость, 16–24 – тяжелая дневная сонливость [20]. Валидизация шкалы сонливости Epworth была проведена в целом ряде работ, что подтверждают данные метаанализа результатов 11 исследований, проведенных с участием стационарных и амбулаторных пациентов [22]. Наибольшая чувствительность данного опросника наблюдалась при индексе апноэ/гипопноэ (ИАГ) ≥ 30 событий в час и находилась в диапазоне от 46,3 до 79,73%. Самые высокие значения специфичности (75%) были обнаружены при легкой степени апноэ сна.

Анкета скрининга «Апноэ сна» [23] представляет собой модификацию ряда стандартных тестов для выявления риска апноэ сна в общей популяции [24]. В анкете содержатся вопросы о наличии храпа во сне, остановках дыхания во сне, дневной сонливости, характере повышения артериального давления (диастолического, преимущественно утреннего или вечернего), наличии утренних головных болей. При наборе 4 и более баллов возникает необходимость обследования для исключения нарушения дыхания во сне, которое становится вероятным.

Берлинский опросник содержит 3 раздела: в 1-м выясняется наличие, интенсивность и частота возникновения храпа, во 2-м – самочувствие (чувство усталости, разбитости после сна и в течение дня), в 3-м – анамнез артериальной

гипертензии и антропометрические показатели. Если 2 или 3 раздела содержат положительные (повышающие риск) ответы, пациент относится к высокому риску апноэ сна [19]. По данным метаанализа [22], Берлинский опросник валидизирован в 29 исследованиях. Наибольшая – 97,3% – его чувствительность по выявлению апноэ сна обнаружена при ИАГ ≥ 30 событий в час. Самая высокая специфичность – 91,7% – отмечалась при умеренной степени апноэ сна.

Степень ожирения устанавливали в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (1997, 2003).

С целью выявления реальной распространенности нарушений дыхания во сне у людей с различными эндокринопатиями 81 пациенту проведено ночное кардиореспираторное мониторирование с использованием аппарата WatchPAT200 (“Itamar Medical”, Израиль). В приборе использован метод, основанный на процессно-аналитической технологии (PAT), то есть регистрации изменений пульсового объема артерий в периферических сосудах, которые подвергаются регулируемому воздействию симпатической нервной системы. По данным литературы [25], существует статистически значимая корреляция между индексом дыхательных расстройств Watch-PAT200 и стандартной полисомнографией ($r = 0,88$, $p < 0,0001$, $n = 99$). Измерение проводилось в дистальной фаланге пальца. Регистрировали показатели нескольких датчиков: сигнал PAT, насыщение крови кислородом, положение тела, храп. С помощью программного обеспечения zzzPAT оценен ИАГ.

Статистический анализ материала проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics v25 (IBM corp., США). Количественные данные представлены в виде средних значений, стандартного отклонения ($M \pm SD$) и медианы (Me). Поскольку распределение количественных переменных (возраст, ИМТ, окружность шеи) отличалось от нормального, для сравнения этих параметров в двух группах («нет риска апноэ» / «повышенный риск») применяли критерий Манна – Уитни. Взаимосвязь количественных данных оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Сравнение качественных данных в двух группах проводили с помощью критерия хи-квадрат. Результат анализа признавали статистически значимым в случае вероятности ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$).



Таблица 1. Общая характеристика пациентов, обследованных в отделении терапевтической эндокринологии

Характеристика	Значение
Возраст, годы; $M \pm SD$ (Me)	51,4 $\pm$ 16,4 (55)
Мужчины / женщины, % (абс.)	28,4 (80) / 71,6 (202)
Длительность эндокринного заболевания, годы; $M \pm SD$ (Me)	12,07 $\pm$ 10,51 (10)
Нозологические формы, % (абс.):	
сахарный диабет 2-го типа	41,8 (118)
сахарный диабет 1-го типа	26,2 (74)
акромегалия	13,5 (38)
синдром тиреотоксикоза	6,48 (18)
синдром гипотиреоза	1,8 (5)
многоузловой нетоксический зоб	1,06 (3)
рак щитовидной железы	0,35 (1)
гиперкортицизм	2,5 (7)
надпочечниковая недостаточность	0,71 (2)
гиперальдостеронизм	0,35 (1)
инсулинома	0,35 (1)
пангипопитуитаризм	0,71 (2)
несахарный диабет	1,06 (3)
ожирение (без другой эндокринной патологии)	3,19 (9)
Распределение в зависимости от ИМТ, % (абс.):	
нормальный ИМТ	25,9 (73)
избыточная масса тела	26,6 (75)
ожирение 1-й степени	22,3 (63)
ожирение 2-й степени	15,3 (43)
ожирение 3-й степени	9,9 (28)

ИМТ – индекс массы тела

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской разработки «Разработка новых методов скрининга, диагностики и лечения нарушений дыхания во сне». Протокол исследования одобрен Независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Протокол № 12 от 17 декабря 2015 г.).

Результаты

Всего анкетирование проведено у 282 больных, госпитализированных в отделение терапевтической эндокринологии. Демографические характеристики пациентов и данные анамнеза обобщены в табл. 1.

Высокий риск нарушения дыхания во сне по Берлинскому опроснику выявлен у 59,93% (160 из 267) пациентов. Среди мужчин высокий риск апноэ сна имели 61,33% (46 из 75), среди женщин – 59,38% (114 из 192), $p = 0,991$. По анкете для скрининга «Апноэ сна» повышение риска обнаружено у 53,53% (144 из 269) пациентов, у 44,44% (32 из 72) мужчин и 56,85% (112 из 197) женщин ($p = 0,071$). Избыточная дневная сонливость по шкале сонливости Epworth (≥ 11 баллов) выявлена у 21,66% (60 из 277) обследованных. При этом процент женщин с избыточной дневной сонливостью составил 23,5% (47 из 200), а мужчин – 16,88% (13 из 77), различие было статистически незначимым ($p = 0,231$).

По мере увеличения степени ожирения возрастал риск нарушения дыхания во сне по результатам заполнения Берлинского опросника и анкеты для скрининга синдрома «Апноэ сна». Доля больных, набравших 11 и более баллов по шкале Epworth, была значительно выше среди пациентов с ожирением 3-й степени по сравнению с больными с меньшими степенями ожирения. Все три шкалы показали прямую ассоциацию риска апноэ сна и ИМТ (табл. 2).

У пациентов с повышенным риском апноэ сна по Берлинскому опроснику, высоким баллом по шкале сонливости Epworth и риском апноэ по анкете для скрининга синдрома «Апноэ сна» ИМТ был статистически значимо выше, чем у пациентов без повышенных рисков.

В общей группе пациентов по мере увеличения ИМТ отмечалось увеличение окружности шеи, что положительно коррелировало с баллами по анкете «Апноэ сна» ($r = 0,429$, $p < 0,0001$) и показателями шкалы Epworth ($r = 0,172$, $p = 0,004$). У мужчин в большей степени выражена корреляция окружности шеи и суммы баллов по шкале Epworth ($r = 0,329$, $p = 0,004$), а у женщин – окружности шеи и баллов, полученных по опроснику «Апноэ сна» ($r = 0,503$, $p < 0,000$). В общей группе больных отмечена прямая корреляция как между ИМТ и шкалой Epworth ($r = 0,164$, $p = 0,006$), так и между ИМТ и опросником «Апноэ сна» ($r = 0,429$, $p = 0,000$). Эта корреляция более выражена у мужчин (табл. 3).

Наиболее высокий риск апноэ сна по Берлинскому опроснику и анкете для скрининга

**Таблица 2.** Повышенный риск апноэ сна и выраженная избыточная дневная сонливость в зависимости от степени ожирения, % (абс.)

ИМТ	Шкала сонливости (Epworth; ≥11 баллов)	Берлинский опросник (высокий риск)	Анкета для скрининга синдрома «Апноэ сна» (≥ 4 баллов)
Нормальный, n = 73	17,81 (13/73)	24,66 (18/73)	22,92 (11/48)
Избыточная масса тела, n = 75	17,81 (13/73)	57,35 (39/68)	42,11 (16/38)
Ожирение 1-й степени, n = 63	22,58 (14/62)	78,69 (48/61)	50 (14/28)
Ожирение 2-й степени, n = 43	20,93 (9/43)	78,05 (32/41)	68 (17/25)
Ожирение 3-й степени, n = 72	42,31 (11/26)	84,85 (56/66)	82,35 (14/17)
Средний ИМТ, (Me) в группе высокого риска	32,5 ± 8,3 (31,9)	32,8 ± 7,2 (32)	32,5 ± 7,5 (31,6)
Средний ИМТ, (Me) в группе низкого риска	29,7 ± 7 (29,2)	26,1 ± 5,6 (24,7)	27,7 ± 6,5 (26,9)
p*	0,027	< 0,001	< 0,001

ИМТ – индекс массы тела

* Статистическая значимость различий между группами высокого и низкого риска по результатам опросников

Таблица 3. Корреляция между индексом массы тела, окружностью шеи и суммарным баллом по опросникам (шкала Epworth и анкета для скрининга синдрома «Апноэ сна»)

Параметр	r (p)					
	шкала Epworth, баллы			опросник «Апноэ сна», баллы		
	мужчины, n = 77	женщины, n = 200	в целом, n = 277	мужчины, n = 72	женщины, n = 197	в целом, n = 269
ИМТ	0,267 (0,019)*	0,136 (0,055)	0,164 (0,006)*	0,441 (0,000)*	0,425 (0,000)*	0,429 (0,000)*
Окружность шеи, см	0,329 (0,004)*	0,195 (0,006)*	0,172 (0,004)*	0,442 (0,000)*	0,503 (0,000)*	0,385 (0,000)*

ИМТ – индекс массы тела

* Статистически значимая корреляция. Корреляции с данными Берлинского опросника не проводились в связи с его текстовыми значениями

«Апноэ сна» отмечался при СД 2-го типа, акромегалии и гиперкортицизме (табл. 4). Избыточная дневная сонливость по шкале Epworth была наиболее выражена при гиперкортицизме и тиреотоксикозе.

Некоторые виды эндокринной патологии представлены единичными случаями, тем не менее среди них также были выявлены пациенты с повышением риска апноэ сна и избыточной дневной сонливостью. Высокий риск апноэ по Берлинскому опроснику и анкете «Апноэ сна», а также избыточная дневная сонливость отмечена у единственного госпитализированного пациента с гиперальдостеронизмом. У 2 пациентов с надпочечниковой недостаточностью установлен высокий риск по анкете «Апноэ сна», при этом риск апноэ по Берлинскому опроснику и избыточная сонливость отмечены только у 1 пациента. Риск апноэ по Берлинскому опроснику выявлен у всех 3 госпитализированных

пациентов с многоузловым зобом, но избыточная дневная сонливость – только у 1 из 3. У пациента с раком щитовидной железы определен высокий риск по Берлинскому опроснику, по другим анкетам повышения риска не зафиксировано. Такая же картина была у пациента с инсулиномой.

Среди больных, которым проведено ночное кардиореспираторное мониторирование, апноэ сна выявлено у 84%, в том числе тяжелая степень апноэ зарегистрирована у 38,2%. Наибольшее количество больных с апноэ сна среди обследованных выявлено при СД 2-го типа, акромегалии, гипотиреозе, ожирении, гиперкортицизме (табл. 5).

Обсуждение

Синдром апноэ сна признан серьезным социально значимым заболеванием, ассоциированным с сердечно-сосудистой смертностью. Его



Таблица 4. Сравнительный анализ выявляемости высокого риска нарушений дыхания во сне по данным заполнения Берлинского опросника, анкеты для скрининга синдрома «Апноэ сна» и шкалы сонливости Epworth, % (абс.)

Нозологическая форма	Берлинский опросник (высокий риск)	Анкета для скрининга синдрома «Апноэ сна»	Шкала Epworth (≥ 11 баллов)
Сахарный диабет 2-го типа, n = 118	73,68 (84/114)	65,77 (73/111)	23,28 (27/116)
Сахарный диабет 1-го типа, n = 74	32,43 (24/74)	25 (18/72)	14,86 (11/74)
Акромегалия, n = 38	79,41 (27/34)	91,67 (33/36)	15,79 (6/38)
Тиреотоксикоз, n = 18	35,29 (6/17)	55,56 (10/18)	38,89 (7/18)
Гипотиреоз, n = 5	(1/3)	(3/4)	(1/4)
Многоузловой нетоксический зоб, n = 3	(3/3)	(2/3)	(1/3)
Рак щитовидной железы, n = 1	(1/1)	0	0
Гиперкортицизм, n = 7	(7/7)	(5/7)	(3/7)
Надпочечниковая недостаточность, n = 2	(1/2)	(2/2)	(1/2)
Гиперальдостеронизм, n = 1	(1/1)	(1/1)	(1/1)
Инсулинома, n = 1	(1/1)	0	0
Ожирение (из всей группы), n = 134	81,89 (104/127)	64,29 (45/70)	25,95 (34/131)

Опросники заполнили: Берлинский опросник – 267, анкеты для скрининга синдрома «Апноэ сна» – 278, шкалу сонливости Epworth – 277 человек

распространенность составляет от 17 до 26% у мужчин и от 9 до 28% у женщин, достигая значительно больших величин в определенных группах населения [26]. При этом до 75–80% случаев апноэ сна остаются нераспознанными [27].

Диагноз и степень тяжести синдрома апноэ сна определяют по ИАГ, который рассчитывается исходя из количества эпизодов апноэ/гипопноэ за час по данным ночного кардиореспираторного мониторинга сна или полисомнографии. Диагноз апноэ сна может быть установлен при ИАГ более 5 событий в час. Различают несколько степеней тяжести апноэ сна: легкая степень – $5 < \text{ИАГ} < 15$, среднетяжелая – $15 \leq \text{ИАГ} < 30$, тяжелая – при $\text{ИАГ} \geq 30$ [28]. Апноэ сна нарушает структуру сна, увеличивает продолжительность поверхностного сна, снижает продолжительность глубокого (медленноволнового) сна и быстрого сна. Врач может заподозрить апноэ сна по наличию храпа и/или пауз в дыхании во время сна со слов близких пациента, наличию избыточной дневной сонливости, повышению артериального давления в ночные и ранние утренние часы. Оценить риск наличия апноэ сна помогают опросники (шкала сонливости Epworth, анкета для скрининга синдрома «Апноэ сна» и риска апноэ сна (Берлинский опросник)) [19]. Лечение пациентов

с синдромом апноэ сна методом постоянной респираторной поддержки положительным воздушным давлением (CPAP-терапия) позволяет снизить частоту смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых событий [29].

В целом среди стационарных больных в отделении терапевтической эндокринологии по данным анкетирования выявлено более 50% пациентов с высоким риском апноэ сна и более 20% – с избыточной дневной сонливостью. При этом по результатам заполнения Берлинского опросника у мужчин и женщин получена примерно равная доля больных с высоким риском (61,33 и 59,38%), а по опроснику «Апноэ сна» женщин с высоким риском было даже больше. Эти данные актуализируют проблему независимо от гендерной принадлежности. Медиана возраста госпитализированных пациентов составила 55 лет. Половина (47%) обследованных имели ожирение. Само по себе это предрасполагающий фактор развития апноэ сна, а наибольшие риски этого состояния отмечены у мужчин старшего возраста и женщин в постменопаузе [30] – большинство наших обследованных относились к этой категории.

По данным эпидемиологических исследований, синдром апноэ сна у пациентов с СД

**Таблица 5.** Распространенность апноэ сна по данным ночного кардиореспираторного мониторинга

Нозологическая форма	Количество обследованных больных, абс. (% от общего числа обследованных)	Распространенность апноэ сна, абс. (% от числа больных с данной нозологией)	Распространенность тяжелой степени апноэ сна, абс. (% от больных с апноэ сна)
Сахарный диабет 1-го типа	13 (16,1)	5 (38,5)	1 (20)
Сахарный диабет 2-го типа	40 (49,4)	38 (95)	14 (36,8)
Акромегалия	14 (17,3)	13 (92,9)	6 (46,2)
Гипотиреоз	3 (3,7)	3	1
Надпочечниковая недостаточность	1 (1,2)	1	0
Ожирение	3 (3,7)	3	3
Тиреотоксикоз	4 (4,9)	2	0
Гиперкортицизм	3 (3,7)	3	1
Всего	81 (100)	68 (84,0)	26 (38,2)

2-го типа выявляется весьма часто – до 86%, при этом средние и тяжелые степени апноэ сна регистрируют у 23,8–70% пациентов с СД 2-го типа [31, 32]. Поскольку ожирение – распространенный фактор риска как для апноэ сна, так и для СД 2-го типа, неудивительно, что они могут сочетаться друг с другом. В нашем исследовании высокие риски апноэ сна выявлены у большинства пациентов с СД 2-го типа (у 73,68% по анкете скрининга синдрома «Апноэ сна» и у 65,77% по Берлинскому опроснику). Это подтверждается наличием апноэ сна у большинства больных с СД 2-го типа (95%) по данным ночного кардиореспираторного мониторинга и свидетельствует о необходимости обязательного скрининга на наличие апноэ сна у пациентов с этим заболеванием. Риск развития синдрома апноэ сна при СД 1-го типа гораздо ниже, так как СД 1-го типа страдают в основном пациенты с нормальной массой тела и среди них много людей молодого возраста. Однако, по данным некоторых исследований, риск апноэ сна при СД 1-го типа несколько повышен по сравнению с популяционным [33, 34], что, видимо, обусловлено поражением автономной нервной системы у ряда пациентов с СД 1-го типа и, как следствие, снижением активности дыхательного центра, провоцирующим эпизоды центрального апноэ, а также нарушением иннервации гладких мышц глотки, способствующим развитию фарингиальной нейропатии и обструктивного апноэ сна. Среди обследованных нами пациентов с СД 1-го типа высокий риск апноэ был выявлен по опросникам менее

чем в 35% случаев, что подтверждено данными ночного кардиореспираторного мониторинга у этой категории пациентов – апноэ сна диагностировано у 38,5%. В настоящее время недостаточно данных для введения обязательного скрининга на апноэ сна у пациентов с СД 1-го типа в отсутствие других факторов риска.

Акромегалия относится к эндокринным заболеваниям, при которых имеется высокий риск апноэ сна. Вследствие длительной гиперсекреции СТГ и повышения уровня ИФР-1 происходят структурные изменения скелета, в частности, кранио-фасциальная деформация с вовлечением нижней челюсти, а также отек и гипертрофия мягких тканей, ведущие к макроглоссии, утолщению глотки и стенок верхних дыхательных путей. Эти изменения влекут за собой полную или частичную обструкцию глотки и, соответственно, нарушение потока воздуха при дыхании в ночное время [2, 16]. Кроме того, в нарушении дыхания во сне при акромегалии могут играть роль и центральные механизмы. Повышенный уровень СТГ ведет к угнетению дыхательного центра. При этом возможно, что СТГ усиливает вентиляторный ответ дыхательного центра на углекислый газ, что результируется выключением дыхательного центра и остановкой дыхательных усилий.

По данным Р. Attal и Р. Chanson [3], распространенность апноэ сна при акромегалии, выявленного посредством проведения полисомнографии, в среднем составляет 69%, варьируя от 27% [35] до 100% [36]. Наиболее часто



при акромегалии встречается обструктивный тип апноэ. Так, в проспективном исследовании F.R. van Haute и соавт. [37], в которое были включены 24 пациента с активной акромегалией, апноэ сна диагностировано в 87,5% (21/24). При этом обструктивное апноэ сна зарегистрировано у 95,3% (20/21), тогда как центральное апноэ – только у 1 больного. По результатам нашего исследования повышенный риск апноэ сна у больных акромегалией по анкете скрининга синдрома «Апноэ сна» был выявлен в абсолютном большинстве случаев (в 91,67%), в несколько меньшем проценте – по Берлинскому опроснику (79,41%), а по шкале сонливости (Epworth) лишь в 15,79% случаев, по данным ночного кардиореспираторного мониторинга 92,9% имели апноэ сна. Это свидетельствует о необходимости обязательного скрининга на апноэ сна у пациентов с акромегалией.

Среди заболеваний щитовидной железы в нашем исследовании наиболее часто встречался синдром тиреотоксикоза (у 18 человек), в 5 случаях – синдром гипотиреоза, в 3 – многоузловой нетоксический зоб и у 1 пациента был установлен диагноз рака щитовидной железы.

По данным литературы среди заболеваний щитовидной железы апноэ сна наиболее часто наблюдается при гипотиреозе – до 30% [38]. Причиной обструктивного апноэ сна при этом заболевании служит сужение глотки вследствие инфильтрации мягких тканей мукополисахаридами и белком, а также развитие муцинозного отека – характерного проявления декомпенсированного гипотиреоза [39]. Кроме того, вследствие гипотиреоидной миопатии может наблюдаться ухудшение сократительных свойств мышц-дилататоров верхних дыхательных путей, что способствует нарушению биомеханики дыхания. Центральные механизмы, то есть угнетение дыхательного центра, также могут служить причиной апноэ, хотя и в меньшем проценте случаев [40]. Увеличение объема щитовидной железы, ее загрудинное расположение, как и наличие крупных узловых образований, могут увеличить риск апноэ сна вследствие сдавления верхних дыхательных путей, особенно в положении лежа на спине во время сна.

В нашем исследовании выявлен высокий риск апноэ сна у большинства пациентов с синдромом гипотиреоза: у 3 по анкете скрининга синдрома «Апноэ сна» и у 2 – по Берлинскому опроснику. У 1 пациента с гипотиреозом отмечена чрезмерная дневная сонливость. Из тех пациентов с гипотиреозом, кому было проведено

ночное кардиореспираторное мониторирование, все имели апноэ сна.

При синдроме тиреотоксикоза по шкале Epworth дневная сонливость была у 38,89% пациентов. Однако она может быть обусловлена нарушениями сна в ночное время другого генеза, а не являться следствием имеющегося апноэ сна. По анкете скрининга «Апноэ сна» риск апноэ сна установлен у 55,56% больных, по Берлинскому опроснику – у 35,29%, что меньше, чем при других эндокринопатиях. По данным ночного кардиореспираторного мониторирования у 2 из 4 обследованных выявлено апноэ сна. В настоящее время четкой патогенетической основы развития апноэ сна при тиреотоксикозе не прослеживается. Высокий уровень гормонов щитовидной железы вызывает гипервентиляцию и усиление респираторного ответа на гипоксию и гиперкапнию [41], особенно через усиление центральной регуляции дыхания, но роль этих изменений в повышении или снижении риска апноэ сна недостаточно изучена.

В нашем исследовании высокий риск апноэ сна по Берлинскому опроснику отмечен у всех пациентов с гиперкортицизмом, при этом избыточная дневная сонливость выявлена у 3 из 7 человек, а высокие баллы по шкале «Апноэ сна» – у 5 из 7. По результатам ночного кардиореспираторного мониторирования у всех обследованных больных было апноэ сна, что указывает на целесообразность скрининга на апноэ сна у этой категории пациентов. Высокий риск синдрома апноэ сна при гиперкортицизме можно объяснить как сочетанием данного синдрома с патогномоничными для апноэ факторами (ожирение, увеличение окружности шеи), так и с непосредственным действием кортизола, способствующего развитию миопатии [42].

Распространенность апноэ сна выше у пациентов с артериальной гипертензией, вызванной первичным альдостеронизмом, по сравнению с этим показателем при эссенциальной гипертензии, что может быть обусловлено участием повышенного уровня альдостерона в патогенетических путях формирования апноэ сна [43]. По последним данным, уровень альдостерона коррелирует с тяжестью апноэ сна, а блокада альдостерона снижает степень тяжести апноэ. Было высказано предположение, согласно которому альдостерон ухудшает апноэ сна, способствуя накоплению жидкости, что приводит к повышению сопротивления в верхних дыхательных путях [44]. У единственного пациента с гиперальдостеронизмом, включенного в наше



исследование, были обнаружены высокие риски апноэ сна по всем примененным опросникам, что требовало дообследования и лечения.

В литературе практически отсутствуют данные о риске апноэ сна при инсулиноме. Однако набор массы тела, наблюдающийся в ряде случаев у пациентов с инсулиномой, может способствовать развитию этого состояния. Единственный пациент с инсулиномой в нашем исследовании имел высокий риск апноэ сна по Берлинскому опроснику.

Заключение

Госпитализированные больные с эндокринными заболеваниями характеризуются высоким риском апноэ сна, что подтверждается высокой распространенностью апноэ сна (84%) у этой категории по данным ночного кардиореспираторного мониторинга.

Первым этапом в оценке риска апноэ сна может быть заполнение опросников: анкеты для скрининга синдрома «Апноэ сна», Берлинского опросника и шкалы сонливости Epworth. По результатам проведенного нами обследования наибольшие риски апноэ сна выявлены у пациентов с СД 2-го типа, акромегалией, гиперкортицизмом и гипотиреозом, что подтверждено диагностикой апноэ по данным исследования

кардиореспираторного мониторинга ночного сна. В обследованной выборке были единичные пациенты с гиперальдостеронизмом и инсулиномой. Вместе с тем по результатам анкетирования этих пациентов, а также на основании данных литературы можно сделать вывод о высоком риске апноэ сна и, следовательно, необходимости скрининга на апноэ сна у этой категории пациентов.

При СД 1-го типа риск апноэ сна был значительно ниже, чем при других эндокринопатиях, поэтому необходимость скрининга у этих пациентов сомнительна.

У большинства пациентов с тиреотоксикозом не выявлен высокий риск по опроснику «Апноэ сна» и Берлинскому опроснику, а относительно высокая доля пациентов с избыточной дневной сонливостью может быть обусловлена другим ее генезом, не связанным с нарушением дыхания во сне. В существующих публикациях также нет убедительных данных о патогенетической связи между тиреотоксикозом и апноэ сна, поэтому скрининг на апноэ сна в отсутствие других факторов риска этим пациентам не показан.

При выявлении высокого риска апноэ сна по результатам заполнения опросников необходимо проведение ночного кардиореспираторного мониторинга. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской разработки «Разработка новых методов скрининга, диагностики и лечения нарушений дыхания во сне» Министерства здравоохранения Московской области.

Конфликт интересов

Авторы статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

И.В. Мисникова – концепция и дизайн исследования, анализ полученных результатов, написание текста, редактирование рукописи. Ю.А. Ковалева – набор клинического материала, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста. В.А. Губкина – сбор и обработка материалов исследования, написание текста статьи. Н.А. Климина – сбор и обработка материалов исследования, написание текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература

1. Floras JS. Sleep apnea and cardiovascular disease: An enigmatic risk factor. *Circ Res*. 2018;122(12):1741–64. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.310783.
2. Ceccato F, Bernkopf E, Scaroni C. Sleep apnea syndrome in endocrine clinics. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(8):827–34. doi: 10.1007/s40618-015-0338-z.
3. Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):483–95. doi: 10.1210/jc.2009-1912.
4. Weitzman ED, Zimmerman JC, Czeisler CA, Ronda J. Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56(2):352–8. doi: 10.1210/jcem-56-2-352.
5. Van Cauter E, Leproult R, Plat L. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA*. 2000;284(7):861–8. doi: 10.1001/jama.284.7.861.
6. Holl RW, Hartman ML, Veldhuis JD, Taylor WM, Thorner MO. Thirty-second sampling of plasma growth hormone in man: correlation with sleep stages. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(4):854–61. doi: 10.1210/jcem-72-4-854.
7. Lindberg E, Theorell-Haglöw J, Svensson M, Gislason T, Berne C, Janson C. Sleep apnea and glucose metabolism: a long-term follow-up in a community-based sample. *Chest*. 2012;142(4):935–42. doi: 10.1378/chest.11-1844.
8. Katz SL, MacLean JE, Hoey L, Horwood L, Barrowman N, Foster B, Hadjiyannakis S, Legault L, Bendiak GN, Kirk VG, Constantin E. Insulin resistance and hypertension in obese youth with sleep-disordered breathing treated with positive airway pressure: A prospective multicenter study. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(9):1039–47. doi: 10.5664/jcs.m.6718.
9. Peng CS, Cao YA, Tian YH, Zhang WL, Xia J, Yang L. Features of continuous glycemic profile and glycemic variability in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;134:106–12. doi: 10.1016/j.diabres.2017.08.010.
10. Зарубина ИВ. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологи-



- ческой коррекции. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2011;9(3):31–48
11. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(4):1592–9. doi: 10.1152/jap-physiol.00587.2005.
 12. Цой УА, Коростовцева ЛС, Свириев ЮВ, Семенов АП, Ваулина ДА, Кравченко СО, Конради АО, Гринева ЕН. Распространенность нарушений дыхания во сне у больных с впервые выявленной акромегалией. *Альманах клинической медицины*. 2014;(32): 36–42. doi: 10.18786/2072-0505-2014-32-36-42.
 13. Davi' MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, Ferrari M, Frigo A, Lo Cascio V, Francia G. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(5):533–40. doi: 10.1530/EJE-08-0442.
 14. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, Galdiero M, Colao A. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary*. 2017;20(1):46–62. doi: 10.1007/s11102-017-0797-7.
 15. Powlson AS, Gurnell M. Cardiovascular Disease and Sleep-Disordered Breathing in Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):75–85. doi: 10.1159/000438903.
 16. Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CM, Pinedo AC, Guerrero DP, Barrera CA, Franco HI, Ribeiro-Oliveira A Jr, Vilar L, Jallad RS, Duarte FG, Gadelha M, Boguszewski CL, Abucham J, Naves LA, Musolino NR, de Faria ME, Rossato C, Bronstein MD. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary*. 2016;19(4):448–57. doi: 10.1007/s11102-016-0725-2.
 17. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(3):595–615. v. doi: 10.1016/j.ecl.2007.04.008.
 18. Jha A, Sharma SK, Tandon N, Lakshmy R, Kadhiraan T, Handa KK, Gupta R, Pandey RM, Chaturvedi PK. Thyroxine replacement therapy reverses sleep-disordered breathing in patients with primary hypothyroidism. *Sleep Med*. 2006;7(1):55–61. doi: 10.1016/j.sleep.2005.05.003.
 19. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):485–91. doi: 10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00041.
 20. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540–5. doi: 10.1093/sleep/14.6.540.
 21. Горцева АА, Бочкарев МВ, Коростовцева ЛС, Свириев ЮВ. Определение роли субъективных методов обследования в диагностике нарушений дыхания во сне. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(6): 629–37. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-629-637.
 22. Amra B, Rahmati B, Soltaninejad F, Feizi A. Screening questionnaires for obstructive sleep apnea: An updated systematic review. *Oman Med J*. 2018;33(3):184–92. doi: 10.5001/omj.2018.36.
 23. Вейн АМ, Елигулашвили ТС, Полуэктов МГ. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. М.: Эйдос Медиа; 2002. 310 с.
 24. Netzer N, Stoohs R, Netzer C. Sleep-related symptoms in primary care population. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:A852.
 25. Bar A, Pillar G, Dvir I, Sheffy J, Schnall RP, Lavie P. Evaluation of a portable device based on peripheral arterial tone for unattended home sleep studies. *Chest*. 2003;123(3):695–703. doi: 10.1378/chest.123.3.695.
 26. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1217–39. doi: 10.1164/rccm.2109080.
 27. Aurora RN, Collop NA, Jacobowitz O, Thomas SM, Quan SF, Aronsky AJ. Quality measures for the care of adult patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(3):357–83. doi: 10.5664/jcs.m.4556.
 28. Balachandran JS, Patel SR. In the clinic. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med*. 2014;161(9):ITC1–15. doi: 10.7326/0003-4819-161-9-201411040-01005.
 29. Myllylä M, Hammam A, Stepanov M, Anttalainen U, Saaresranta T, Laitinen T. Nonfatal and fatal cardiovascular disease events in CPAP compliant obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath*. 2019 Mar 8. doi: 10.1007/s11325-019-01808-4.
 30. Miller JN, Berger AM. Screening and assessment for obstructive sleep apnea in primary care. *Sleep Med Rev*. 2016;29:41–51. doi: 10.1016/j.smrv.2015.09.005.
 31. Amin A, Ali A, Altaf QA, Piya MK, Barnett AH, Raymond NT, Tahrani AA. Prevalence and Associations of Obstructive Sleep Apnea in South Asians and White Europeans with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(4):583–9. doi: 10.5664/jcs.m.6548.
 32. Tahrani AA. Obstructive sleep apnoea: a diabetologist's perspective. *Br J Diabetes*. 2016;16:107–13. doi: 10.15277/bjd.2016.088.
 33. Villa MP, Multari G, Montesano M, Pagani J, Ceroni M, Midulla F, Cerone E, Ronchetti R. Sleep apnoea in children with diabetes mellitus: effect of glycaemic control. *Diabetologia*. 2000;43(6):696–702. doi: 10.1007/s001250051365.
 34. Manin G, Pons A, Baltzinger P, Moreau F, Iamandi C, Wilhelm JM, Lenoble P, Kessler L, Kessler R. Obstructive sleep apnoea in people with Type 1 diabetes: prevalence and association with micro- and macrovascular complications. *Diabet Med*. 2015;32(1):90–6. doi: 10.1111/dme.12582.
 35. Perks WH, Horrocks PM, Cooper RA, Bradbury S, Allen A, Baldock N, Prowse K, van't Hoff W. Sleep apnoea in acromegaly. *Br Med J*. 1980;280(6218):894–7. doi: 10.1136/bmj.280.6218.894.
 36. Herrmann BL, Wessendorf TE, Ajaj W, Kahlke S, Teschler H, Mann K. Effects of octreotide on sleep apnoea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(3):309–15.
 37. van Haute FR, Taboada GF, Corrêa LL, Lima GA, Fontes R, Riello AP, Dominici M, Gadelha MR. Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of cephalometric parameters by magnetic resonance imaging. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(4):459–65. doi: 10.1530/EJE-07-0753.
 38. Sorensen JR, Winther KH, Bonnema SJ, Godballe C, Hegedüs L. Respiratory manifestations of hypothyroidism: A systematic review. *Thyroid*. 2016;26(11):1519–27. doi: 10.1089/thy.2015.0642.
 39. Mete T, Yalcin Y, Berker D, Ciftci B, Guven Firat S, Topaloglu O, Cinar Yavuz H, Guler S. Relationship between obstructive sleep apnea syndrome and thyroid diseases. *Endocrine*. 2013;44(3):723–8. doi: 10.1007/s12020-013-9927-9.
 40. Millman RP, Bevilacqua J, Peterson DD, Pack AI. Central sleep apnea in hypothyroidism. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127(4):504–7. doi: 10.1164/arrd.1983.127.4.504.
 41. Milla CE, Zirbes J. Pulmonary complications of endocrine and metabolic disorders. *Paediatr Respir Rev*. 2012;13(1):23–8. doi: 10.1016/j.prrv.2011.01.004.
 42. Gokosmanoğlu F, Güzel A, Kan EK, Atmaca H. Increased prevalence of obstructive sleep apnea in patients with Cushing's syndrome compared with weight- and age-matched controls. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(3):267–72. doi: 10.1530/EJE-16-0815.
 43. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest*. 2007;131(2):453–9. doi: 10.1378/chest.06.1442.
 44. Prejbisz A, Kołodziejczyk-Kruk S, Lenders JWM, Januszewicz A. Primary aldosteronism and obstructive sleep apnea: Is this a bidirectional relationship? *Horm Metab Res*. 2017;49(12): 969–76. doi: 10.1055/s-0043-122887.



References

1. Floras JS. Sleep apnea and cardiovascular disease: An enigmatic risk factor. *Circ Res*. 2018;122(12):1741–64. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.310783.
2. Ceccato F, Bernkopf E, Scaroni C. Sleep apnea syndrome in endocrine clinics. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(8):827–34. doi: 10.1007/s40618-015-0338-z.
3. Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):483–95. doi: 10.1210/jc.2009-1912.
4. Weitzman ED, Zimmerman JC, Czeisler CA, Ronda J. Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56(2):352–8. doi: 10.1210/jcem-56-2-352.
5. Van Cauter E, Leproult R, Plat L. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA*. 2000;284(7):861–8. doi: 10.1001/jama.284.7.861.
6. Holl RW, Hartman ML, Veldhuis JD, Taylor WM, Thorner MO. Thirty-second sampling of plasma growth hormone in man: correlation with sleep stages. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(4):854–61. doi: 10.1210/jcem-72-4-854.
7. Lindberg E, Theorell-Haglöw J, Svensson M, Gislason T, Berne C, Janson C. Sleep apnea and glucose metabolism: a long-term follow-up in a community-based sample. *Chest*. 2012;142(4):935–42. doi: 10.1378/chest.11-1844.
8. Katz SL, MacLean JE, Hoey L, Horwood L, Barrowman N, Foster B, Hadjiyannakis S, Legault L, Bendiak GN, Kirk VG, Constantin E. Insulin resistance and hypertension in obese youth with sleep-disordered breathing treated with positive airway pressure: A prospective multicenter study. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(9):1039–47. doi: 10.5664/jcsm.6718.
9. Peng CS, Cao YA, Tian YH, Zhang WL, Xia J, Yang L. Features of continuous glycemic profile and glycemic variability in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;134:106–12. doi: 10.1016/j.diabres.2017.08.010.
10. Zarubina IV. Modern view on pathogenesis of hypoxia and its pharmacological correction. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2011;9(3):31–48. Russian.
11. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(4):1592–9. doi: 10.1152/jap-physiol.00587.2005.
12. Tsoy UA, Korostovtseva LS, Sviryaev YuV, Semenov AP, Vaulina DA, Kravchenko SO, Konradi AO, Grineva EN. Prevalence of sleep disordered breathing in patients with newly diagnosed acromegaly. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014;(32):36–42. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2014-32-36-42.
13. Davi' MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, Ferrari M, Frigo A, Lo Cascio V, Francia G. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(5):533–40. doi: 10.1530/EJE-08-0442.
14. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, Galdiero M, Colao A. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary*. 2017;20(1):46–62. doi: 10.1007/s11102-017-0797-7.
15. Powlson AS, Gurnell M. Cardiovascular Disease and Sleep-Disordered Breathing in Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):75–85. doi: 10.1159/000438903.
16. Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CM, Pinedo AC, Guerrero DP, Barrera CA, Franco HI, Ribeiro-Oliveira A Jr, Vilar L, Jallad RS, Duarte FG, Gadelha M, Boguszewski CL, Abucham J, Naves LA, Musolino NR, de Faria ME, Rossato C, Bronstein MD. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary*. 2016;19(4):448–57. doi: 10.1007/s11102-016-0725-2.
17. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(3):595–615, v. doi: 10.1016/j.ecl.2007.04.008.
18. Jha A, Sharma SK, Tandon N, Lakshmy R, Kadhiraavan T, Handa KK, Gupta R, Pandey RM, Chaturvedi PK. Thyroxine replacement therapy reverses sleep-disordered breathing in patients with primary hypothyroidism. *Sleep Med*. 2006;7(1):55–61. doi: 10.1016/j.sleep.2005.05.003.
19. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):485–91. doi: 10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00041.
20. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540–5. doi: 10.1093/sleep/14.6.540.
21. Gortseva AA, Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Sviryaev YV. The role of screening questionnaires in diagnosis of sleep-disordered breathing. *Arterial Hypertension*. 2016;22(6):629–37. Russian. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-629-637.
22. Amra B, Rahmati B, Soltaninejad F, Feizi A. Screening questionnaires for obstructive sleep apnea: An updated systematic review. *Oman Med J*. 2018;33(3):184–92. doi: 10.5001/omj.2018.36.
23. Vein AM, Eligulashvili TS, Poluektov MG. Sleep apnea syndrome and other breathing disorders associated with sleep: clinical features, diagnosis, treatment. Moscow: Eidos Media; 2002. 310 p. Russian.
24. Netzer N, Stoohs R, Netzer C. Sleep-related symptoms in primary care population. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:A852.
25. Bar A, Pillar G, Dvir I, Sheffy J, Schnall RP, Lavie P. Evaluation of a portable device based on peripheral arterial tone for unattended home sleep studies. *Chest*. 2003;123(3):695–703. doi: 10.1378/chest.123.3.695.
26. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1217–39. doi: 10.1164/rccm.2109080.
27. Aurora RN, Collop NA, Jacobowitz O, Thomas SM, Quan SF, Aronsky AJ. Quality measures for the care of adult patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(3):357–83. doi: 10.5664/jcsm.4556.
28. Balachandran JS, Patel SR. In the clinic. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med*. 2014;161(9):TC1–15. doi: 10.7326/0003-4819-161-9-201411040-01005.
29. Myllylä M, Hammas A, Stepanov M, Anttalainen U, Saarensanta T, Laitinen T. Nonfatal and fatal cardiovascular disease events in CPAP compliant obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath*. 2019 Mar 8. doi: 10.1007/s11325-019-01808-4.
30. Miller JN, Berger AM. Screening and assessment for obstructive sleep apnea in primary care. *Sleep Med Rev*. 2016;29:41–51. doi: 10.1016/j.smrv.2015.09.005.
31. Amin A, Ali A, Altaf QA, Piya MK, Barnett AH, Raymond NT, Tahrani AA. Prevalence and Associations of Obstructive Sleep Apnea in South Asians and White Europeans with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(4):583–9. doi: 10.5664/jcsm.6548.
32. Tahrani AA. Obstructive sleep apnoea: a diabetologist's perspective. *Br J Diabetes*. 2016;16:107–13. doi: 10.15277/bjd.2016.088.
33. Villa MP, Multari G, Montesano M, Pagani J, Cervoni M, Midulla F, Cerone E, Ronchetti R. Sleep apnoea in children with diabetes mellitus: effect of glycaemic control. *Diabetologia*. 2000;43(6):696–702. doi: 10.1007/s001250051365.
34. Manin G, Pons A, Baltzinger P, Moreau F, Iamandi C, Wilhelm JM, Lenoble P, Kessler L, Kessler R. Obstructive sleep apnoea in people with Type 1 diabetes: prevalence and association with micro- and macrovascular complications. *Diabet Med*. 2015;32(1):90–6. doi: 10.1111/dme.12582.
35. Perks WH, Horrocks PM, Cooper RA, Bradbury S, Allen A, Baldock N, Prowse K, van't Hoff W. Sleep apnoea in acromegaly. *Br Med J*. 1980;280(6218):894–7. doi: 10.1136/bmj.280.6218.894.
36. Herrmann BL, Wessendorf TE, Ajaj W, Kahlke S, Teschler H, Mann K. Effects of octreotide on sleep apnoea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(3):309–15.



37. van Haute FR, Taboada GF, Corrêa LL, Lima GA, Fontes R, Riello AP, Dominici M, Gadelha MR. Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of cephalometric parameters by magnetic resonance imaging. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(4):459–65. doi: 10.1530/EJE-07-0753.
38. Sorensen JR, Winther KH, Bonnema SJ, Godballe C, Hegedüs L. Respiratory manifestations of hypothyroidism: A systematic review. *Thyroid.* 2016;26(11):1519–27. doi: 10.1089/thy.2015.0642.
39. Mete T, Yalcin Y, Berker D, Ciftci B, Guven Firat S, Topaloglu O, Cinar Yavuz H, Guler S. Relationship between obstructive sleep apnea syndrome and thyroid diseases. *Endocrine.* 2013;44(3):723–8. doi: 10.1007/s12020-013-9927-9.
40. Millman RP, Bevilacqua J, Peterson DD, Pack AI. Central sleep apnea in hypothyroidism. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127(4):504–7. doi: 10.1164/arrd.1983.127.4.504.
41. Milla CE, Zirbes J. Pulmonary complications of endocrine and metabolic disorders. *Paediatr Respir Rev.* 2012;13(1):23–8. doi: 10.1016/j.prrv.2011.01.004.
42. Gokosmanoğlu F, Güzel A, Kan EK, Atmaca H. Increased prevalence of obstructive sleep apnea in patients with Cushing's syndrome compared with weight- and age-matched controls. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(3):267–72. doi: 10.1530/EJE-16-0815.
43. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest.* 2007;131(2):453–9. doi: 10.1378/chest.06.1442.
44. Prejbisz A, Kołodziejczyk-Kruk S, Lenders JWM, Januszewicz A. Primary aldosteronism and obstructive sleep apnea: Is this a bidirectional relationship? *Horm Metab Res.* 2017;49(12):969–76. doi: 10.1055/s-0043-122887.

Questionnaire-assessed risk of sleep apnea in inpatients with various endocrine disorders

I.V. Misnikova¹ • Yu.A. Kovaleva¹ • V.A. Gubkina¹ • N.A. Klimina¹

Background: Sleep breathing disorders can be an additional risk factor for the development of cardiovascular disorders in patients with endocrine disorders. **Aim:** To assess the sleep apnea risk in patients with various endocrine disorders undergoing inpatient treatment. **Materials and methods:** The sleep apnea risk and the severity of daytime sleepiness were evaluated in 282 inpatients with endocrine disorders based on the following questionnaires: the Epworth Sleepiness Scale (ESS), the sleep apnea screening questionnaire (SAS), and the Berlin sleep apnea risk questionnaire (BQ). To identify the real prevalence of sleep respiratory disorders in endocrine patients we performed cardio-respiratory monitoring with Watch-PAT200 ("Itamar Medical", Israel) device in 81 patients. **Results:** A high sleep apnea risk according to the BQ was detected in 59.9% (160/267) of the patients, according to the SAS in 53.53% (144/269), excessive daytime sleepiness (≥ 11 points) was found in 21.66% (60/277) of the patients with the ESS. Among the patients undergoing cardiorespiratory monitoring, sleep apnea was

detected in 84% (68/81), including severe apnea in 38.2% (26/68). The highest sleep apnea risk by BQ and SAS was observed in the patients with type 2 diabetes, acromegaly and hypercortisolism. Excessive daytime sleepiness by the ESS was most noticeable in those with hypercortisolism and thyrotoxicosis. **Conclusion:** The high risk of sleep apnea in the inpatients with type 2 diabetes mellitus, acromegaly, hypercorticism, and hypothyroidism makes it necessary to include its active screening into the algorithm of their inpatient assessment to rule out any sleep breathing disorder.

Key words: sleep apnea, endocrine disorder, risk assessment, questionnaire-based risk assessment

For citation: Misnikova IV, Kovaleva YuA, Gubkina VA, Klimina NA. Questionnaire-assessed risk of sleep apnea in inpatients with various endocrine disorders. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(2):126–37. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-023.

Received 01 April 2019; accepted 13 May 2019; published 27 May 2019

Funding

The study has been performed within the research project of the Ministry of Health of the Moscow Region "Development of new methods of screening, diagnosis and treatment of sleep respiratory disorders".

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

I.V. Misnikova, the study concept and design, analysis of the results, writing and editing of the text. Yu.A. Kovaleva, data collection, analysis and interpretation, statistical management, writing of the text. V.A. Gubkina, data collection and management, writing of the text. N.A. Klimina, data collection and management, writing of the text. All the authors contributed significantly to the work and for the paper, discussed the results and commented on the manuscript, have read and approved the final manuscript.

Inna V. Misnikova – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology¹
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 73 76.
E-mail: inna-misnikova@mail.ru

Yulia A. Kovaleva – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology¹

Valeriya A. Gubkina – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology¹

Nataliya A. Klimina – Postgraduate Student, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹

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



Оригинальная статья

Восстановление клинических и инструментальных показателей состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с диффузным токсическим зобом после ликвидации тиреотоксикоза

Алексеева О.А.¹ • Шапошник И.И.¹ • Богданов Д.В.¹

Актуальность. Изучение состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с широко распространенной патологией щитовидной железы представляет интерес с точки зрения выявления новых факторов риска сердечно-сосудистых событий. В уточнении нуждается вопрос обратимости после лечения изменений, происходящих в сердце и сосудах при тиреотоксикозе. **Цель** – оценка степени восстановления и условий обратного развития признаков поражения сердца в отдаленные сроки после ликвидации тиреотоксикоза медикаментозным и хирургическим методом у больных диффузным токсическим зобом (ДТЗ). **Материал и методы.** Проведено открытое продольное ретроспективное исследование на базе Областного центра эндокринной хирургии МУЗ ГКБ № 1 г. Челябинска. Обследованы 124 пациента с ДТЗ в анамнезе. Все пациенты на момент обследования имели стойкую клинико-лабораторную ремиссию после отмены тиреостатических препаратов либо были прооперированы по поводу ДТЗ в сроки 1,5–5 лет до исследования и находились в состоянии компенсированного послеоперационного гипотиреоза. В группе пациентов после медикаментозной терапии (n=62) средний возраст составил $39,9 \pm 1,31$ года (от 19 до 55 лет). Средний возраст пациентов после хирургического лечения ДТЗ (субтотальная резекция) (n=62) был

$41,1 \pm 1,4$ года (от 21 до 56 лет). Сопоставили жалобы, параметры электрокардиографии и эхокардиографии в момент настоящего обследования с аналогичными данными в момент первичного обращения. **Результаты.** Жалобы на одышку выявили у 56,5% (35/62), сердцебиение – 54,8% (34/62), кардиалгии – 50% (31/62) пациентов после оперативного лечения ($p < 0,01$) и, соответственно, у 59,7% (37/62), 64,5% (40/62), 56,5% (35/62) пациентов после медикаментозного лечения в отдаленные сроки после ликвидации тиреотоксикоза ($p < 0,01$). У 99% пациентов, имевших артериальную гипертензию (АГ) в дебюте ДТЗ, повышение артериального давления сохранялось. У пациентов после оперативного лечения в 30% (19/62) случаев степень АГ оказалась выше, чем в дебюте ДТЗ. Уменьшение размера левого предсердия и конечно-диастолического размера правого желудочка выявлено у 17 и 24 пациентов соответственно. Все они были прооперированы и не имели АГ. На фоне медикаментозного лечения и у прооперированных пациентов с АГ восстановления размера полостей не выявлено. Изменения сегмента ST и зубца Т не имели связи с клиническими симптомами как при первичном обследовании, так и в отдаленные сроки. Все обследуемые пациенты в отдаленные сроки после лечения имели нормальные уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и тироксина (T_4), зависимости клинических

и инструментальных данных от уровня ТТГ и T_4 не обнаружено. У пациентов, перенесших ДТЗ, были выявлены тахикардия, АГ, диастолическая дисфункция, увеличение индекса массы миокарда левого желудочка. **Заключение.** Нарушения сердечно-сосудистой системы сохранялись длительное время после ликвидации ДТЗ. Возникшая на фоне ДТЗ артериальная гипертензия оказывала отрицательное влияние на структурно-функциональное состояние сердца при данном заболевании, независимо от метода лечения. У пациентов, перенесших ДТЗ, мы наблюдали такие предикторы сердечной недостаточности, как тахикардия, АГ, диастолическая дисфункция, увеличение индекса массы миокарда левого желудочка.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, медикаментозное лечение, оперативное лечение, отдаленные результаты

Для цитирования: Алексеева ОА, Шапошник ИИ, Богданов ДВ. Восстановление клинических и инструментальных показателей состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с диффузным токсическим зобом после ликвидации тиреотоксикоза. Альманах клинической медицины. 2019;47(2):138–48. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-013.

Поступила 18.01.2019; принята к публикации 06.03.2019; опубликована 15.03.2019



Проблема лечения диффузного токсического зоба (ДТЗ) остается актуальной в связи с отсутствием этиотропного лечения и продолжающимся ростом распространенности аутоиммунных болезней [1]. Исследования, проведенные в странах Европы, в России и США, показали, что у пациентов, перенесших ДТЗ, качество жизни ниже, а риск смерти от инсультов и инфарктов выше по сравнению с популяционными показателями [1, 2]. Средний возраст дебюта ДТЗ составляет 25–40 лет, и после ликвидации тиреотоксикоза пациенты имеют достаточно большой период предстоящей жизни. Изменения, возникшие в период болезни, могут стать причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний в старшем возрасте [3]. Именно поэтому дисфункцию щитовидной железы следует рассматривать как возможный фактор риска развития сердечно-сосудистых событий.

Цель – выявить возможности обратного развития клинических проявлений дисфункции сердечно-сосудистой системы, связанной с тиреотоксикозом, в отдаленные сроки после оперативного вмешательства или завершения медикаментозного лечения.

Материал и методы

Дизайн исследования. Проведено открытое продольное ретроспективное исследование, в рамках которого обследованы 124 пациента с ДТЗ в анамнезе. Все пациенты на момент обследования имели стойкую клинико-лабораторную ремиссию после отмены тиреостатических препаратов либо были прооперированы по поводу ДТЗ в сроки 1,5–5 лет до исследования и находились в состоянии компенсированного гипотиреоза. В дебюте заболевания и после лечения оценивали жалобы, анамнез, клинические показатели деятельности сердца, артериальное давление (АД), проводили исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (св. T_4), а также анализировали данные электрокардиограммы (ЭКГ) и эхокардиограммы (ЭхоКГ). Группу пациентов после медикаментозной терапии составили 62 человека – 9 (14,5%) мужчин и 53 (85,5%) женщины – в возрасте от 19 до 55 лет (средний возраст – $39,9 \pm 1,31$ года). В группе пациентов после хирургического лечения ДТЗ (субтотальная резекция в условиях областного отделения эндокринной хирургии) было также 62 человека – 12 (19,4%) мужчин и 50 (80,6%) женщин – в возрасте от 21 до 56 лет (средний возраст – $41,1 \pm 1,4$ года).

Критерии соответствия. Эутиреоидный статус подтвержден нормальными уровнями ТТГ и св. T_4 у всех пациентов после лечения. Пациенты, лечившиеся тиреостатическими препаратами более года, по разным причинам отказывались от радикального лечения или имели противопоказания к нему (небольшой объем щитовидной железы, хороший блокирующий эффект тиреостатических препаратов, достаточная комплаентность). Данная группа отбиралась ретроспективно из пациентов разных больниц города, обследованных в дебюте ДТЗ по указанному протоколу. Для исследования намеренно терапию не пролонгировали, но включали пациентов, лечившихся дольше стандартных сроков, чтобы оценить клинический эффект и отдаленные результаты. В исследование не включали пациентов с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, ожирением, болезнями дыхательной системы, а также пациентов с перерывами в наблюдении свыше 3 месяцев.

Условия проведения. Исследование проведено на базе Областного центра эндокринной хирургии МУЗ ГКБ № 1 г. Челябинска. Пациентов после оперативного лечения приглашали на осмотр через месяц после операции, затем через 3, 6, 12 месяцев. В первые 6 месяцев дозу левотироксина натрия (препарат L-Тироксин) корректировали по уровню св. T_4 , а далее по ТТГ. Пациенты группы консервативного лечения получали тиамазол – 95,2% (59/62) и пропилтиоурацил – 4,8% (3/62). Их наблюдали 1 раз в месяц и корректировали дозу по уровню св. T_4 . ТТГ назначали 2 раза в год. Таким образом, в данной группе находились пациенты, у которых тиреотоксикоз подавался компенсации низкими дозами тиреостатических препаратов, и весь период анализа они находились в состоянии компенсации. Эхокардиографическое исследование проведено 96 пациентам из 124 (в связи с неполным протоколом в первичном исследовании численные показатели заменялись фразой «в пределах нормы»). Из них 44 пациентам – не менее чем через год после завершения длительного (от 1 до 6 лет) курса тиреостатической терапии (мужчин – 6/44 (14%), женщин – 38/44 (86%)) и 52 пациентам после хирургического лечения ДТЗ (мужчин – 10/52 (20%), женщин – 42/52 (80%)).

Продолжительность исследования. Исследование проводили в период с 2006 по 2010 г. В среднем временной интервал между двумя обследованиями составил 2,91 года в группе прооперированных пациентов и 4,12 года в группе пациентов консервативной терапии.

Алексеева Ольга Александровна – канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней¹

Шапошник Игорь Иосифович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней¹

Богданов Дмитрий Владимирович – д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней¹
✉ 454007, г. Челябинск, Артиллерийский пер., 2–79, Российская Федерация.
Тел.: +7 (912) 477 34 37.
E-mail: dmitrchel@mail.ru

Описание медицинского вмешательства. В дебюте заболевания и после лечения оценивали жалобы, анамнез, клинические показатели деятельности сердца, АД, проводили исследование уровня ТТГ и св. Т₄, изучали данные ЭКГ и ЭхоКГ. Содержание тиреоидных гормонов определяли с помощью автоматического анализатора Immulit (США). Электрокардиографическое исследование делали на аппарате Shiler (Германия) в 12 стандартных отведениях. Эхокардиографическое исследование выполняли по стандартному протоколу на аппарате SONLINE 950. Степень артериальной гипертензии (АГ) оценивали по классификации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2008). Степень тяжести тиреотоксикоза оценивали по общепринятой клинической классификации, основанной на частоте сердечных сокращений, наличии фибрилляции предсердий (ФП) и снижении массы тела.

Дополнительные исходы исследования. Для уточнения роли АГ в обратном развитии изменений в сердце дополнительно применили сравнение с группой здоровых людей, соответствующей по возрасту и численности исследуемым группам (13 человек, из них 5 мужчин, 8 женщин, средний возраст – $37,6 \pm 0,34$ года). Результаты сопоставляли с данными в дебюте болезни и в отдаленные сроки после окончания лечения.

Анализ в подгруппах. В группе после оперативного лечения пациенты с тяжелым тиреотоксикозом, средней тяжести и легким распределились следующим образом: 16,2% (10/62), 83,8% (52/62), 0% соответственно, а в группе консервативной терапии – 8% (5/62), 87% (54/62), 5% (3/62). Кроме того, в процессе исследования отдельно анализировали данные пациентов с АГ и без АГ, как в дебюте, так и после лечения.

Методы регистрации исходов. Для регистрации основных и дополнительных исходов исследования применяли амбулаторные карты пациентов, протоколы исследования ЭКГ и ЭхоКГ, бланки лабораторных анализов. Анамнез и результаты физического исследования переносили в протоколы, сформированные авторами. Протокол включал: фамилию, имя и отчество пациента; возраст; дату дебюта болезни, операции, рецидива, обследования после лечения; уровень гормонов в дебюте и после лечения; обоснование первичного диагноза; жалобы в дебюте ДТЗ и после лечения; частоту сердечных сокращений, аускультацию сердца, аускультацию легких, АД, массу тела, симптомы Мари и Грефе, ТТГ, св. Т₄, трийодтиронин (Т₃), ЭКГ, ЭхоКГ.

Этическая экспертиза. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено на заседании этического комитета МУЗ «Ордена Трудового Красного Знамени городская клиническая больница № 1» г. Челябинска 6 февраля 2006 г., протокол № 47.

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ SPSS 17.0. Количественные данные представлены в виде средней арифметической и стандартной ошибки ($M \pm m$). Для сравнения групп показателей использовали непараметрический тест Манна – Уитни. Динамику показателей до и после лечения оценивали с помощью парного теста Вилкоксона. Для выявления взаимосвязей между показателями применяли корреляционный анализ Спирмена. Значимость различий относительных групповых показателей в связанных выборках оценивали с помощью критерия Мак-Немара χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование включали пациентов с ДТЗ в анамнезе, прооперированных в Областном центре эндокринной хирургии и систематически наблюдавшихся в консультативном кабинете центра с целью поддержания медикаментозной компенсации гипотиреоза. В группу пациентов консервативной терапии включали пациентов с ДТЗ, ранее проходивших лечение в данном центре, а также пациентов, направленных на консультацию из других лечебно-профилактических учреждений и имевших необходимый набор обследований в дебюте ДТЗ. Проанализировано более 250 амбулаторных карт. Для исследования отобрано 124 пациента с высокой комплаентностью, не имевших перерывов в обследовании больше 3 месяцев и с декомпенсацией тиреоидного статуса без коррекции в течение 1 месяца.

Основные результаты исследования

Клиническое и лабораторное обследование пациентов после отмены тиреостатической терапии длительностью более 1 года показало, что у всех обследуемых тиреотоксикоз ликвидирован, но большинство пациентов имели жалобы, характерные для дисфункции сердечно-сосудистой системы. В дебюте болезни кардиалгии имели место у 32,2% (20/62), а после



лечения – у 56,5% (35/62) ($p < 0,05$). Больше половины (59,7%, 37/62) пациентов жаловались на одышку при физической нагрузке, что существенно меньше показателей в начале заболевания – 80,6% (50/62) ($p < 0,05$). В начале заболевания АГ выявляли у 43,5% (27/62) пациентов. При обследовании после лечения АГ имела место у 50% (31/62). Увеличения степени АГ не отмечено ни в одном случае. Все пациенты находились в состоянии эутиреоза, подтвержденного данными ТТГ и св. T_4 , связи между уровнем гормонов и клиническими проявлениями не установлено.

По данным электрокардиографического исследования сердца у 5 пациентов с ФП ритм восстановлен при ликвидации тиреотоксикоза. На фоне длительного лечения новых случаев ФП не возникло. У 6% (5/62) пациентов выявлена синусовая тахикардия в пределах 100 уд/мин. Депрессия сегмента ST в дебюте ДТЗ встречалась у 37,1% (23/62), а после лечения сохранялась у 22,6% (14/62) и не сопровождалась болевым синдромом. Отрицательный двухфазный зубец Т регистрировали в начале болезни у 30,6% (19/62); после лечения отмечен у меньшего числа пациентов – 21% (13/62), но различия статистически не значимы.

Результаты клинического обследования пациентов в отдаленные сроки после операции показали: у 56,6% (35/62) сохранялась одышка, у 54,8% (34/62) – сердцебиение; 50% (31/62) предъявляли жалобы на кардиалгии. Возросло число пациентов с АГ и ее степень. В дебюте ДТЗ АГ диагностировали у 40,3% (25/62), а после оперативного лечения ее наблюдали у 54,8% (34/62). У 14,5% (9/62) АГ возникла уже после операции, у 17,7% (11/62) степень АГ возросла с 1-й до 2-й ($p < 0,05$). Анализ ЭКГ показал, что после оперативного лечения не было новых случаев ФП. Из 8 пациентов с ФП после лечения она

сохранилась у 4. Синусовую тахикардию, которая имела место у 96,8% (60/62) человек в дебюте ДТЗ, отметили у 27,4% (17/62) после лечения ($p < 0,05$). Депрессия сегмента ST и изменения зубца Т в дебюте ДТЗ наблюдали соответственно у 48,4% (30/62) и 46,8% (29/62), а после лечения – у 30,6% (19/62) ($p < 0,05$) и 29% (18/62) ($p < 0,05$). Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, как и отсутствие связи указанных изменений с клиническими проявлениями [4, 5].

В группе пациентов после оперативного лечения зафиксировано увеличение степени АГ у 20 человек (включая 11 впервые выявленных случаев).

По данным ЭхоКГ, в первый год заболевания после периода некомпенсированного тиреотоксикоза у ряда пациентов обнаружены отклонения от нормы основных показателей размеров полостей и массы миокарда левого желудочка. Более выражены они у пациентов, направлявшихся на оперативное лечение, в связи с тем, что в данной группе больше пациентов с тяжелым тиреотоксикозом, а пациенты с ДТЗ средней тяжести плохо поддавались консервативной терапии или имели рецидивы после курса лечения. Следовательно, в данной группе больше общий период некомпенсированного тиреотоксикоза.

После длительного медикаментозного лечения отмечено увеличение встречаемости дилатации левого предсердия – с 8,06% (5/62) до 25,8% (16/62) ($p < 0,01$), гипертрофии левого желудочка – с 14,5% (9/62) до 27,6% (17/62) ($p < 0,01$). Тенденции к уменьшению размеров полостей предсердий и желудочков, а также толщины стенок и массы миокарда отсутствовали. В табл. 1 приведены основные показатели ЭхоКГ.

Далее пациентов разделили на 2 группы: имевших АГ и пациентов с нормальным АД. Следует отметить, что различие в массе миокарда

Таблица 1. Изменение показателей эхокардиограммы в дебюте диффузного токсического зоба и после медикаментозного лечения

Показатель ($M \pm m$)	В дебюте ДТЗ ($n = 44$)	После лечения ($n = 44$)	Значение p
РЛП _{max} , см	$3,27 \pm 0,07$	$3,50 \pm 0,07$	$< 0,01$
ПКА, см	$2,98 \pm 0,07$	$3,05 \pm 0,08$	$< 0,01$
ММЛЖ, г	$149 \pm 7,3$	$178 \pm 8,48$	$< 0,01$
ЭксМЖП, см	$0,96 \pm 0,18$	$0,77 \pm 0,02$	$< 0,05$
СДЛА, мм рт. ст.	$20,3 \pm 1,91$	$23,3 \pm 0,93$	$< 0,05$

ДТЗ – диффузный токсический зоб, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ПКА – просвет корня аорты, РЛП_{max} – максимальный размер левого предсердия, СДЛА – среднее давление в легочной артерии, ЭксМЖП – экскурсия межжелудочковой перегородки

**Таблица 2.** Сравнение показателей эхокардиограммы после медикаментозного лечения тиреотоксикоза по признаку наличия артериальной гипертензии

Показатель (M ± m)	У пациентов с АГ (n = 20)	У пациентов с нормальным АД (n = 24)	Значение p
КДРЛЖ, см	5,03 ± 0,13	4,71 ± 0,07	< 0,05
ПКА, см	3,2 ± 0,07	2,94 ± 0,08	< 0,05
КДОЛЖ, мл	123 ± 8,04	103 ± 4,38	< 0,05
УО, мл	80,8 ± 3,85	68,6 ± 2,73	< 0,05
ММЛЖ, г	203 ± 13,8	157 ± 8,88	< 0,01
ИММЛЖ, г/м ²	110 ± 5,3	93,2 ± 4,32	< 0,01
ДЗЛК, мм рт. ст.	10,9 ± 0,71	9,24 ± 0,47	< 0,05
СДЛА, мм рт. ст.	26,3 ± 1,4	20,4 ± 0,92	< 0,01

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, КДРЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, ПКА – просвет корня аорты, КДОЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, УО – ударный объем, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ДЗЛК – давление заклинивания легочных капилляров, СДЛА – среднее давление в легочной артерии

и размерах полостей выявлено уже в дебюте ДТЗ. После лечения тенденции сохранились. В табл. 2 дано сравнение этих групп после лечения, а в табл. 3 – оценка динамики показателей.

Из анализируемых групп удалены данные 4 пациентов с существенным отличием показателей массы миокарда от средних. У пациентов с нормальным АД в процессе длительного лечения ДТЗ происходило умеренное увеличение массы миокарда, не выходящее за границы нормы. Увеличения размеров полостей обоих отделов сердца и толщины стенок миокарда не зарегистрировано. У пациентов с АГ имело место существенное увеличение левого предсердия, индекса массы миокарда левого желудочка и среднего давления в легочной артерии.

Статистически значимо различающиеся показатели отображены в табл. 3. Учитывая ограниченную информационную ценность средних значений, с целью поиска группы с положительной динамикой была задана функция $X_1 - X_2 > 0$, где показатель ЭхоКГ после лечения – X_2 , а до лечения – X_1 . Рассматривали значения X – конечно-диастолический размер правого желудочка (КДРПЖ), конечно-диастолический размер левого желудочка, индекс линейного размера левого предсердия (ИЛП), индекс массы миокарда левого желудочка. При целенаправленном поиске в группе консервативной терапии выявлено 10 человек с уменьшением КДРПЖ, по остальным параметрам поиск был безуспешен.

В табл. 4 и 5 содержатся данные пациентов в отдаленные сроки после оперативного лечения. Обращает на себя внимание статистически значимое уменьшение конечно-диастолического объема левого желудочка (КДОЛЖ) и ударного объема после оперативного лечения. Кроме того, можно констатировать наличие у пациентов с АГ более выраженной тенденции к увеличению размеров левого предсердия и толщины стенок миокарда, массы миокарда левого желудочка. Сравнение в динамике показателей ЭхоКГ в начале болезни и в отдаленные сроки после лечения отдельно по группам с АГ и нормальным АД статистически значимых различий не установило. Однако в группе пациентов после оперативного лечения при целенаправленном поиске (функция $X_1 - X_2 > 0$) удалось выявить 24 пациентов, имевших в динамике уменьшение КДРПЖ от $2,28 \pm 0,12$ до $1,53 \pm 0,09$ см, группу из 17 пациентов, у которых было уменьшение ИЛП с $2,04 \pm 0,6$ до $1,81 \pm 0,18$ ($p < 0,05$). В этих группах 90% пациентов имели нормальное АД.

Далее сравнили показатели ЭхоКГ у пациентов после лечения с данными группы здоровых людей. Из табл. 6 видно, что различия показателей массы миокарда и толщины стенок, а также

Таблица 3. Динамика показателей эхокардиограммы у пациентов с нормальным артериальным давлением и артериальной гипертензией

Показатель (M ± m)	Пациенты с нормальным АД (n = 22)			Пациенты с АГ (n = 18)		
	в дебюте ДТЗ	после лечения	значение p	в дебюте	после лечения	значение p
ИММЛЖ, г/м ²	80 ± 4,7	93,5 ± 9,6	< 0,05	103 ± 9,3	110 ± 7,3	< 0,05
РЛП _{max} , см	3,21 ± 0,52	3,31 ± 0,53	–	3,44 ± 0,5	3,7 ± 0,63	< 0,05
ЭксМЖП, см	1,11 ± 1,43	0,76 ± 0,14	< 0,05	0,79 ± 0,17	0,76 ± 0,16	–

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ДТЗ – диффузный токсический зоб, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, РЛП_{max} – максимальный размер левого предсердия, ЭксМЖП – экскурсия межжелудочковой перегородки



ИЛП приближались к верхней границе нормы в группе пациентов с АГ. Результаты подтверждаются увеличением степени АГ у 20 человек (включая 11 впервые выявленных) и увеличением частоты диастолической дисфункции с 6,45% (4/62) до 32,3% (20/62) ($p < 0,001$).

У пациентов после терапии тиреостатическими препаратами, как с АГ, так и с нормальным АД, размеры правого желудочка и левого предсердия оставались выше показателей здоровых людей с начала заболевания. В данной группе, как отмечено ранее, уменьшение КДРПЖ в процессе терапии зарегистрировано у 10 человек, тогда как в группе пациентов после оперативного лечения – у 24. Вместе с тем в группе прооперированных с АГ нарастали признаки гипертрофии левого желудочка и чаще встречалась диастолическая дисфункция. КДОЛЖ статистически значимо уменьшился после оперативного лечения, а показатели максимального размера левого предсердия не изменились (табл. 7).

Дополнительные результаты исследования

Следует отметить, что пациенты после операции реже жаловались на боли в области сердца – 50% (31/62), чем пациенты после медикаментозной терапии – 56,5% (35/62) ($p < 0,05$). В нашей более ранней работе также установлено наличие корреляционной связи кардиалгий с КДРПЖ [4]. Корреляцию между показателями ЭхоКГ и показателями уровня ТТГ и св. Т₄ не обнаружили ни в одной из групп после лечения. Корреляционный анализ не подтвердил связи диастолической дисфункции с уровнем тиреоидных гормонов на момент обследования после лечения, но выявил таковую между уровнем св. Т₄ в дебюте ДТЗ и показателями ИЛП, максимального размера левого предсердия и КДОЛЖ.

Ограничения исследования

У части пациентов был неполный набор количественных показателей в протоколе ЭхоКГ с их заменой на формулировку «в пределах нормы», что ограничило группу для анализа по данному параметру. В ретроспективных исследованиях анализ основан на данных медицинской документации, что может вносить элемент субъективной оценки.

Обсуждение

Результаты данного исследования позволяют заключить, что АГ следует рассматривать как дополнительный фактор риска необратимых изменений в сердце. Целесообразным представляется

Таблица 4. Изменение показателей эхокардиограммы в дебюте диффузного токсического зоба и в отдаленные сроки после оперативного лечения

Показатель (М ± m)	В дебюте ДТЗ (n = 52)	После лечения (n = 52)	Значение p
РЛП _{max} , см	3,56 ± 0,1	3,67 ± 0,09	–
ПКА, см	3,03 ± 0,06	3,31 ± 0,06	< 0,01
ЭксЗСЛЖ, см	1,13 ± 0,03	1,32 ± 0,21	< 0,05
ЭксМЖП, см	0,82 ± 0,02	0,79 ± 0,02	< 0,05
СДЛА, мм рт. ст.	23,1 ± 1,98	22,6 ± 0,83	–
УО, мл	77,9 ± 2,85	73,3 ± 2,19	< 0,05
КДОЛЖ, мл	118 ± 5,41	109 ± 3,41	< 0,05
ФВ, %	68,5 ± 1,1	69,8 ± 2,65	< 0,05

ДТЗ – диффузный токсический зоб, РЛП_{max} – максимальный размер левого предсердия, ПКА – просвет корня аорты, ЭксЗСЛЖ – экскурсия задней стенки левого желудочка, ЭксМЖП – экскурсия межжелудочковой перегородки, СДЛА – среднее давление в легочной артерии, УО – ударный объем, КДОЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, ФВ – фракция выброса

Таблица 5. Сравнение показателей эхокардиограммы в отдаленные сроки после оперативного лечения тиреотоксикоза по признаку наличия артериальной гипертензии

Показатель (М ± m)	Пациенты с нормальным АД (n = 22)	Пациенты с АГ (n = 25)	Значение p
ТМЖП, см	0,88 ± 0,02	1,01 ± 0,03	< 0,01
РЛП _{max} , см	3,46 ± 0,1	3,93 ± 0,14	< 0,01
ПКА, см	3,19 ± 0,06	3,47 ± 0,4	< 0,05
ТЗСЛЖ, см	0,92 ± 0,12	0,98 ± 0,02	< 0,01
ИЛП	1,81 ± 0,05	2,18 ± 0,07	< 0,01
ММЛЖ, г	169 ± 8,31	211 ± 11,2	< 0,05
ИММЛЖ, г/м ²	93,9 ± 3,45	113 ± 5,24	< 0,05
ДЗЛК, мм рт. ст.	10,8 ± 0,04	11,8 ± 0,53	< 0,05
СДЛА, мм рт. ст.	20,7 ± 0,92	25,2 ± 1,37	< 0,05

АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, РЛП_{max} – максимальный размер левого предсердия, ПКА – просвет корня аорты, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ИЛП – индекс линейного размера левого предсердия, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ДЗЛК – давление заклинивания легочных капилляров, СДЛА – среднее давление в легочной артерии

разработать целевой уровень АД для пациентов с гипертиреозом и гипотиреозом. Вероятно, АГ и тиреотоксикоз односторонне влияют на миокард и усиливают отрицательные воздействия

**Таблица 6.** Показатели эхокардиограммы пациентов после оперативного лечения и группы контроля

Показатель ($M \pm m$)	Группа здорового контроля (n = 13)	Пациенты после лечения без АГ (n = 29)	Значение p^*	Пациенты после лечения с АГ (n = 23)	Значение p^{**}
КДРПЖ, см	1,43 ± 0,01	1,69 ± 0,1	–	1,97 ± 0,11	< 0,05
ТМЖП, см	0,86 ± 0,03	0,88 ± 0,02	–	0,98 ± 0,03	< 0,05
ИЛП	1,71 ± 0,05	1,81 ± 0,05	< 0,05	2,15 ± 0,06	< 0,05
ФВ, %	61,9 ± 2,57	74,3 ± 6,21	< 0,05	68,1 ± 1,26	–
ММЛЖ, г	156 ± 12,6	169 ± 8,31	–	201 ± 9,75	< 0,05
ИММЛЖ, г/м ²	86,9 ± 5,72	93,3 ± 3,45	–	108 ± 4,68	< 0,05

АГ – артериальная гипертензия, КДРПЖ – конечно-диастолический размер правого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ИЛП – индекс линейного размера левого предсердия, ФВ – фракция выброса, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

Статистическая значимость различий при сравнении с группой здорового контроля подгрупп пациентов после лечения: * без АГ и ** с АГ

Таблица 7. Показатели эхокардиограммы пациентов после медикаментозного лечения и группы контроля

Показатель ($M \pm m$)	Группа здорового контроля (n = 13)	Пациенты после лечения без АГ (n = 29)	Значение p^*	Пациенты после лечения с АГ (n = 29)	Значение p^{**}
КДРПЖ, см	1,43 ± 0,01	1,97 ± 0,1	< 0,01	1,9 ± 0,11	< 0,05
ЭксМЖП, см	0,93 ± 0,12	0,76 ± 0,03	< 0,01	0,77 ± 0,03	< 0,01
ИЛП	1,71 ± 0,05	1,93 ± 0,05	< 0,01	2,06 ± 0,05	< 0,001
ЭксЗСЛЖ, см	0,97 ± 0,07	1,14 ± 0,04	< 0,01	1,11 ± 1,26	< 0,01

АГ – артериальная гипертензия, КДРПЖ – конечно-диастолический размер правого желудочка, ЭксМЖП – экскурсия межжелудочковой перегородки, ИЛП – индекс линейного размера левого предсердия, ЭксЗСЛЖ – экскурсия задней стенки левого желудочка

Статистическая значимость различий при сравнении с группой здорового контроля подгрупп пациентов после лечения: * без АГ и ** с АГ

друг друга. Артериальная гипертензия также препятствует обратному развитию изменений в миокарде, как при медикаментозной терапии, так и после оперативного лечения. Оценка показателей ЭхоКГ во время лечения позволит своевременно выявлять пациентов с отрицательной динамикой в размерах полостей сердца и не пролонгировать у них тиреостатическую терапию. Пациентам с АГ целесообразно выбирать тиреостатическую терапию при условии высокой compliance и хорошего эффекта от низких доз препаратов. При выборе оперативного метода лечения следует учитывать риск прогрессирования гипертрофии левого желудочка и тахисистолии после операции, увеличения степени АГ. Сроки медикаментозной терапии могут определяться по динамике ЭхоКГ.

Данное исследование проводилось в 2006–2010 гг. Вернуться к его результатам было решено в связи с последними рекомендациями Российского общества кардиологов, в которых

синусовую тахикардию свыше 80 уд/мин, гипертрофию левого желудочка и диастолическую дисфункцию рассматривают как фактор риска хронической сердечной недостаточности [2, 5]. Пациенты с нестабильным тиреотоксическим статусом часто имеют тахикардию [5, 6]. В нашем исследовании более 50% пациентов обеих групп жаловались на сердцебиение в отдаленные сроки после ликвидации тиреотоксикоза. Электрокардиографическое исследование подтвердило наличие тахикардии у 27,4% пациентов с послеоперационным гипотиреозом на фоне лечения левотироксином натрия при нормальных показателях ТТГ и св. Т₄ и у 6% пациентов после медикаментозного лечения. По данным Н.А. Петуниной, признаки гиперкинезии миокарда имеют место при минимальном повышении уровня тиреоидных гормонов, в том числе медикаментозном [6]. При этом если определенная доза тиреоидных препаратов у пациентов без ДТЗ в анамнезе не вызывает тахикардию, то



у пациентов после перенесенного тиреотоксикоза наблюдается повышение чувствительности рецепторов к тиреоидным гормонам и изменение соотношения «быстрых» и «медленных» фракций сократительных белков, носящее необратимый характер [7, 8]. Соответственно, у пациентов с ДТЗ и послеоперационным гипотиреозом подбор дозы гормонозаместительной терапии должен опираться не только на лабораторные критерии, но и на клинические и инструментальные признаки. В задачи исследования не входило сравнение двух методов лечения. Очевидно, что каждый из них имеет свое место в лечении ДТЗ. Мы использовали клинические и инструментальные данные состояния сердца в динамике именно для определения групп пациентов, которым выбор того или иного метода лечения улучшает кардиологический прогноз.

Большинство авторов утверждают, что послеоперационный гипотиреоз адекватно замещается препаратами тироксина и не ухудшает качества жизни пациентов [9, 10]. Вместе с тем опубликованы исследования с противоположными результатами [1]. В любом случае послеоперационный гипотиреоз является ятрогенным состоянием. Принцип «не навреди» требует скрупулезного изучения всех возможных последствий. Более всего тревожат результаты российских и зарубежных исследований, показавшие, что только 60% пациентов с послеоперационным гипотиреозом компенсированы адекватно [3, 6, 8].

Данное исследование основано на обследовании пациентов, для которых не создавали особые условия. Нами отобраны больные с высокой комплаентностью, наблюдавшиеся регулярно. Однако мы не можем гарантировать отсутствие в группах такого фактора, как нерегулярный прием препарата вне точек обследования. Тем не менее мы считаем, что исследования в реальных условиях необходимы. Опрос эндокринологов России, проведенный еще в 2001 г., показал, что 75% врачей предпочитают длительную медикаментозную терапию оперативному лечению [10]. Однако работ по изучению состояния пациентов на длительной медикаментозной терапии в России практически нет. Вероятно, мы анализируем только верхушку айсберга. Остальные пациенты, в отсутствие исследований риска такого лечения, могут перейти в когорту кардиологических больных в ближайшем будущем.

Медикаментозный метод имеет свои преимущества: он является органосохраняющим и не создает резких перепадов уровня тиреоидных

гормонов при контролируемой поддерживающей терапии. Оперативное лечение позволяет эффективно и быстро ликвидировать тиреотоксикоз [9, 10], но сопровождается ятрогенным гипотиреозом и риском интраоперационных осложнений. У пациентов на медикаментозной терапии не происходило обратного развития увеличения КДОЛЖ, ИЛП, что имело место у прооперированных больных. Кроме того, наблюдалась тенденция к увеличению правого желудочка, не выходящая за пределы нормы. В группе после оперативного лечения выявлено увеличение степени АГ и встречаемости диастолической дисфункции без корреляции с уровнями тиреоидных гормонов, а также уменьшение КДОЛЖ, левого предсердия, КДРПЖ. Изменения в параметрах ЭхоКГ отмечали и другие авторы [8, 11]. Данные по АГ, полученные нами, соответствуют результатам других исследований и объясняются в литературе повышением общего периферического сопротивления после операции [2]. В настоящее время практически во всех больницах России доступен метод эхокардиографии. Именно его мы считаем пригодным для выбора метода лечения и мониторингирования его результатов. Данное исследование продемонстрировало, что изменения в показателях ЭхоКГ разнонаправлены при двух вариантах терапии. Максимальные изменения происходят еще до начала лечения в период некомпенсированного тиреотоксикоза. При позднем обращении пациента избежать их трудно. Вопрос обратного развития тиреотоксических изменений зависит от тактики врача [2, 6, 8].

В задачи нашего исследования входило изучение динамики состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с хорошей комплаентностью, но проходящих лечение в обычных условиях. Таким образом, удалось получить своеобразный «срез» реальной жизненной ситуации лечения пациентов данной группы. Соответственно, мы не можем гарантировать, что вне точек анализа пациенты не нарушали режим лечения. Кроме того, мы получили группы, неоднородные по степени тяжести, и именно поэтому не проводили их прямое сравнение. Причина неоднородности в том, что для исследования не создавали специальные условия. При наличии таких показаний, как тяжелый тиреотоксикоз и отсутствие эффекта от тиреостатических препаратов, пациенты направлялись на оперативное лечение. Предметом разногласий обычно становятся пациенты со средней тяжестью тиреотоксикоза. На операцию направляли

пациентов без достаточного эффекта от медикаментозной терапии и после рецидивов тиреотоксикоза. Пациентов, достигших компенсации в течение 1–2 месяцев и хорошо компенсированных на минимальных дозах тиамазола или пропилтиоурацила, лечили консервативно. В итоге уже в дебюте ДТЗ в двух исследуемых группах была разная длительность некомпенсированного тиреотоксикоза, и уже в дебюте заболевания они имели разные параметры ЭхоКГ. Для создания сопоставимых групп с однородными условиями отбора и наблюдения необходимы многоцентровые исследования.

Еще одним ограничением исследования было то, что в его начале в протокол не внесли мониторинг АД. Все пациенты корректировали АД у терапевта или кардиолога и при обследовании имели цифры в пределах высокого нормального АД. Степень АД оценивали по анамнестическим данным и жалобам пациента (результатам домашнего исследования). В период тиреотоксикоза 121 из 124 пациентов получали препараты из группы бета-блокаторов, после ликвидации тиреотоксикоза прием препаратов продолжили 50% (31/62) из группы консервативной терапии и 55% (33/62) послеоперационных больных. В последующем пациентам назначали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину, антагонисты кальция. Отследить после окончания лечения результативность приема антигипертензивных препаратов и зависимость кардиологических симптомов от дозы и вида препарата нам не удалось.

Заключение

Проблема отдаленных последствий перенесенного тиреотоксикоза недостаточно изучена. Концепция полной обратимости тиреотоксикоза и абсолютной безопасности послеоперационного гипотиреоза при адекватной компенсации

требует подтверждения в свете детального изучения сердечно-сосудистых рисков в отдаленные сроки. Мы считаем, что заболевания щитовидной железы с нестабильным тиреоидным статусом следует отнести к частично модифицируемым факторам риска сердечно-сосудистых событий, так как радикального излечения и полной обратимости симптомов у большинства пациентов нет. Доступность в настоящее время ультразвукового исследования сердца позволяет включить эхокардиографию в обязательные диагностические мероприятия при ДТЗ. При определении дальнейшей тактики ведения пациентов с ДТЗ, а именно продолжения консервативной терапии или направления на оперативное лечение, целесообразна оценка параметров ЭхоКГ в динамике. Артериальная гипертензия, впервые возникшая в дебюте ДТЗ, имела стойкий характер и сохранялась у 99% пациентов в отдаленные сроки после ликвидации тиреотоксикоза как оперативным, так и медикаментозными методами. При этом после оперативного лечения выявлено увеличение степени АГ у 30% пациентов. Артериальная гипертензия является фактором, препятствующим восстановлению миокарда в отдаленные сроки после ликвидации тиреотоксикоза. В отдаленные сроки после ликвидации тиреотоксикоза у 55% пациентов с ДТЗ выявили кардиалгии, одышку, сердцебиение, АГ, что не соответствует концепции полной обратимости симптомов тиреотоксикоза. У пациентов, перенесших ДТЗ, наблюдали такие предикторы сердечной недостаточности, как тахикардия, АГ, диастолическая дисфункция, увеличение индекса массы миокарда левого желудочка. Сердечно-сосудистые риски заболеваний щитовидной железы требуют изучения в свете новых кардиологических знаний, в связи с чем необходимо проведение многоцентровых исследований. ☞

Дополнительная информация

Финансирование

Финансирование исследования проведено за счет средств бюджета ГБУЗ «Челябинская городская клиническая больница № 1» и личных средств авторов.

Конфликт интересов

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

Благодарности

Выражаем искреннюю благодарность врачу высшей категории отделения функциональной диагностики ГБУЗ «Челябинская городская клиническая больница № 1» Наталье Николаевне Палько за проведенные инструментальные исследования сердца.

Участие авторов

О.А. Алексеева – сбор и статистическая обработка данных, интерпретация результатов в рамках диссертационного исследования, концепция и дизайн исследования, написание текста статьи; И.И. Шапошник – научный руководитель диссертационного исследования, положенного в основу статьи, интерпретация результатов, редактирование текста, утверждение итогового варианта рукописи; Д.В. Богданов – консультирование в вопросах кардиологии, интерпретация результатов, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.



Литература

1. Дедов ИИ, Мельниченко ГА. Российские клинические рекомендации. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 592 с.
2. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8): 2543–65. doi: 10.1210/jc.2011-2803.
3. Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, Беграбекова ЮЛ, Васюк ЮА, Гарганеева АА, Гендлин ГЕ, Глезер МГ, Готье СВ, Довженко ТВ, Кобалава ЖД, Козиолова НА, Коротеев АВ, Мареев ЮВ, Овчинников АГ, Перепеч НБ, Тарловская ЕИ, Чесникова АИ, Шевченко АО, Арутюнов ГП, Беленков ЮН, Галявич АС, Гиляревский СР, Драпкина ОМ, Дупляков ДВ, Лопатин ЮМ, Ситникова МЮ, Скибицкий ВВ, Шляхто ЕВ. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8–158. doi: 10.18087/cardio.2475.
4. Алексеева ОА. Структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у пациентов после оперативного лечения диффузного токсического зоба. Вестник Южно-Уральского государственного университета. 2010;(24):91–3.
5. Chaker L, Korevaar TIM, Rizopoulos D, Collet TH, Völzke H, Hofman A, Rodondi N, Cappola AR, Peeters RP, Franco OH. Defining optimal health range for thyroid function based on the risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(8):2853–61. doi: 10.1210/jc.2017-00410.
6. Петунина НА. К вопросу о состоянии сердечно-сосудистой системы при нарушении функции щитовидной железы. Международный эндокринологический журнал. 2007;4(10):97–102. [Интернет]. Доступно на: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/2895.
7. Wu Y, Koenig RJ. Gene regulation by thyroid hormone. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11(6):207–11. doi: 10.1016/S1043-2760(00)00263-0.
8. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clin Investig Arterioscler.* 2014;26(6): 296–309. doi: 10.1016/j.arteri.2014.07.003.
9. Сафарова ЛШ. Отдаленные результаты хирургического лечения диффузного токсического зоба. Вестник хирургии Казахстана. 2016;(2):50–4.
10. Олифинова ОС, Трынов НН. Послеоперационный гипотиреоз. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2015;174(1):20–2. doi: 10.24884/0042-4625-2015-174-1-20-22.
11. Anakwue RC, Onwubere BJ, Ike V, Anisiuba B, Ike S, Anakwue AM. Echocardiographic assessment of left ventricular function in thyrotoxicosis and implications for the therapeutics of thyrotoxic cardiac disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:189–200. doi: 10.2147/TCRM. S68752.

Restoration of clinical and instrumental parameters of the cardiovascular system in patients with diffuse toxic goiter after resolution of thyrotoxicosis

O.A. Alekseeva¹ • I.I. Shaposhnik¹ • D.V. Bogdanov¹

Rationale: Evaluation of the cardiovascular system in patients with common thyroid disorders could be of interest from the perspective to identify new risk factors for cardiovascular events. Whether cardiovascular abnormalities associated with thyrotoxicosis would be reversible after its treatment, needs elucidation. **Aim:** To assess the degree of restoration and prerequisites for reversal of the signs and symptoms of cardiac injury in the long term after conservative and surgical cure of thyrotoxicosis in patients with diffuse toxic goiter (DTG). **Materials and methods:** This was an open longitudinal retrospective study performed in the Regional Center for Endocrine Surgery, Chelyabinsk Municipal Clinical Hospital No. 1 in 124 patients with past history of DTG. By the time of examination, all patients were in a stable clinical

and laboratory remission after the withdrawal thyrostatic agents or were in controlled post-operative hypothyroidism for 1.5 to 5 years after surgery for DTG. The mean age of the conservatively treated patients (n=62) was 39.9±1.31 years (19 to 55 years). The mean age of the patients that had been treated surgically (n=62; subtotal thyroid resection) was 41.1±1.4 years (21 to 56 years). We compared with patients' complaints, electrocardiographic and echocardiographic parameters by the time of examination with the corresponding data at the time of the primary referral. **Results:** In the long term after the elimination of thyrotoxicosis, 56.5% (35/62) of the patients who had underwent surgery, were complaining of dyspnea, 54.8% (34/62) of palpitations, and 50% (31/62) of cardialgias (p<0.01), whereas among the

conservatively treated patients the corresponding complaints were present in 59.7% (37/62), 64.5% (40/62), and 56.5% (35/62) (p<0.01). Ninety nine (99) percent of the patients, who had arterial hypertension before the treatment, remained hypertensive at the follow-up. In 30% of the surgically treated patients the severity of arterial hypertension was higher than initially. In the surgery group, there was a decrease in the left atrium diameter in 17 patients and in the end-diastolic diameter of the right ventricle in 24 patients; all these patients did not have hypertension at baseline. No restoration of the heart chamber diameters was seen after conservative treatment and after surgery in patients with arterial hypertension. ST segment and T wave abnormalities were not associated with any clinical symptoms both at baseline and in the long term.



References

1. Dedov II, Mel'nichenko GA. Russian Clinical guidelines. Endocrinology. Moscow: GEO-TAR-Media; 2016. 592 p. Russian.
2. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8): 2543–65. doi: 10.1210/jc.2011-2803.
3. Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, Begrambekova YL, Vasyuk YA, Garganeeva AA, Gendlin GE, Glezer MG, Gautier SV, Dovzhenko TV, Kobalava ZD, Koziolova NA, Koroteev AV, Mareev YV, Ovchinnikov AG, Perepech NB, Tarlovskaya EI, Chesnikova AI, Shevchenko AO, Arutyunov GP, Belenkov YN, Galyavich AS, Gilyarevsky SR, Drapkina OM, Duplyakov DV, Lopatin YM, Sitnikova MY, Skibitsky VV, Shlyakhto EV. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya.* 2018;58(6S):8–158. Russian. doi: 10.18087/cardio.2475.
4. Alekseeva OA. Changes of cardiovascular system in patients after surgical treatment of thyrotoxicosis. *Bulletin of the South Ural State University. Series "Education, health, physical culture".* 2010;(24):91–3. Russian.
5. Chaker L, Korevaar TIM, Rizopoulos D, Collet TH, Völzke H, Hofman A, Rodondi N, Cappola AR, Peeters RP, Franco OH. Defining optimal health range for thyroid function based on the risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(8):2853–61. doi: 10.1210/jc.2017-00410.
6. Petunina NA. On the state of cardiovascular system in thyroid dysfunction. *International Journal of Endocrinology.* 2007;4(10): 97–102. [Internet]. Russian. Available from: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/2895.
7. Wu Y, Koenig RJ. Gene regulation by thyroid hormone. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11(6):207–11. doi: 10.1016/S1043-2760(00)00263-0.
8. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clin Invest Arterioscler.* 2014;26(6): 296–309. doi: 10.1016/j.arteri.2014.07.003.
9. Sapharova LSh. Long-term results of surgical treatment diffuse toxic goiter. *Bulletin of Surgery in Kazakhstan.* 2016;(2):50–4. Russian.
10. Olifirova OS, Trynov NN. Postoperative hypothyroidism. *Vestnik Khirurgii imeni I.I. Grekova.* 2015;174(1):20–2. Russian. doi: 10.24884/0042-4625-2015-174-1-20-22.
11. Anakwue RC, Onwubere BJ, Ikeh V, Anisiuba B, Ike S, Anakwue AM. Echocardiographic assessment of left ventricular function in thyrotoxicosis and implications for the therapeutics of thyrotoxic cardiac disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:189–200. doi: 10.2147/TCRM.S68752.

At the long term follow up all patients had normal thyroid-stimulating hormone (TSH) and thyroxine (T_4) levels, with no associations between TSH and T_4 levels and clinical and instrumental assessment results. All patients with past history of DTG continued to have tachycardia, arterial hypertension, diastolic dysfunction and increased left ventricular myocardial mass. **Conclusion:** Cardiovascular abnormalities persisted for a long time after the elimination of DTG. Arterial hypertension that had arisen against the background of DTG had a negative impact on the structural and functional state of the heart in this disease, irrespective of the treatment method used. In the patients with past history of DTG, we identified such predictors of

heart failure as tachycardia, arterial hypertension, diastolic dysfunction, increased left ventricular myocardial mass.

Key words: diffuse toxic goiter, conservative treatment, surgical treatment, long-term results

For citation: Alekseeva OA, Shaposhnik II, Bogdanov DV. Restoration of clinical and instrumental parameters of the cardiovascular system in patients with diffuse toxic goiter after resolution of thyrotoxicosis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(2):138–48. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-013.

Received 18 January 2019; accepted 06 March 2019; published 15 March 2019

Olga A. Alekseeva – MD, PhD, Assistant, Chair for Propedeutics of Internal Diseases¹

Igor I. Shaposhnik – MD, PhD, Professor, Head of Chair for Propedeutics of Internal Diseases¹

Dmitriy V. Bogdanov – MD, PhD, Associate Professor, Chair for Propedeutics of Internal Diseases¹

✉ 2–79 Artileriyevskiy pereulok, Chelyabinsk, 454007, Russian Federation. Tel.: +7 (912) 477 34 37. E-mail: dmitrchel@mail.ru

Funding

The study was financed from the budget of the State Budgetary Healthcare Institute "Chelyabinsk Municipal Clinical Hospital No. 1" and personal financial contributions of the authors.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgements

We would like to sincerely acknowledge the contribution of N.N. Palko (medical doctor, Department of Functional Diagnostics, SBHI "Chelyabinsk Municipal Clinical Hospital No. 1") for the instrumental methods of heart examination.

Authors' contributions

O.A. Alekseeva, collection and statistical management of data, interpretation of the results within the thesis, study concept and design, text writing; I.I. Shaposhnik, scientific advisor for the thesis that was the bases for the publication; interpretation of the results, text editing, approval of the final version of the publication; D.V. Bogdanov, advisor on cardiology issues, interpretation of the results, approval of the final version of the manuscript. All authors have contributed significantly into the study conduction and preparation of the manuscript, read and approved the final version before publication.

¹ South-Ural State Medical University; 64 Vorovskogo ul., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation



Обзор

Генетические предикторы инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы

Юкина М.Ю.¹ • Нуралиева Н.Ф.¹ • Трошина Е.А.¹

Юкина Марина Юрьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., отдел терапевтической эндокринологии¹
✉ 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 668 20 73.
E-mail: kuronova@yandex.ru

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна – науч. сотр., отдел терапевтической эндокринологии¹

Трошина Екатерина Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующая отделом терапевтической эндокринологии¹

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

Инсулинома – наиболее часто встречающаяся функционирующая опухоль поджелудочной железы. Примерно в 5% случаев заболевание ассоциировано с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН1), обусловленным мутацией в гене *MEN1*. МЭН1 может манифестировать аденомами гипофиза и околощитовидных желез, панкреатическими нейроэндокринными опухолями, опухолями щитовидной железы, надпочечников, кишечника, карциноидами легких и других органов. Однако у 5–10% пациентов с клиническими проявлениями данного синдрома не удается обнаружить мутаций в *MEN1*. Более того, причиной заболевания могут быть различные нарушения (мутации, полиморфизмы и пр.) и в других генах. В литературе описано более 30 генов, изменения которых ассоциированы с инсулинпродуцирующей опухолью поджелудочной железы. При известной герминальной мутации прогноз и тактика ведения больных с инсулиномой может определяться наследственным заболеванием, с которым ассоциирована

опухоль. Подчеркивается необходимость поиска новых генетических маркеров, предрасполагающих к развитию инсулиномы. Обсуждается необходимость расширенного генетического тестирования пациентов с инсулиномой, в первую очередь молодого возраста с мультифокальным поражением,отягощенным семейным анамнезом и сопутствующей ассоциированной патологией.

Ключевые слова: инсулинома, герминальная мутация, спорадическая мутация, генетический скрининг

Для цитирования: Юкина МЮ, Нуралиева НФ, Трошина ЕА. Генетические предикторы инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы. Альманах клинической медицины. 2019;47(2):149–55. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-019.

Поступила 03.04.2019; принята к публикации 06.04.2019; опубликована 10.04.2019

Инсулинома – наиболее часто встречающаяся функционирующая опухоль поджелудочной железы (менее 1% инсулином имеют внепанкреатическую локализацию), клинически проявляющаяся гипогликемическим синдромом [1]. Данный синдром представляет собой симптомокомплекс, включающий снижение уровня глюкозы крови

(гипогликемию) с нейрогликопеническими симптомами, купирующийся введением глюкозы. Неблагоприятный исход в первую очередь обусловлен жизнеугрожающими тяжелыми гипогликемиями, в 10% случаев встречается злокачественная опухоль. Заболеваемость инсулиномой составляет приблизительно 1–3 случая на миллион населения в год [1]. Самые большие сложности



вызывает диагностика инсулиномы, как лабораторная, так и топическая. Именно поэтому обследование и лечение данной когорты пациентов желательно осуществлять в условиях высокоспециализированных медицинских учреждений [2] с привлечением мультидисциплинарной команды специалистов [1].

Цель обзора – описание генетических нарушений, ассоциированных с инсулиномой поджелудочной железы, и клинических особенностей наследственных синдромов, в рамках которых развивается опухоль. Кроме того, в статье определяются показания к расширенному генетическому обследованию при инсулиноме и разъясняется актуальность поиска новых генетических предикторов заболевания.

Герминальные мутации, ассоциированные с инсулиномой

Примерно в 5% случаев инсулинома ассоциирована с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН1) [1], обусловленным мутацией в гене *MEN1* (кодирует ядерный протеин менин, который является опухолевым супрессором и взаимодействует с другими протеинами, участвующими в регуляции транскрипции, пролиферации клеток и стабильности генома [3]). Заболевание может манифестировать аденомами гипофиза и околощитовидных желез, панкреатическими нейроэндокринными опухолями, опухолями щитовидной железы, надпочечников, кишечника, карциноидами легких и других органов. У пациентов с МЭН1 часто встречаются ангиофибромы, коллагеномы и липомы. Инсулинома в 58% случаев становится первым проявлением синдрома (при этом на момент обнаружения опухоли, как правило, имеет место мягкая форма первичного гиперпаратиреоза). Инсулинома при МЭН1 диагностируется в молодом возрасте (30–35 лет, приблизительно на 10 лет раньше, чем при спорадической инсулиноме) и очень редко в детском. Необходимо отметить, что в большинстве случаев правильный диагноз устанавливается с запозданием, часто спустя несколько лет после появления первых признаков гипогликемического синдрома [4–9].

Согласно данным D. Vezzosi и соавт. [10], злокачественные инсулиномы при синдроме МЭН1 встречаются у 8,1% пациентов. У 76–89% пациентов инсулиномы множественные [11]. В поджелудочной железе могут быть также обнаружены нефункционирующие нейроэндокринные опухоли. С учетом вышесказанного, в предоперационном периоде необходимо уточнять гормональную активность каждого образования поджелудочной

железы для определения объема оперативного вмешательства. С этой целью проводится артериально-стимулированный венозный забор крови [1].

Приблизительно у 5–10% пациентов с компонентами МЭН1 не выявляется мутация *MEN1* [12–14]. У части таких больных описаны изменения в других генах. Так, E. Pardi и соавт. [15] обнаружили вариант *Arg16His* гена *AIP* у пациента с инсулиномой и первичным гиперпаратиреозом. Авторы считают данный вариант полиморфизмом, так как он выявлен и у ряда здоровых индивидумов [15]. Как известно, в отличие от мутаций, приводящих к патогенным вариантам генов, полиморфизмы обычно вызывают изменения, не влекущие за собой значимые изменения генов (непатогенные варианты), но в действительности различие между мутацией и полиморфизмом не всегда четкое. Cut-off между данными понятиями установлена на уровне 1% общей популяции, то есть если измененная аллель встречается менее чем в 1% популяции, она рассматривается как мутация. Как следствие, не исключается, что формирование фенотипа МЭН1 обусловлено взаимодействием между непатогенными и патогенными вариантами нескольких генов [16].

В уникальном клиническом случае, описанном Y. Ono и соавт. [17], у пациента со злокачественной инсулиномой, гиперкальциемией и повышением паратиреоидного гормона первоначально предположено наличие МЭН1 (сочетание нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы и первичного гиперпаратиреоза). Однако у больного было зафиксировано снижение суточной экскреции кальция с мочой, соответственно, диагностирована семейная гипокальциурическая гиперкальциемия. При генетическом исследовании не обнаружено изменений в *MEN1*, но выявлена мутация в гене *CASR* (кодирует кальцийчувствительный рецептор, расположенный в плазматической мембране и регулирующий процессы воспаления, секреции гормонов, экспрессии генов, пролиферации, дифференцировки и апоптоза [18]), патогномоничная для семейной гипокальциурической гиперкальциемии. При этом в образцах ткани инсулиномы и метастазов обнаружена экспрессия мРНК *CASR*, а также белка, кодируемого данным геном. Примечательно, что в дооперационном периоде на фоне введения глюконата кальция при артериально-стимулированном венозном заборе крови прирост инсулина у данного больного был небольшим (менее чем в 2 раза) [17]. Учитывая сочетание у пациента двух редких заболеваний – злокачественной



инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы и семейной гипокальциурической гиперкальциемии (распространенность 1:78000 [19]), нельзя исключить, что мутации в гене *CASR* могут играть роль в туморогенезе и гормональной гиперсекреции при инсулиноме. Это предположение подтверждается данными W. Zhou и соавт. [18], которые обнаружили увеличение экспрессии данного гена по сравнению с нормальной панкреатической тканью. Более того, авторы подчеркивают: *CASR* является геном-концентратором, то есть регулирует экспрессию большого числа других генов.

Согласно данным V.P. Jyotsna и соавт. [3], мутации в гене *MEN1* могут быть выявлены и у пациентов со спорадическими инсулиномами. В исследование были включены 17 пациентов со спорадической (другие компоненты МЭН1 были исключены) инсулиномой (у 16 из них была диагностирована доброкачественная опухоль и у 1 – злокачественная) и 30 здоровых индивидуумов. Всем обследованным было проведено секвенирование ДНК клеток периферической крови. При этом в основной группе были выявлены 3 ранее не известные экзонные мутации в гене *MEN1*: M561K, Q192K и Q261Q. Исследователи также впервые обнаружили у пациентов с инсулиномами 2 интронных варианта (с.445-44G→A и с.913-42G→C) и экзонный однонуклеотидный полиморфизм (D418D (rs2071313)), которые отсутствовали в группе контроля. Вместе с тем авторы считают, что для уточнения возможной ассоциации выявленных вариантов с заболеванием необходимо проведение полномасштабных исследований.

Инсулинома также может встречаться у пациентов с синдромом фон Гиппеля – Линдау [20], который обусловлен мутацией в гене *VHL* и проявляется нейроэндокринными опухолями и кистами поджелудочной железы, карциномами и поликистозом почек, гемангиобластомами центральной нервной системы и сетчатки, феохромоцитомой и другими опухолями [11].

Кроме того, описаны случаи развития инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы при нейрофиброматозе 1-го типа, обусловленном мутацией в гене *NF1* и проявляющемся кожными изменениями (кожный нейрофиброматоз, гиперпигментация подмышечной и/или паховой области, пигментные пятна цвета «кофе с молоком»), феохромоцитомой, гамартомами радужной оболочки глаза (узелки Лиша), глиомами центральной нервной системы [21].

Инсулинома может быть ассоциирована с туберозным склерозом, который вызван мутациями

в генах-супрессорах *TSC1* и *TSC2* и проявляется поражением центральной нервной системы (корковые и субэпендимальные опухоли, аномалии белого вещества мозга, судорожные пароксизмы, умственная отсталость, нарушения поведения), доброкачественными гамартомами и опухолями почек, легких, поджелудочной железы низкой степени злокачественности, а также изменениями со стороны кожи (гипомеланотические макулы, ангиофибромы, «шагреновая кожа» и др.). В большинстве случаев инсулинома развивается у пациентов с мутацией в гене *TSC2* и никогда не бывает первым проявлением заболевания. В этой связи ряд исследователей считает, что скрининг туберозного склероза у пациентов с инсулиномой нецелесообразен [21]. Однако, по нашему мнению, в настоящее время накоплено недостаточное количество данных для принятия решения о необходимости скрининга, особенно принимая во внимание крайне редкое развитие инсулиномы при туберозном склерозе [21].

Спорадические мутации, ассоциированные с инсулиномой

При инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы описаны соматические мутации (до 17% случаев [22]), а также другие изменения гена *MEN1* [23–25]. Выявлены также соматические изменения в генах *CDKI*, кодирующих ингибиторы циклинзависимых киназ (*CDKN2B*, *CDKN1C* и *CDKN2A*). Так, N. Lubomierski и соавт. показали снижение экспрессии *CDKN2B* в ткани доброкачественных инсулином в 33% случаев [25]. H. Wang и соавт. [24] обнаружили копий-нейтральную потерю гетерозиготности гена *CDKN1C* в 9 инсулиномах из 26. D. Bartsch и соавт. определили в ткани злокачественной опухоли гомозиготную делецию *CDKN2A* (кодирующего протеин p16), а в ткани доброкачественной инсулиномы – aberrантное метилирование данного гена [26]. В другом исследовании при иммунном окрашивании в 89% случаев доброкачественной и в 83% случаев злокачественной инсулиномы экспрессия p16 отсутствовала. При этом в нормальной ткани поджелудочной железы выявлена выраженная экспрессия p16 [22].

Кроме того, в клетках инсулиномы идентифицирована соматическая мутация в гене *Yin Yang 1* (*YY1*; кодирует транскрипционный фактор YY1, который вовлечен в гомеостаз метаболизма глюкозы, процессы митохондриального окисления и прогрессирования клеточного цикла). Транскрипционная активность YY1 регулируется через mTOR-сигнальный путь: ингибирование

mTOR приводит к связыванию YY1 и подавлению транскрипции таргетных генов, в том числе участвующих в сигнальном пути инсулина. Вследствие активации mTOR¹ происходит также отделение YY1 от репрессорного комплекса и увеличение экспрессии таргетных генов. Гиперэкспрессия YY1 коррелирует с неконтролируемой клеточной пролиферацией, туморогенезом и метастатическим потенциалом при многих видах злокачественных новообразований, в том числе эндокринных органов [27].

Y. Cao и соавт. [28] сообщили о соматической миссенс-мутации T372R в гене YY1 в 30% спорадических инсулином (в 34 из 113 опухолей) в популяции больных из Китая. Клинически наличие мутации T372R было ассоциировано с манифестацией опухоли в старшей возрастной категории пациентов. Другая исследовательская группа [29] обнаружила мутацию T372R гена YY1 в 33% случаев (в 14 из 43 инсулином) в популяции больных из Северной Америки и Швеции. H. Wang и соавт. [24] провели полное экзомное секвенирование и секвенирование РНК 26 инсулином и обнаружили мутацию T372R гена YY1 в 4 (15%) случаях. U.D. Lichtenauer и соавт. [30] провели экзомное секвенирование при спорадической инсулиноме в немецкой популяции. При этом распространенность миссенс-мутации T372R составила 13% (6 из 47 пациентов; примечательно, что все носители были женщинами старшей возрастной группы). В то же время K. Irshad и соавт. [27] не обнаружили данную соматическую мутацию в гене YY1 в популяции больных из Индии.

Механизмы, которые опосредуют опухолевый рост и автономную секрецию инсулина при мутации в YY1, остаются неизученными [29]. Предполагается, что мутация приводит к увеличению транскрипционной активности YY1. В частности, выявлено значительное усиление экспрессии генов *IDH3A*, *UCP2* и *COL1A1*, которая в норме контролируется YY1 [28]. Кроме того, M.K. Cromer и соавт. [29] показали, что при мутации в YY1 происходит увеличение экспрессии двух генов, которые в норме не регулируются YY1 (*ADCY1* и *CACNA2D2*). *ADCY1* – единственная нейронспецифическая аденилатциклаза, она не экспрессируется нормальной панкреатической тканью. Фермент активируется при увеличении концентрации Ca^{2+} , приводит к ускорению синтеза циклического аденозинмонофосфата, который способствует поступлению Ca^{2+} в клетку. *CACNA2D2* кодирует субъединицу потенциал-управляемых кальциевых каналов. Усиление экспрессии *CACNA2D2* влечет за собой повышение

концентрации Ca^{2+} в β -клетке и, в свою очередь, ведет к хронической активации эктопической нейрональной *ADCY1*, постоянному увеличению циклического аденозинмонофосфата и внутриклеточного Ca^{2+} по принципу положительной обратной связи и стимуляции секреции инсулина². При этом секреция инсулина возрастает как при высоком, так и при низком уровне глюкозы. Кроме того, стойкое повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} способствует пролиферации β -клеток [29].

При сравнении экспрессии генов в образцах ткани инсулиномы и нормальной панкреатической ткани было выявлено 1117 генов с повышением экспрессии и 514 генов – с уменьшением [18]. При этом анализ белок-белкового взаимодействия идентифицировал 7 генов-концентраторов:

- *GCG* (экспрессия снижена) – кодирует препро-протеин, который расщепляется с образованием 4 пептидов, включая контринсулярный гормон глюкагон. Глюкагон является лигандом G-связанного рецептора, контролирующего пролиферацию β -клеток поджелудочной железы;
- *GCGR* (экспрессия повышена) – кодирует рецептор глюкагона (*GCGR*) и играет важную роль в регуляции уровня глюкозы крови. *GCGR* может усиливать секрецию инсулина и увеличивать массу β -клеток;
- *PLCB1* (экспрессия снижена) – кодирует фосфолипазу C, $\beta 1$, которая регулирует внутриклеточную сигнальную трансдукцию, катализируя образование инозитол-1,4,5-трифосфата и диацилглицерола из фосфатидилинозитол-4,5-бифосфата, и, как предполагается, регулирует секрецию инсулина;
- *F2R* (экспрессия повышена) – кодирует рецептор фактора коагуляции II тромбина. Предполагается, что усиление экспрессии данного гена приводит к увеличению пролиферации β -клеток и секреции инсулина;
- *GRM1* (экспрессия повышена) и *GRM5* (экспрессия снижена) – кодируют метаболитные рецепторы глутамата 1 и 5 соответственно. Авторы высказывают гипотезу о том, что данные гены могут быть потенциальными биомаркерами инсулиномы;
- *CASR* (см. выше).

Результаты, полученные при биоинформатическом анализе, были подтверждены методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

H. Wang и соавт. [24] по результатам полного экзомного секвенирования и секвенирования

¹ Ингибиторы mTOR, в частности эверолимус, применяются при лечении пациентов с инсулиномой для поддержания нормогликемии, а также уменьшения размеров опухоли.

² В норме секреция инсулина стимулируется при увеличении внутриклеточной концентрации Ca^{2+} при поступлении пищи в желудочно-кишечный тракт, а также в процессе метаболизма глюкозы в β -клетках. При уменьшении уровня гликемии секреция инсулина подавляется.



РНК 26 инсулином обнаружили мутации в следующих генах: *KDM6A* (кодирует лизин-специфическую деметилазу), *FLNC* (кодирует филамин С), *ATR* (кодирует серин/треониновую протеинкиназу *ATR*), *ARHGAP35* (кодирует белки, активирующие гуанозин-5'-трифосфатазную активность *RhoA*). Каждая из мутаций была выявлена в 2 опухолях. Кроме того, обнаружено 258 соматических однонуклеотидных вариантов и 20 неоднонуклеотидных вариантов, включая инсерции и многонуклеотидные варианты [24].

Известно, что в 4–14% случаев инсулинома является злокачественной опухолью. Прогноз у данной когорты пациентов неблагоприятный: 10-летняя выживаемость составляет 29% [31]. Наиболее значимым предиктором злокачественности инсулиномы считается хромосомная нестабильность (в том числе по сравнению с размерами опухоли 2 см и более или значением пролиферативного индекса 2% и более). Так, в 44% злокачественных инсулинпродуцирующих опухолей отмечается делеция хромосомы 1p36. Кроме того, с метастазированием опухоли достоверно ассоциированы делеция 6q и амплификации 12q, 14q и 17p [22].

При злокачественной инсулиноме выявлена амплификация участка 14q32. При этом предполагается, что в опухолевую прогрессию вовлечен локализованный в данном участке ген *Akt1*, индуцирующий пролиферацию β -клеток за счет увеличения уровня циклинов D1 и D2. Обнаружены также изменения генов-онкосупрессоров: мутация A273S *TP53*, потеря гетерозиготности *PTEN* [22].

Согласно данным Y.M.H. Jonkers [22], которая исследовала методом сравнительной геномной гибридизации 27 инсулином (как доброкачественных, так и злокачественных), наиболее часто (более чем в 50% случаев) в опухолях могут быть обнаружены следующие хромосомные aberrации: амплификация 9q22.2-33.2 и делеция 11q23.3-q24.3, 22q13.1-q13.31 и 22q13.31-q13.32. Наряду с этим при инсулиноме описано гиперметилирование генов *RASSF1A* [32], *IGF2* [33], *MLH1* [32], гиперметилирование и соматические мутации в генах *p16^{INK4a}*, *p14^{AR}* [34], соматические мутации *K-Ras* [34], *H3F3A* [24, 28], *MLL3*, *LMO2* [28], увеличение экспрессии *H19* [24], *KCNQ1* [24], *GNAS* [22]. R. Hrašćan и соавт. [35] обнаружили в ткани

доброкачественной инсулиномы потерю гетерозиготности гена *SDHB*, кодирующего субъединицу сукцинатдегидрогеназы. Примечательно, что в ткани инсулиномы также выявлено увеличение экспрессии химерного гена *INS-IGF2*, который формируется в результате комбинации экзонов *IGF2* и соседнего гена инсулина *INS* [36].

Таким образом, прогноз и тактика ведения больных с инсулиномой могут определяться генетическими предикторами, с которыми ассоциирована опухоль. В этой связи представляется актуальным изучение, а затем и внедрение в клиническую практику генетического скрининга для определения злокачественного потенциала опухоли и выявления наследственных синдромов, в рамках которых могут диагностироваться другие тяжелые заболевания. Вопрос о проведении генетического обследования следует рассмотреть у всех пациентов с инсулиномой, в первую очередь при отягощенном семейном анамнезе; в случае клинико-лабораторных данных, подозрительных в отношении наследственных синдромов; у пациентов моложе 40 лет; при множественной инсулиноме или сочетании инсулиномы с нефункционирующими панкреатическими нейроэндокринными опухолями; при рецидиве инсулиномы после оперативного вмешательства [4].

Заключение

В настоящее время генетический скрининг заболеваний, ассоциированных с энтеропанкреатическими опухолями, в России не проводится или в лучшем случае ограничивается исследованием гена *MEN1*. Очевидно, что спектр исследуемых генов необходимо расширить (в особенности у пациентов молодого возраста) и включить в него не только *MEN1*, но и *CDNK1B*, *VHL*, *NF1*, *TSC1* и *TSC2*, а также другие гены с учетом данных семейного анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Кроме того, назрела необходимость проведения исследований с целью поиска новых генетических маркеров, предрасполагающих к развитию как доброкачественной, так и злокачественной инсулиномы. Идентификация генетических предикторов заболевания позволит прогнозировать его течение, а также разработать эффективные методы лечения и профилактики. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена в рамках выполнения государственного задания «Наследственные опухолевые синдромы и множественные эндокринные неоплазии: персонализация диагностики и лечения,

прогнозирование рисков, идентификация ядерных семей» на 2018–2020 гг.

Конфликт интересов

Авторы статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.



Литература / References

- Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, Scoazec JY, Salazar R, Sauvanet A, Kianmanesh R; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2): 98–119. doi: 10.1159/000335591.
- Druce MR, Muthuppalaniappan VM, O'Leary B, Chew SL, Drake WM, Monson JP, Akker SA, Besser M, Sahdev A, Rockall A, Vyas S, Bhattacharya S, Matson M, Berney D, Reznick RH, Grossman AB. Diagnosis and localisation of insulinoma: the value of modern magnetic resonance imaging in conjunction with calcium stimulation catheterisation. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(5):971–8. doi: 10.1530/EJE-10-0056.
- Jyotsna VP, Malik E, Birla S, Sharma A. Novel MEN 1 gene findings in rare sporadic insulinoma – a case control study. *BMC Endocr Disord*. 2015;15:44. doi: 10.1186/s12902-015-0041-2.
- Borson-Chazot F, Cardot-Bauters C, Mirallie É, Pattou F; French Endocrine Society. Insulinoma of genetic aetiology. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(3):200–2. doi: 10.1016/j.ando.2013.05.006.
- Sakurai A, Yamazaki M, Suzuki S, Fukushima T, Imai T, Kikumori T, Okamoto T, Horiuchi K, Uchino S, Kosugi S, Yamada M, Komoto I, Hanazaki K, Itoh M, Kondo T, Mihara M, Imamura M. Clinical features of insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: analysis of the database of the MEN Consortium of Japan. *Endocr J*. 2012;59(10):859–66. doi: 10.1507/endocrj.EJ12-0173.
- Kwon EB, Jeong HR, Shim YS, Lee HS, Hwang JS. Multiple endocrine neoplasia type 1 presenting as hypoglycemia due to insulinoma. *J Korean Med Sci*. 2016;31(6):1003–6. doi: 10.3346/jkms.2016.31.6.1003.
- Akhtar Y, Verardo A, Crane JL. Multiple endocrine neoplasia type 1 presenting with concurrent insulinoma and prolactinoma in early-adolescence. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2018;2018:7. doi: 10.1186/s13633-018-0061-6.
- Fabbri AC, Mello MP, Soardi FC, Esquivelto-Aun HM, Oliveira DM, Denardi FC, Moura-Neto A, Garmes HM, Baptista MT, Matos PS, Lemos-Marini SH, D'Souza-Li LF, Guerra-Júnior G. Long-term follow-up of an 8-year-old boy with insulinoma as the first manifestation of a familial form of multiple endocrine neoplasia type 1. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(8):754–60. doi: 10.1590/S0004-27302010000800016.
- Goudet P, Dalac A, Le Bras M, Cardot-Bauters C, Niccoli P, Lévy-Bohbot N, du Boullay H, Bertagna X, Ruszniewski P, Borson-Chazot F, Vergès B, Sadoul JL, Ménégau F, Tabarin A, Kühn JM, d'Anella P, Chabre O, Christin-Maitre S, Cadiot G, Binquet C, Delemer B. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1568–77. doi: 10.1210/jc.2014-3659.
- Vezzosi D, Cardot-Bauters C, Bouscaren N, Lebras M, Bertholon-Grégoire M, Niccoli P, Levy-Bohbot N, Groussin L, Bouchard P, Tabarin A, Chanson P, Lecomte P, Guilhem I, Carrere N, Mirallie E, Pattou F, Peix JL, Goere D, Borson-Chazot F, Caron P, Bongard V, Carnaille B, Goudet P, Baudin E. Long-term results of the surgical management of insulinoma patients with MEN1: a Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE) retrospective study. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(3):309–19. doi: 10.1530/EJE-14-0878.
- Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer*. 2008;113(7 Suppl):1807–43. doi: 10.1002/cncr.23648.
- Lee M, Pellegata NS. Multiple endocrine neoplasia type 4. *Front Horm Res*. 2013;41:63–78. doi: 10.1159/000345670.
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol*. 2014;386(1–2):2–15. doi: 10.1016/j.mce.2013.08.002.
- Şimsir İY, Ertan Y, Sözbilen M, Makay Ö, Erdoğan M, Çetinkalp Ş, Saygılı LF, Yılmaz C, Berdeli A, Özgen AG. Multiple endocrine neoplasia type 4 (MEN4) syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7 Suppl 2:77–92.
- Pardi E, Borsari S, Saponaro F, Bogazzi F, Urbani C, Mariotti S, Pigliaru F, Satta C, Pani F, Materazzi G, Miccoli P, Grantalio L, Marocchi C, Cetani F. Mutational and large deletion study of genes implicated in hereditary forms of primary hyperparathyroidism and correlation with clinical features. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186485. doi: 10.1371/journal.pone.0186485.
- Falchetti A, Brandi ML. Multiple endocrine neoplasia type I variants and phenocopies: more than a nosological issue? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1518–20. doi: 10.1210/jc.2009-0494.
- Ono Y, Oda N, Ishihara S, Shimomura A, Hayakawa N, Suzuki A, Horiguchi A, Senda T, Miyakawa S, Itoh M. Insulinoma cell calcium-sensing receptor influences insulin secretion in a case with concurrent familial hypocalciuric hypercalcemia and malignant metastatic insulinoma. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(1):81–6. doi: 10.1530/EJE-08-0069.
- Zhou W, Gong L, Li X, Wan Y, Wang X, Li H, Jiang B. Screening key candidate genes and pathways involved in insulinoma by microarray analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(22):e10826. doi: 10.1097/MD.00000000000010826.
- Afzal M, Kathuria P. Familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH). *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459190/>.
- 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.
- Vezzosi D, Bennet A, Maiza JC, Buffet A, Grunenwald S, Fauvel J, Courbon F, Ota P, Carrere N, Caron Ph. Diagnosis and treatment of insulinomas in the adults. In: Fulya A, editor. *Basic and Clinical Endocrinology Up-to-Date*. InTech; 2011. P. 135–76. doi: 10.5772/17452.
- Jonkers YMH. Molecular alterations during insulinoma tumorigenesis. *Maastricht: Universiteit Maastricht*; 2007. 128 p.
- Gillam MP, Nimbalkar D, Sun L, Christov K, Ray D, Kalds P, Liu X, Kiyokawa H. MEN1 tumorigenesis in the pituitary and pancreatic islet requires Cdk4 but not Cdk2. *Oncogene*. 2015;34(7):932–8. doi: 10.1038/ncr.2014.3.
- Wang H, Bender A, Wang P, Karakose E, Inabnet WB, Libutti SK, Arnold A, Lambertini L, Stang M, Chen H, Kasai Y, Mahajan M, Kinoshita Y, Fernandez-Ranvier G, Becker TC, Takane KK, Walker LA, Saul S, Chen R, Scott DK, Ferrer J, Antipin Y, Donovan M, Uzielov AV, Reva B, Schadt EE, Losic B, Argmann C, Stewart AF. Insights into beta cell regeneration for diabetes via integration of molecular landscapes in human insulinomas. *Nat Commun*. 2017;8(1):767. doi: 10.1038/s41467-017-00992-9.
- Lubomierski N, Kersting M, Bert T, Muench K, Wulbrand U, Schuermann M, Bartsch D, Simon B. Tumor suppressor genes in the 9p21 gene cluster are selective targets of inactivation in neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Cancer Res*. 2001;61(15):5905–10.
- Bartsch DK, Kersting M, Wild A, Ramaswamy A, Gerdes B, Schuermann M, Simon B, Rothmund M. Low frequency of p16(INK4a) alterations in insulinomas. *Digestion*. 2000;62(2–3):171–7. doi: 10.1159/000007810.
- Irshad K, Jyotsna VP, Agarwal S, Chosdol K, Pal S, Deepak RK. T372R mutation status in Yin Yang 1 gene in insulinoma patients. *Horm Metab Res*. 2017;49(6):452–6. doi: 10.1055/s-0043-107244.
- Cao Y, Gao Z, Li L, Jiang X, Shan A, Cai J, Peng Y, Li Y, Jiang X, Huang X, Wang J, Wei Q, Qin G, Zhao J, Jin X, Liu L, Li Y, Wang W, Wang J, Ning G. Whole exome sequencing of insulinoma reveals recurrent T372R mutations in YY1. *Nat Commun*. 2013;4:2810. doi: 10.1038/ncomms3810.
- Cromer MK, Choi M, Nelson-Williams C, Fonseca AL, Kunstman JW, Korah RM, Overton JD, Mane S, Kenney B, Malchoff CD, Stalberg P, Ak-



- erström G, Westin G, Hellman P, Carling T, Björklund P, Lifton RP. Neomorphic effects of recurrent somatic mutations in Yin Yang 1 in insulin-producing adenomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(13):4062–7. doi: 10.1073/pnas.1503696112.
30. Lichtenauer UD, Di Dalmazi G, Slater EP, Wieland T, Kuebart A, Schmittfull A, Schwarzmayr T, Diener S, Wiese D, Thasler WE, Reincke M, Meitinger T, Schott M, Fassnacht M, Bartsch DK, Strom TM, Beuschlein F. Frequency and clinical correlates of somatic Ying Yang 1 mutations in sporadic insulinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):E776–82. doi: 10.1210/jc.2015-1100.
31. Baudin E, Caron P, Lombard-Bohas C, Tabarin A, Mitry E, Reznick Y, Taieb D, Pattou F, Goudet P, Vezzosi D, Scoazec JY, Cadiot G, Borson-Chazot F, Do Cao C; Société française d'endocrinologie; Groupe d'étude des tumeurs endocrines. Malignant insulinoma: recommendations for characterisation and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(5–6):523–33. doi: 10.1016/j.ando.2013.07.001.
32. Karpathakis A, Dibra H, Thirlwell C. Neuroendocrine tumours: cracking the epigenetic code. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20(3):R65–82. doi: 10.1530/ERC-12-0338.
33. Dejeux E, Olaso R, Dousset B, Audebourg A, Gut IG, Terris B, Tost J. Hypermethylation of the IGF2 differentially methylated region 2 is a specific event in insulinomas leading to loss-of-imprinting and overexpression. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(3):939–52. doi: 10.1677/ERC-08-0331.
34. Duerr EM, Chung DC. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(1):1–14. doi: 10.1016/j.beem.2006.12.001.
35. Hrascan R, Pecina-Slaus N, Martić TN, Colić JF, Gall-Troselj K, Pavelić K, Karapandza N. Analysis of selected genes in neuroendocrine tumours: insulinomas and pheochromocytomas. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(8):1015–22. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01755.x.
36. Johannessen LE, Panagopoulos I, Haugvik SP, Gladhaug IP, Heim S, Micci F. Upregulation of INS-IGF2 read-through expression and identification of a novel INS-IGF2 splice variant in insulinomas. *Oncol Rep*. 2016;36(5):2653–62. doi: 10.3892/or.2016.5132.

Genetic predictors of insulin-producing pancreatic tumor

M.Yu. Yukina¹ • N.F. Nuralieva¹ • E.A. Troshina¹

Insulinoma is the most common functioning tumor of the pancreas. Approximately 5% of its cases are associated with the multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (MEN1), caused by mutation in the *MEN1* gene. MEN1 can be manifested by pituitary and parathyroid adenomas, pancreatic neuroendocrine tumors, tumors of the thyroid gland, adrenals, intestine, carcinoids of lungs and other organs. However, in 5–10% of the patients with clinical manifestation of this syndrome, *MEN1* mutations cannot be identified. Moreover, the disease can be caused by various abnormalities (mutations, polymorphisms, etc.) in other genes. More than 30 genes, associated with insulin-producing pancreatic tumors, have been described in the literature. With a known germinal mutation, the prognosis and management of patients with insulinoma can be determined by the hereditary

disease with which the tumor is associated. The article emphasizes the need to search for new genetic markers that predispose to the development of insulinoma. The necessity of extended genetic testing of patients with insulinomas is discussed, primarily of young patients with multifocal lesions, family history and associated disorders.

Key words: insulinoma, germinal mutation, sporadic mutation, genetic screening

For citation: Yukina MYu, Nuralieva NF, Troshina EA. Genetic predictors of insulin-producing pancreatic tumor. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(2):149–55. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-019.

Received 3 April 2019; accepted 6 April 2019; published 10 April 2019

Marina Yu. Yukina – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology¹
✉ 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 668 20 73.
E-mail: kuronova@yandex.ru

Nurana F. Nuralieva – Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology¹

Ekaterina A. Troshina – MD, PhD, Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Therapeutic Endocrinology¹

Funding

The review has been performed within the State project “Hereditary tumor syndromes and multiple endocrine neoplasias: personalization of their diagnosis and treatment, risk prediction, and identification of nuclear families” for 2018–2020.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

¹ National Medical Research Center of Endocrinology; 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation



Обзор

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа: предикторы и варианты терапии

Ермолаева А.С.¹ • Бякина О.А.¹ • Сыч Ю.П.¹ • Копылов Ф.Ю.¹ • Фадеев В.В.¹

Ермолаева Александра Сергеевна – аспирант кафедры эндокринологии № 1 лечебного факультета¹

✉ 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (916) 869 73 87.
E-mail: a.s.arkhipova@inbox.ru

Бякина Ольга Алексеевна – аспирант кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета¹

Сыч Юлия Петровна – канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии № 1 лечебного факультета¹

Копылов Филипп Юрьевич – д-р мед. наук, профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии лечебного факультета¹

Фадеев Валентин Викторович – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой эндокринологии № 1 лечебного факультета¹

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа остается значимой проблемой современной эндокринологии и кардиологии. Фармакологическая уникальность и многогранность амиодарона объясняют высокую частоту его назначения и лидирующую позицию среди антиаритмических препаратов. В свою очередь, цитотоксичность и сверхфизиологическое содержание йода повышают риск возникновения лекарственного деструктивного тиреоидита. Развитие тиреотоксикоза приводит к рецидивам нарушений ритма сердца, нарастанию дисфункции левого желудочка и проявлений хронической сердечной недостаточности. Точная идентификация типа тиреотоксикоза определяет дальнейшую тактику ведения пациента. Среди возможных вариантов терапии препаратами первой линии признаны глюкокортикоиды. Быстрая коррекция тиреотоксикоза имеет решающее значение, особенно у пожилых

пациентов с тяжелой кардиальной патологией. Интерес для практической медицины представляет поиск специфических предикторов (глубокое понимание механизмов патогенеза) и новых возможностей терапии амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2-го типа.

Ключевые слова: амиодарон, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа, предикторы, глюкокортикоиды

Для цитирования: Ермолаева АС, Бякина ОА, Сыч ЮП, Копылов ФЮ, Фадеев ВВ. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа: предикторы и варианты терапии. Альманах клинической медицины. 2019;47(2):156–65. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-018.

Поступила 10.02.2019; принята к публикации 27.03.2019; опубликована 04.04.2019

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

Амиодарон (Ам) – высокоэффективный и широко применяемый антиаритмический препарат с доказанным влиянием на отдаленный прогноз, что подтверждает большое количество исследований (ARCH, AVID, CAMIAT, CASCADE, CHF-STAT, CIDS, EMIAT, EPAMSA, GEMICA, GESICA,

MADIT, MUSTT, PIAF, PITAGORA, SCD-HeFT, SPPAF и др.), результаты которых неоднократно подвергались метаанализу [1–4]. Официально препарат относится к III классу антиаритмических препаратов (блокирование калиевых каналов), однако ему присущи свойства всех четырех классов (блокирование натриевых каналов,



неконкурентное β -адреноблокирующее действие, подавление медленных кальциевых каналов и α -блокирующий эффект). К области клинического применения Ам относится первичная профилактика желудочковых нарушений ритма и внезапной смерти (фатальные желудочковые тахикардии, первичная фибрилляция желудочков, трансформация пароксизма желудочковой тахикардии в фибрилляцию желудочков), а также удержание синусового ритма у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий, у больных с частой желудочковой экстрасистолей, перенесших инфаркт миокарда, кардиохирургические вмешательства, дисфункцией левого желудочка, кардиомиопатией, хронической сердечной недостаточностью [5].

Дисфункция щитовидной железы (ЩЖ) – частое экстракардиальное побочное действие Ам. Проблема амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза (АМИТ) представляет большую клиническую значимость, поскольку он усугубляет течение сердечно-сосудистого заболевания [6]. Выделяют два основных варианта АМИТ. Первый тип (АМИТ1) – йод-индуцированный гипертиреоз, обусловленный чрезмерным бесконтрольным синтезом гормонов автономно функционирующей ЩЖ в ответ на йодную нагрузку. Второго типа (АМИТ2) – медикаментозный деструктивный тиреоидит. Смешанный вариант диагностируется исходя из тяжести тиреотоксикоза, отсутствия эффекта от проводимой терапии или ретроспективно, в ходе исследования послеоперационного материала ткани ЩЖ [7].

Целью настоящего обзора был анализ современной литературы, посвященной вопросам выявления факторов риска развития АМИТ2, эффективности существующих методов лечения и поиску новых направлений в терапии этого заболевания.

Методика подбора источников литературы для включения в обзор. Проведен поиск научных публикаций (январь 2019 г.) в базах данных PubMed и eLIBRARY по ключевым словам: amiodarone, amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2, selenoproteins; поисковым запросам: amiodarone and thyroid; oxidative stress and amiodarone; endoplasmic reticulum stress and amiodarone; pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2; treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2; management of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2; glucocorticoids and amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2; используя фильтр: дата

публикации 2008–2018 гг. Предпочтение отдавалось оригинальным исследовательским и ключевым обзорным статьям, посвященным изучению основных аспектов АМИТ2.

Эпидемиология

Распространенность амиодарон-индуцированной дисфункции ЩЖ зависит от географического региона, выраженности дефицита йода в популяции, особенностей выборки пациентов (возраст и пол обследованных, наличие заболеваний ЩЖ) [8]. В среднем этот показатель равен 14–20% [9]. Частота возникновения АМИТ варьирует от 0,6 до 21% [10]. Этот преобладающий вариант дисфункции ЩЖ развивается в регионах с достаточным обеспечением йода. Распространенность в США составляет 3%, в Японии – 5,8% [11]. В Италии за 25-летний период (1980–2006) доля случаев АМИТ2 увеличилась с 2,5 до 12,5%, что, предположительно, связано с более тщательным обследованием и отбором пациентов для назначения препарата [12]. В России частота развития АМИТ составляет 5,8–15,8%, АМИТ2 – не известна [13, 14].

Патогенез

Фармакокинетика. Амиодарон – йодированное жирорастворимое производное бензофурана. Содержание йода в препарате значительно превышает суточную потребность человека. Так, прием 200 мг Ам соответствует 50 суточным дозам йода, а проведение этапа насыщения включает введение 900–1200 мг препарата в сутки, что составляет практически годовую норму йода (примерно 300 суточных доз) [13]. Амиодарон характеризуется широким диапазоном биодоступности (22–86%) и длительным периодом полувыведения – от 30 до 150 дней, метаболизируется в печени с образованием дезэтиламиодарона. Обладая высокой липофильностью и большим объемом распределения (66 л/кг массы тела), Ам в значительных количествах накапливается во внутренних органах и тканях [15], что приводит к огромной нагрузке йодом в течение длительного периода времени и специфически влияет на функцию ЩЖ [16].

Влияние Ам на синтез и метаболизм тиреоидных гормонов. Щитовидная железа адаптируется к перегрузке йодом развитием эффекта Вольфа – Чайкова, происходит подавление органификации йода, снижение продукции и метаболизма тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3), повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) [17]. Подавляя активность 5'дейодиназы 2-го типа в гипофизе,



Ам снижает продукцию внутриклеточного T_3 и связывание его с родственным рецептором в гипофизе [18]. В дальнейшем «ускользание» от феномена Вольфа – Чайкова приводит к восстановлению уровней ТТГ и T_4 [19]. Подавляя активность 5'-дейодиназы 1-го типа в печени и других периферических тканях, Ам снижает конверсию T_4 в свободный T_3 и реверсивного T_3 в 3,3'-дйодтиронин [18, 20].

Амиодарон и дезэтиламиодарон блокируют связывание T_3 с внутриклеточными ядерными рецепторами и снижают экспрессию генов, чувствительных к тиреоидным гормонам [21]. Например, дезэтиламиодарон выступает в роли конкурентного ингибитора $\alpha 1$ - T_3 -рецептора и неконкурентного ингибитора $\beta 1$ - T_3 -рецептора. При низкой концентрации он агонист T_3 , при высокой – антагонист [15].

Цитотоксичность. Как правило, АмИТ2 развивается на фоне интактной ЩЖ. Заболевание представляет собой деструктивный тиреоидит, возникающий вследствие прямого цитотоксического действия самого Ам и большого количества йода, входящего в его состав [22]. Посредством повышения внутриклеточной концентрации кальция, нарушения конформации (мисфолдинг) тиреоглобулина и активации UPR-ответа (система антистрессовой регуляции синтеза белка) Ам индуцирует стресс эндоплазматического ретикулума, приводя к апоптозу тиреоцитов [23].

Нарушение йодного транспорта. Ам дозозависимо ингибирует стимулированный ТТГ апикальный отток йода без снижения экспрессии натрий-йодного симпортера и соответствующего подавления внутриклеточного содержания йода [24]. Объяснением может служить различие липидного состава базолатеральной и апикальной плазматических мембран. Благодаря своим амфифильным свойствам Ам встраивается в фосфолипидный бислой, изменяя подвижность и функцию компонентов мембраны. Связывание с интрализосомальными фосфолипидами обуславливает их резистентность к действию лизосомальных фосфолипаз. Таким образом формируются стойкие внутриклеточные депо с очень медленным высвобождением препарата [17]. Кроме того, Ам повреждает мембранные белки-транспортёры: хлористо-йодный транспортер (пендрин), переносчик йодистого натрия и апикальный йодидный транспортер [25].

Оксидативный стресс – важный механизм в развитии йод-индуцированного некроза тиреоидной ткани. Перекись водорода (H_2O_2) – ключевой элемент в биосинтезе гормонов ЩЖ.

Каталитическое ядро системы генерации H_2O_2 составляют ферменты оксидазы: DUOX1, DUOX2 и их факторы созревания: DUOXA1, DUOXA2 [26]. Они отвечают за производство адекватных концентраций активных форм кислорода для регулярного, непрерывного, соразмерного биосинтеза гормонов ЩЖ [27]. Высокая концентрация H_2O_2 вызывает апоптоз, критическая – некроз тиреоцитов. Основная защита от образующегося H_2O_2 – пространственное отделение комплекса йодирования «тиреопероксидаза – DUOX», расположенного на апикальной мембране в просвете фолликула, от внутренней части клетки. Антиоксидантная система тиреоцита – каталаза, супероксиддисмутаза, селенопротеины (глутатионпероксидазы GPx1, GPx3, GPx4 и тиоредоксинредуктаза – пероксиредоксин (PRDX)) – дополнительно оберегает клетку в случае внутрицитоплазматической «утечки» H_2O_2 . Избыток йода приводит к недостаточному гликозилированию ферментов оксидаз, активированию комплекса «тиреопероксидаза – DUOX» в цитоплазме и избыточному образованию H_2O_2 [28]. Снижение активности антиоксидантной системы усиливает оксидативный стресс, вызывая апоптоз/некроз тиреоцитов [29].

Предикторы

В настоящее время специфические предикторы развития АмИТ2 не известны [30].

Длительность терапии и кумулятивная (ежедневная) доза Ам. Данные о влиянии дозы Ам и длительности терапии на риск возникновения тиреотоксикоза противоречивы [9, 17, 31]. Средняя продолжительность лечения Ам до наступления АмИТ2 – около 21–47 месяцев. У пациентов с врожденным пороком сердца значимым независимым предиктором развития АмИТ2 считается доза Ам ≥ 150 мг/сут [32]. Дисфункция ЩЖ может развиваться как на фоне приема Ам, так и после его отмены. Определение функционального состояния ЩЖ целесообразно проводить до назначения препарата, каждые 6 месяцев во время лечения и после его отмены [33]. По мнению ряда авторов, период оценки функции ЩЖ после отмены Ам должен составлять 24 месяца [34].

Пол. Для АмИТ2 характерно преобладание мужчин, соотношение мужчин и женщин 3:1. Вероятно, это обусловлено превалированием мужчин среди пациентов, получающих терапию Ам [35].

Возраст. По результатам проспективного исследования, включавшего 303 пациента, получавших терапию Ам, единственным предиктором



развития АмИТ был возраст менее 62 лет (медиана наблюдения – 3,3 года) [30]. Согласно данным ретроспективного исследования 225 пациентов, возраст менее 63,5 года оказался единственной детерминантой АмИТ [11].

Индекс массы тела ниже 21 кг/м² сопряжен с большей вероятностью развития АмИТ2. Объяснением служит преимущественное накопление Ам в жировой ткани и его концентрационно-зависимая цитотоксичность, а также клиническая практика введения фиксированной, а не скорректированной по весу дозы Ам. Липофильные свойства Ам обуславливают низкий уровень его концентрации в ткани ЩЖ у людей с избыточным весом и высокий – у людей с меньшим депо жировой ткани [34]. У пациентов с врожденным пороком сердца разработан индекс прогнозирования риска АмИТ. При расчете учитывается возраст начала терапии Ам, индекс массы тела и наличие или отсутствие цианоза. Значимость индекса не была подтверждена в других популяциях пациентов [36].

Биохимические маркеры. Повышение соотношения дезэтиламиодарон/амиодарон может использоваться в качестве прогностического фактора развития АмИТ2 [37]. Уровень интерлейкина-6 в сыворотке крови заметно выше у пациентов с АмИТ2 по сравнению с таковым при АмИТ1. Однако повышение его уровня у пациентов с тяжелой экстратиреоидной патологией ограничивает специфичность определения маркера [31].

Дилатационная кардиомиопатия и саркоидоз сердца представляют собой независимые предикторы развития АмИТ [8]. У пациентов с хроническим обструктивным бронхитом, хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса (NYHA) отмечается большая частота развития амиодарон-индуцированной дисфункции ЩЖ [38]. На фоне табакокурения возрастает цитотоксическое действие Ам, что связано с повышением активности ферментов, участвующих в метаболизме препарата [39].

Клиническая картина

Часто развитие АмИТ2 неожиданное и бурное, в раннем периоде или через несколько лет от начала терапии Ам. Наибольшую опасность заболевание представляет у пожилых пациентов с нарушенной функцией левого желудочка, поскольку усугубляет проявления имеющейся кардиальной патологии и может приводить к летальному исходу [40]. Благодаря антиадренергической активности Ам и его блокирующему влиянию

на конверсию T₄ в T₃, классические симптомы тиреотоксикоза – потливость, тремор рук, потеря веса – могут быть выражены незначительно или отсутствовать. В клинической картине, как правило, доминируют сердечно-сосудистые расстройства: ухудшение течения предшествующих аритмий, учащение приступов стенокардии, появление или усиление признаков хронической сердечной недостаточности [41]. Не всегда выражена корреляция между уровнями циркулирующих тиреоидных гормонов и клинической тяжестью тиреотоксикоза, что, по-видимому, связано с взаимодействием Ам и его активного метаболита дезэтиламиодарона с рецепторами T₃ [7].

Диагностика

Для АмИТ2 характерно повышение сывороточных уровней свободных фракций T₄ и T₃, снижение уровня ТТГ, отсутствие антител к рецептору ТТГ [22]. Повышенный титр антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину не исключает диагноза. У данной группы пациентов более высокий риск развития гипотиреоза после разрешения тиреотоксикоза [42]. Сонография ЩЖ с доплеровским исследованием кровотока позволяет быстро оценить объем ЩЖ, наличие узловых образований и васкуляризацию [43].

Отличительные признаки амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1-го и 2-го типа (Привод. по [6], в модификации авторов)

Признак	1-й тип	2-й тип
Дефицит йода в регионе	Да	Нет
Предшествующая патология щитовидной железы	Да	Обычно нет
Патогенез тиреотоксикоза	Увеличение синтеза тиреоидных гормонов	Деструктивный тиреоидит
Длительность приема амиодарона	Медиана – 3 месяца	Медиана – 30 месяцев
Антитела к рецептору тиреотропного гормона	Определяются	Нет
Антитела к тиреопероксидазе	Определяются	Обычно нет
Захват ¹³¹ I	Низкий / средний / высокий	Низкий или отсутствует
Доплеровская сонография	Выраженная васкуляризация	Отсутствие васкуляризации
Препараты первой линии	Тиреостатики	Глюкокортикоиды
Последующая терапия	Всегда да	Нет
Спонтанная ремиссия	Нет	Да



Для дифференциальной диагностики АМИТ1 и АМИТ2 используется сцинтиграфия ЩЖ. В России в основном применяется сцинтиграфия с пертехнетатом $^{99m}\text{TcO}_4$, который конкурирует с йодом при прохождении через натрий-йодистый симпортер на поверхности тиреоцита. Сканирование с ^{99m}Tc -sestaMIBI по диагностической ценности превосходит цветное доплеровское картирование и сканирование с $^{99m}\text{TcO}_4$ [44, 45]. Отличительные признаки АМИТ1 и АМИТ2 приведены в таблице [6]. Определение уровня интерлейкина-6 не информативно [31].

Лечение

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа – самолимитирующийся, саморазрешающийся процесс. При развитии заболевания необходимо принять решение о дальнейшем приеме Ам. Отсутствие симптоматики тиреотоксикоза или угрожающей жизни аритмии позволяет отменить препарат и продолжить наблюдение за функциональным состоянием ЩЖ [46]. В тех случаях когда препарат назначается для первичной или вторичной профилактики фатальных желудочковых нарушений ритма сердца или когда отмена его невозможна по иным причинам (любые формы аритмий, протекающих с тяжелой клинической симптоматикой, которые не удается устранить другими антиаритмическими препаратами), компенсацию тиреотоксикоза проводят на фоне продолжения приема Ам. Вопрос об отмене/продолжении лечения препаратом должен решаться индивидуально для каждого пациента двумя специалистами совместно: кардиологом и эндокринологом [18]. Продолжение приема Ам не меняет основного подхода к тактике ведения пациента. Прекращение приема препарата не приводит к быстрому достижению эутиреоза. Из-за длительного периода полувыведения Ам тиреотоксикоз может сохраняться до 8 месяцев. В 20% случаев при легком течении АМИТ2 и отмене Ам происходит самостоятельное восстановление функции ЩЖ [18, 36]. Иногда самопроизвольное затихание процесса происходит на фоне продолжения терапии Ам [31].

Глюкокортикоиды. Пероральные глюкокортикоиды – препараты первой линии для лечения пациентов с умеренным и тяжелым течением АМИТ2 [6]. Решение о лечении мягких и субклинических форм должно учитывать выраженность проявлений имеющейся сердечно-сосудистой патологии и приниматься при тесном взаимодействии с кардиологом [47]. Глюкокортикоиды

характеризуются мембраностабилизирующим и выраженным противовоспалительным действием, подавляют цитотоксические и цитолитические реакции. Кроме того, они снижают конверсию T_4 в T_3 путем ингибирования активности 5'дейодиназы 1-го типа [46]. Деструктивные формы тиреотоксикоза не требуют лечения тионамидами, так как не сопровождаются увеличением синтеза гормонов ЩЖ [48].

Рекомендуемая эффективная стартовая доза преднизолона составляет 0,5–0,7 мг/кг массы тела (или эквивалентная доза других пероральных глюкокортикоидов), снижается до полной отмены при достижении клинического и/или биохимического эутиреоза. Длительность лечения в среднем составляет 3 месяца. Состояние пациентов нередко улучшается уже в течение первой недели после начала терапии [22, 49]. Профилактика остеопороза проводится у пациентов из группы риска или при длительности приема глюкокортикоидов более 3 месяцев [31]. Примерно в 16% случаев АМИТ2 для достижения эутиреоза требуется более продолжительное время – до 6–8 месяцев [35]. Быстрая коррекция тиреотоксикоза имеет решающее значение у пациентов с тяжелой кардиальной патологией. Факторы, позволяющие спрогнозировать эффективность и длительность терапии глюкокортикоидами, могут иметь решающее значение для выбора оптимальной тактики ведения пациента. Ответ на терапию зависит от объема ЩЖ и тяжести тиреотоксикоза, базовый уровень свободного T_4 более 50 пг/мл и объем ЩЖ более 12 мл значительно увеличивают время достижения эутиреоза [50].

На данный момент преднизолон остается наиболее эффективным препаратом для лечения АМИТ2. Вместе с тем существует сомнение: действительно ли он сокращает время наступления эутиреоза или происходит самостоятельное восстановление функции ЩЖ в естественном процессе АМИТ2. Так, в неконтролируемом ретроспективном исследовании не выявлено различий по времени нормализации уровней свободного T_4 и ТТГ у пациентов в зависимости от того, получали они терапию преднизолоном или нет [51].

Возникновение рецидива АМИТ2 при продолжении терапии Ам может потребовать повторного назначения преднизолона. По данным F. Bogazzi и соавт. [22], распространенность рецидивов АМИТ2 составила 8,3% при двухлетнем периоде наблюдения; K. Sato и соавт. [52] – 6% через 5–8 лет после первого эпизода. Это были легкие формы тиреотоксикоза, быстро реагирующие на терапию глюкокортикоидами. Частота



возникновения транзиторного гипотиреоза в этих исследованиях составила 17–40%, манифестного – 10%.

Перхлорат калия – следующий по эффективности препарат для лечения АМИТ2. Он блокирует поступление йодидов в тиреоцит, в исследованиях *in vitro* ингибирует цитотоксическое действие Ам, хотя и в меньшей степени, чем глюкокортикоиды [53]. В проспективном рандомизированном исследовании эффективность перхлората калия составила 71%. Препарат назначался перорально в дозе 500 мг дважды в день. Использование низких доз (≤ 1000 мг/сут) и небольшая продолжительность приема (≤ 6 месяцев) позволяют избежать развития побочных эффектов, таких как нефротоксичность и супрессия кроветворения [49]. К сожалению, препарат не доступен в России.

Йопаноевая кислота – йодсодержащее контрастное вещество, используемое при холецистографии [54]. Она конкурентно ингибирует все три дейодиназы, блокирует периферическую конверсию T_4 в активный T_3 , при этом концентрация последнего снижается на 70% через 48 часов после ее приема. Препарат применяют перорально в дозе 500 мг 2 раза в день. При АМИТ2 его эффективность несколько ниже, чем при АМИТ1 [55]. В проспективном рандомизированном исследовании F. Bogazzi и соавт. [56] изучена сравнительная эффективность йопаноевой кислоты и преднизолона при АМИТ2. Нормализация уровня свободного T_3 происходила в одинаковые сроки в обеих группах. В связи с тем что йопаноевая кислота не обладает противовоспалительным эффектом, частота рецидивов тиреотоксикоза на фоне ее приема была выше. Таким образом, данный препарат возможно использовать при предоперационной подготовке пациентов с тяжелым АМИТ2 к тиреоидэктомии [55]. В России препарат не используется.

Вещества с шапероноподобной активностью представляют интерес для лечения АМИТ2. В исследовании *in vitro* фенил-масляная кислота (PBA) и тауроурсодезоксихолевая кислота (TUDCA) продемонстрировали высокую эффективность в восстановлении гомеостаза эндоплазматического ретикулума, предотвращая апоптоз тиреоцитов [23].

Витамин С и N-ацетилцистеин в исследованиях на клеточных культуральных средах ингибируют цитотоксическое действие Ам [57].

В исследовании *in vivo* добавление выдержки зеленого чая (GTE) привело к эндогенной активации стромальных мезенхимальных клеток

и регрессии амиодарон-индуцированных морфологических, морфометрических и серологических изменений [58].

Плазмаферез позволяет быстро достичь состояния клинического и биохимического эутиреоза. Часто используется в рамках предоперационной подготовки к тиреоидэктомии в случаях тяжелого течения АМИТ2 и резистентности к терапии глюкокортикоидами [59]. Метод способствует удалению свободных и связанных с белком тиреоидных гормонов, йода, воспалительных цитокинов и Ам. Решение о сроках проведения плазмафереза принимается индивидуально для каждого пациента, учитывая клиническую картину и скорость ухудшения состояния. Небольшая вариация терапевтических возможностей у пациентов с тиреотоксическим кризом и нестабильным состоянием сердечно-сосудистой системы требует безотлагательного проведения плазмафереза с последующей тиреоидэктомией [60]. Количество необходимых сеансов в среднем составляет от 1 до 6. Осложнения метода включают цитрат-индуцированную гипокальциемию, нарушение свертываемости крови, электролитный дисбаланс, гипотензию и возможность инфицирования [61].

Радиойодтерапия ранее считалась малоэффективной из-за низкого захвата ^{131}I при АМИТ2 [62]. По мнению ряда авторов, она может быть методом выбора, особенно в отсутствие возможности проведения тиреоидэктомии. В 2014 г. A. Czarnywojtek и соавт. [63] опубликовали результаты исследования сравнительной эффективности терапии радиоактивным йодом в разных группах пациентов с АМИТ2: у 57 человек с высоконормальным захватом ^{131}I , получавших терапию Ам в анамнезе (отмена за 6–24 месяца), и у 49 человек с низким уровнем захвата ^{131}I , продолжающих прием Ам. Период наблюдения составил 2 года. В комбинации с тиреостатиками и/или глюкокортикоидами (30 мг/сут) использовалась аблативная доза ^{131}I 800 МБк (22 мКи). Отмечалась хорошая переносимость радиойодтерапии и отсутствие побочных эффектов. Повторное введение ^{131}I потребовалось в первой группе у 11,8% пациентов через 6 месяцев, у 17,6% через 12 и у 11,8% через 18 месяцев; во второй группе у 11,8% пациентов через 2 месяца, у 17,6% через 6 и у 11,8% через 8 месяцев в связи с сохранением тиреотоксикоза или развитием рецидива. К концу периода наблюдения у 86% пациентов достигнут гипотиреоз/эутиреоз, у 14% сохранялся тиреотоксикоз [63].

В публикации 2016 г. этого же коллектива авторов [64] отражена эффективность превентивной радиойодтерапии в предупреждении



развития рецидива тиреотоксикоза у 78 пациентов с АМИТ в анамнезе, продолжающих прием Ам. Аблативная доза ^{131}I составила 740 МБк (20 мКи). Через год наблюдения гипотиреоз достигнут у 53,8% пациентов, у 7,7% потребовалось повторное введение радиойода в связи с возникновением рецидива АМИТ. У 118 пациентов с впервые развившимся тиреотоксикозом (терапия Ам в анамнезе) и низким захватом ^{131}I проводилась радиойодтерапия в комбинации с тиреостатическими препаратами и глюкокортикоидами. Через год гипотиреоз достигнут у 11,4%, у 34,1% потребовалось повторное введение ^{131}I . В группе из 79 пациентов с АМИТ, продолжающих прием Ам, у 11,4% развился гипотиреоз, у 34,1% сохранялся тиреотоксикоз. Авторы рекомендуют радиойодтерапию как радикальный метод лечения АМИТ у пациентов с тяжелой кардиальной патологией, которым необходимо продолжение приема Ам по жизненным показаниям [64].

Тиреоидэктомия. В случаях тяжелого, торпидного течения АМИТ, при рефрактерности к консервативной терапии, резком нарастании дисфункции левого желудочка рекомендуется проведение радикального лечения – тотальной тиреоидэктомии. Существуют данные о возможном безопасном проведении тиреоидэктомии у пациентов с АМИТ со среднетяжелой/тяжелой дисфункцией левого желудочка (фракция выброса < 45%) с использованием общего обезболивания и современного анестезиологического пособия. Оптимальная предоперационная подготовка включает использование тиреостатических препаратов, глюкокортикоидов, β -блокаторов, перхлората калия и плазмафереза. Хирургическое вмешательство позволяет быстро устранить тиреотоксикоз. Такой подход считается безопасным для пациентов с тяжелыми нарушениями ритма сердца, которым невозможна отмена Ам, а быстрое восстановление эутиреоза консервативными методами недостижимо [65, 66].

Заключение

Уже более полувека Ам остается «препаратом № 1» в аритмологической практике. Проблема АМИТ2

не теряет своей актуальности. Ранжирование факторов риска и выявление пациентов из группы высокого риска по развитию АМИТ2 имеют важное клиническое значение, так как позволяют более взвешенно и обдуманно подходить к вопросу назначения препарата.

В России выбор терапевтических возможностей ограничен: перхлорат калия и йопановая кислота как препараты второй линии не доступны. Радиойодтерапия характеризуется отсроченным ответом, а тиреоидэктомия является вынужденной мерой у пациентов с торпидным течением заболевания и выраженной кардиальной патологией. Таким образом, АМИТ2 представляет сложную задачу для клиницистов, особенно в случаях отсроченного ответа, резистентности к терапии глюкокортикоидами. Определение факторов, позволяющих спрогнозировать эффективность и длительность терапии глюкокортикоидами, будет способствовать выбору оптимальной и безопасной тактики ведения пациента.

В публикациях отсутствует информация о конкретных схемах терапии, отражающих дозы глюкокортикоидов, продолжительность и безопасность приема, о прогностических факторах эффективности лечения, неоднозначны данные об отдаленном прогнозе. Результаты ограничены небольшой выборкой пациентов, неполным пониманием сложного патогенеза заболевания, отсутствием достаточного количества проспективных исследований.

На наш взгляд, большой интерес в выявлении специфических факторов риска развития АМИТ2 представляет изучение ассоциации полиморфизма генов, ответственных за транспорт, выведение и метаболизм Ам. Дальнейшие исследования веществ с шапероноподобной активностью и антиоксидантными свойствами могут дать импульс к развитию новых вариантов терапии АМИТ2. Проведение проспективных рандомизированных контролируемых исследований позволит определить предикторы эффективности и длительности терапии и разработать оптимальную схему лечения АМИТ2. ©

Участие авторов

А.С. Ермолаева – поиск и анализ литературы, обработка материала, написание текста; О.А. Бякина – обработка материала и написание текста; Ю.П. Сыч – анализ полученных данных и написание текста; Ф.Ю. Копылов – анализ полученных данных и написание текста; В.В. Фадеев – редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Дополнительная информация

Финансирование

Поисково-аналитическая работа и подготовка публикации осуществлены без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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



Литература / References

1. Claro JC, Candia R, Rada G, Baraona F, Larrondo F, Letelier LM. Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD008093. doi: 10.1002/14651858.CD008093.pub2.
2. Laina A, Karlis G, Liakos A, Georgiopoulos G, Oikonomou D, Kouskouni E, Chalkias A, Xanthos T. Amiodarone and cardiac arrest: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;221:780–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.138.
3. Ortiz M, Martín A, Arribas F, Coll-Vinent B, Del Arco C, Peinado R, Almendral J; PROCAMIO Study Investigators. Randomized comparison of intravenous procainamide vs. intravenous amiodarone for the acute treatment of tolerated wide QRS tachycardia: the PROCAMIO study. *Eur Heart J*. 2017;38(17):1329–35. doi: 10.1093/eurheartj/ehw230.
4. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, Gillis AM, Granger CB, Hammill SC, Hlatky MA, Joglar JA, Kay GN, Matlock DD, Myerburg RJ, Page RL. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(14):e91–220. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.054.
5. Сулимов ВА, Гиляров МЮ. Амiodарон: особенности клинического применения. *Русский медицинский журнал*. 2008;16(6): 375–81. [Sulimov VA, Gilyarov MYu. Amiodarone: features of clinical application. *Russian Medical Journal*. 2008;16(6):375–81. Russian.]
6. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hurbalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2018;7(2):55–66. doi: 10.1159/000486957.
7. Brooks MJ, Pattison DA, Teo EP, Price S, Gurvitch R. Amiodarone-induced destructive thyroiditis associated with coronary artery vasospasm and recurrent ventricular fibrillation. *Eur Thyroid J*. 2013;2(1):65–7. doi: 10.1159/000345528.
8. Kinoshita S, Hayashi T, Wada K, Yamato M, Kuwahara T, Anzai T, Fujimoto M, Hosomi K, Takada M. Risk factors for amiodarone-induced thyroid dysfunction in Japan. *J Arrhythm*. 2016;32(6):474–80. doi: 10.1016/j.joa.2016.03.008.
9. Zosin I, Balaş M. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in an iodine-replete area: epidemiological and clinical data. *Endokrynol Pol*. 2012;63(1):2–9.
10. Maqdasy S, Benichou T, Dalle S, Roche B, Desbief F, Montanier N, Batisse-Lignier M, Tauveron I. Issues in amiodarone-induced thyrotoxicosis: Update and review of the literature. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2019;80(1):54–60. doi: 10.1016/j.ando.2018.05.001.
11. Uchida T, Kasai T, Takagi A, Sekita G, Komiya K, Takeno K, Shigihara N, Shimada K, Miyauchi K, Fujitani Y, Daida H, Watada H. Prevalence of amiodarone-induced thyrotoxicosis and associated risk factors in Japanese patients. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:534904. doi: 10.1155/2014/534904.
12. Bogazzi F, Bartalena L, Dell'Unto E, Tomisti L, Rossi G, Pepe P, Tanda ML, Grasso L, Macchia E, Aghini-Lombardi F, Pinchera A, Martino E. Proportion of type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(4):533–7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02920.x.
13. Крюков ЕВ, Потехин НП, Фурсов АН, Чернавский СВ, Ляпкина НБ, Захарова ЕГ, Макеева ТГ. Алгоритм ведения пациентов, получающих амиодарон, в зависимости от функционального состояния щитовидной железы. *Клиническая медицина*. 2017;95(10): 901–5. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-10-901-905. [Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, Chernavsky SV, Lyapkina NB, Zakharova EG, Makeeva TG. Algorithm of management of patients treated with amiodarone depending on thyroid functional state. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2017;95(10):901–5. Russian. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-10-901-905.]
14. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Свириденко НЮ, Платонова НМ, Молашенко НВ, Егоров АВ. Диагностика, лечение и профилактика ятрогенных йодиндуцированных заболеваний щитовидной железы. *Вестник РАМН*. 2006;(2):15–21. [Dedov II, Melnichenko GA, Sviridenko NYu, Platonova NM, Molashenko NV, Yegorov AV. Diagnostics, treatment, and prevention of iatrogenic iodine-induced thyroid gland diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2006;(2):15–21. Russian.]
15. Han TS, Williams GR, Vanderpump MP. Benzofuran derivatives and the thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(1):2–13. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03350.x.
16. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med*. 2005;118(7):706–14. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.11.028.
17. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, Bianco AC. Amiodarone and the thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med*. 2018. pii: S1050-1738(18)30195-6. doi: 10.1016/j.tcm.2018.09.005.
18. Свириденко НЮ, Платонова НМ, Молашенко НВ, Голицин СП, Бакалов СА, Сердюк СЕ. Эндокринные аспекты применения амиодарона в клинической практике (алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы). *Российский кардиологический журнал*. 2012;(2):63–71. doi: 10.15829/1560-4071-2012-2-63-71. [Sviridenko NY, Platonova NM, Molashenko NV, Golitsyn SP, Bakalov SA, Serdyuk SE. Endocrine aspects of amiodarone therapy in clinical practice (follow-up and treatment algorithm for patients with thyroid dysfunction). *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(2):63–71. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2012-2-63-71.]
19. Różycka-Kosmalka M, Michalak R, Kosmalki M, Ptasiński P, Wranicz JK, Zieleniewski W, Cygankiewicz I. Clinical procedure in amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Pol Merkuriusz Lekarski*. 2016;40(235):46–52.
20. Diederichsen SZ, Darkner S, Chen X, Johansen A, Pehrson S, Hansen J, Feldt-Rasmussen U, Svendsen JH. Short-term amiodarone treatment for atrial fibrillation after catheter ablation induces a transient thyroid dysfunction: Results from the placebo-controlled, randomized AMIO-CAT trial. *Eur J Intern Med*. 2016;33:36–41. doi: 10.1016/j.ejim.2016.04.012.
21. van Beeren HC, Kwakkel J, Ackermans MT, Wiersinga WM, Fliers E, Boelen A. Action of specific thyroid hormone receptor $\alpha(1)$ and $\beta(1)$ antagonists in the central and peripheral regulation of thyroid hormone metabolism in the rat. *Thyroid*. 2012;22(12):1275–82. doi: 10.1089/thy.2012.0135.
22. Bogazzi F, Tomisti L, Di Bello V, Martino E. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2017;18(3):219–29. doi: 10.1714/2674.27399.
23. Lombardi A, Inabnet WB 3rd, Owen R, Farenholtz KE, Tomer Y. Endoplasmic reticulum stress as a novel mechanism in amiodarone-induced destructive thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):E1–10. doi: 10.1210/jc.2014-2745.
24. Tedelind S, Larsson F, Johanson C, van Beeren HC, Wiersinga WM, Nyström E, Nilsson M. Amiodarone inhibits thyroidal iodide transport in vitro by a cyclic adenosine 5'-monophosphate- and iodine-independent mechanism. *Endocrinology*. 2006;147(6):2936–43. doi: 10.1210/en.2005-1246.
25. Vergara-Jaque A, Fong P, Comer J. Iodide binding in sodium-coupled cotransporters. *J Chem Inf Model*. 2017;57(12):3043–55. doi: 10.1021/acs.jcim.7b00521.
26. Karbownik-Lewińska M, Kokoszko-Bilska A. Oxidative damage to macromolecules in the thyroid – experimental evidence. *Thyroid Res*. 2012;5(1):25. doi: 10.1186/1756-6614-5-25.



27. Zoidis E, Seremelis I, Kontopoulos N, Danezis GP. Selenium-dependent antioxidant enzymes: actions and properties of selenoproteins. *Antioxidants* (Basel). 2018;7(5). pii: E66. doi: 10.3390/antiox7050066.
28. He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants maintain cellular redox homeostasis by elimination of reactive oxygen species. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44(2):532–53. doi: 10.1159/000485089.
29. Weber G, Rabbiosi S, Zamproni I, Fugazzola L. Genetic defects of hydrogen peroxide generation in the thyroid gland. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(4):261–6. doi: 10.3275/8847.
30. Ahmed S, Van Gelder IC, Wiesfeld AC, Van Veldhuisen DJ, Links TP. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(3):388–94. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04087.x.
31. Gopalan M, Burks J, Talavera F, Chausmer AB, Khardori R, Gabbay RA. Thyroid dysfunction induced by amiodarone. Updated: Oct 08, 2018 [Internet]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/129033-overview>.
32. Takeuchi D, Honda K, Shinohara T, Inai K, Toyohara K, Nakanishi T. Incidence, clinical course, and risk factors of amiodarone-induced thyroid dysfunction in Japanese adults with congenital heart disease. *Circ J*. 2015;79(8):1828–34. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0042.
33. Narayana SK, Woods DR, Boos CJ. Management of amiodarone-related thyroid problems. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2011;2(3):115–26. doi: 10.1177/2042018811398516.
34. Shinohara T, Takahashi N. How long should we check thyroid function after amiodarone withdrawal? *Circ J*. 2013;77(12):2875–6. doi: 10.1253/circj.CJ-13-1242.
35. Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L, Aghini-Lombardi F, Martino E. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(3):340–8. doi: 10.3275/8298.
36. Stan MN, Ammash NM, Warnes CA, Brennan MD, Thapa P, Nannenga MR, Bahn RS. Body mass index and the development of amiodarone-induced thyrotoxicosis in adults with congenital heart disease – a cohort study. *Int J Cardiol*. 2013;167(3):821–6. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.02.015.
37. Yamato M, Wada K, Hayashi T, Fujimoto M, Hosomi K, Oita A, Takada M. Association between serum amiodarone and n-desethylamiodarone concentrations and development of thyroid dysfunction. *Clin Drug Investig*. 2018;38(1):39–48. doi: 10.1007/s40261-017-0582-4.
38. Tsadok MA, Jackevicius CA, Rahme E, Essebag V, Eisenberg MJ, Humphries KH, Tu JV, Behlouli H, Joo J, Pilote L. Amiodarone-induced thyroid dysfunction: brand-name versus generic formulations. *CMAJ*. 2011;183(12):E817–23. doi: 10.1503/cmaj.101800.
39. Hen K, Czarnywojtek A, Stangierski A, Warmuz-Stangierska I, Zdanowska J, Florek E, Ruchała M. Effect of amiodarone on the thyroid function and safety of the therapy – what's new. *Przegl Lek*. 2012;69(10):1135–9.
40. Yamamoto JM, Katz PM, Bras JAF, Shafer LA, Leung AA, Ravandi A, Cordova FJ. Amiodarone-induced thyrotoxicosis in heart failure with a reduced ejection fraction: A retrospective cohort study. *Health Sci Rep*. 2018;1(5):e36. doi: 10.1002/hsr2.36.
41. Платонова НМ. Современные аспекты диагностики и лечения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза. *Поликлиника*. 2016;(1–2):45–50. [Platonova NM. Modern aspects of diagnosis and treatment of amiodarone-associated thyrotoxicosis (literature review and clinical follow-up). *Poliklinika*. 2016;(1–2):45–50. Russian.]
42. Tomisti L, Urbani C, Rossi G, Latrofa F, Sardella C, Manetti L, Lupi I, Marcocci C, Bartalena L, Curzio O, Martino E, Bogazzi F. The presence of anti-thyroglobulin (TgAb) and/or anti-thyroperoxidase antibodies (TPOAb) does not exclude the diagnosis of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(5):585–91. doi: 10.1007/s40618-015-0426-0.
43. Theodoraki A, Vanderpump MPJ. Thyrotoxicosis associated with the use of amiodarone: the utility of ultrasound in patient management. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(2):172–6. doi: 10.1111/cen.12988.
44. Wang J, Zhang R. Evaluation of ^{99m}Tc-MIBI in thyroid gland imaging for the diagnosis of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Br J Radiol*. 2017;90(1071):20160836. doi: 10.1259/bjr.20160836.
45. Censi S, Bodanza V, Manso J, Gusella S, Watantrige-Fernando S, Cavedon E, Barollo S, Bertazza L, Cecchin D, Mian C. Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis: Differential Diagnosis Using ^{99m}Tc-SestaMIBI and Target-to-Background Ratio (TBR). *Clin Nucl Med*. 2018;43(9):655–62. doi: 10.1097/RLU.0000000000002207.
46. Tauveron I, Batisse-Lignier M, Maqdasy S. Challenges in the management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Presse Med*. 2018;47(9):746–56. doi: 10.1016/j.lpm.2018.09.001.
47. Мельниченко ГА, Ларина ИИ. Синдром тиреотоксикоза. Дифференциальная диагностика и лечение. *Терапевтический архив*. 2018;90(10):4–13. doi: 10.26442/terarkh201890104-13. [Mel'nichenko GA, Larina II. Syndrome of thyrotoxicosis. Differential diagnosis and treatment. *Therapeutic Archive*. 2018;90(10):4–13. Russian. doi: 10.26442/terarkh201890104-13.]
48. Fumarola A, Di Fiore A, Dainelli M, Grani G, Calvanese A. Medical treatment of hyperthyroidism: state of the art. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(10):678–84. doi: 10.1055/s-0030-1253420.
49. Eskes SA, Endert E, Fliers E, Geskus RB, Dullaart RP, Links TP, Wiersinga WM. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):499–506. doi: 10.1210/jc.2011-2390.
50. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, Rossi G, Tanda ML, Dell'Unto E, Aghini-Lombardi F, Martino E. Glucocorticoid response in amiodarone-induced thyrotoxicosis resulting from destructive thyroiditis is predicted by thyroid volume and serum free thyroid hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):556–62. doi: 10.1210/jc.2006-2059.
51. Conen D, Melly L, Kaufmann C, Bilz S, Ammann P, Schaer B, Sticherling C, Muller B, Osswald S. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: clinical course and predictors of outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(24):2350–5. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.054.
52. Sato K, Shiga T, Matsuda N, Onoda N, Takano K, Hagiwara N, Kasanuki H. Mild and short recurrence of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis in three patients receiving amiodarone continuously for more than 10 years. *Endocr J*. 2006;53(4):531–8. doi: 10.1507/endocrj.K06-027.
53. Jabrocka-Hybel A, Bednarczyk T, Bartalena L, Pach D, Ruchała M, Kamiński G, Kostecka-Matysia M, Hubalewska-Dydejczyk A. Amiodarone and the thyroid. *Endokrynol Pol*. 2015;66(2):176–86. doi: 10.5603/EP.2015.0025.
54. Tyer NM, Kim TY, Martinez DS. Review of oral cholecystographic agents for the management of hyperthyroidism. *Endocr Pract*. 2014;20(10):1084–92. doi: 10.4158/EP14024.RA.
55. Matrká L, Steward D, Falciglia M, Nikiforov Y. Pharmacodynamic effect of iopanoic acid on free T(3) and T(4) levels in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Ear Nose Throat J*. 2008;87(12):702–4.
56. Bogazzi F, Bartalena L, Cosci C, Brogioni S, Dell'Unto E, Grasso L, Aghini-Lombardi F, Rossi G, Pinchera A, Braverman LE, Martino E. Treatment of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis by either iopanoic acid or glucocorticoids: a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5):1999–2002. doi: 10.1210/jc.2002-021874.
57. Durukan AB, Erdem B, Durukan E, Sevim H, Karaduman T, Gurbuz HA, Gurbinar A, Yorgancioglu C. May toxicity of amiodarone be prevented by antioxidants? A cell-culture study. *J Cardiothorac Surg*. 2012;7:61. doi: 10.1186/1749-8090-7-61.
58. Zickri MB, Embaby A. Relation between Endogenous Stem Cells and Green Tea Extract in Overconsumption and Amiodarone Induced Thyroid Damage in Rat. *Int J Stem Cells*. 2013;6(2):113–20.
59. Yamamoto J, Dostmohamed H, Schacter I, Ariano RE, Houston DS, Lewis B, Knoll C,



- Katz P, Zarychanski R. Preoperative therapeutic apheresis for severe medically refractory amiodarone-induced thyrotoxicosis: a case report. *J Clin Apher.* 2014;29(3):168–70. doi: 10.1002/jca.21309.
60. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, Szczepiorkowski ZM, Williams ME, Wu Y, Shaz BH. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher.* 2013;28(3):145–284. doi: 10.1002/jca.21276.
61. Zhu L, Zainudin SB, Kaushik M, Khor LY, Chng CL. Plasma exchange in the treatment of thyroid storm secondary to type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2016;2016:160039. doi: 10.1530/EDM-16-0039.
62. Gursoy A, Tutuncu NB, Gencoglu A, Anil C, Demire AN, Demirag NG. Radioactive iodine in the treatment of type-2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Natl Med Assoc.* 2008;100(6):716–9. doi: 10.1016/S0027-9684(15)31348-1.
63. Czarnywojtek A, Warmuz-Stangierska I, Woliński K, Plazińska M, Kobylecka M, Kunikowska J, Stangierski A, Miechowicz I, Waligórska-Stachura J, Rewers A, Królicki L, Ruchała M. Radioiodine therapy in patients with type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Pol Arch Med Wewn.* 2014;124(12):695–703. doi: 10.20452/pamw.2556.
64. Czarnywojtek A, Plazińska MT, Zgorzalewicz-Stachowiak M, Woliński K, Stangierski A, Miechowicz I, Waligórska-Stachura J, Gut P, Królicki L, Zioncheck M, Ruchała M. Dysfunction of the thyroid gland during amiodarone therapy: a study of 297 cases. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:505–13. doi: 10.2147/TCRM.S96606.
65. Isaacs M, Costin M, Bova R, Barrett HL, Hefferman D, Samaras K, Greenfield JR. Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis at a cardiac transplantation centre. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:482. doi: 10.3389/fendo.2018.00482.
66. Kotwal A, Clark J, Lyden M, McKenzie T, Thompson G, Stan MN. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *J Endocr Soc.* 2018;2(11):1226–35. doi: 10.1210/js.2018-00259.

Amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: predictors and treatment options

A.S. Ermolaeva¹ • O.A. Biakina¹ • J.P. Sytch¹ • P.Yu. Kopylov¹ • V.V. Fadeev¹

Amiodarone-induced type 2 thyrotoxicosis remains a significant problem of modern endocrinology and cardiology. The unique pharmacological character and multifaceted properties of amiodarone explain its high prescription frequency and the leading position among antiarrhythmic drugs. In its turn, cytotoxicity and supra-physiological iodine content in the drug increase the risk of drug-induced destructive thyroiditis. The development of thyrotoxicosis leads to recurrence of cardiac arrhythmias, increased left ventricular dysfunction and manifestations of chronic heart failure. Correct identification of the type of thyrotoxicosis determines the subsequent patient management strategy. Glucocorticoids have been recognized as the first-line treatment among the possible therapy options. Rapid correction of

thyrotoxicosis is crucial, especially in elderly patients with severe heart disease. Of interest for practical medicine is the search for specific predictors (deep understanding of the pathogenetic mechanisms) and new possibilities of therapy for amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2.

Key words: amiodarone, amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2, predictors, glucocorticoids

For citation: Ermolaeva AS, Biakina OA, Sytch JP, Kopylov PYu, Fadeev VV. Amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: predictors and treatment options. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(2):156–65. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-018.

Received 10 February 2019; accepted 27 March 2019; published 4 April 2019

Alexandra S. Ermolaeva – Postgraduate Student, Department of Endocrinology No. 1, Medical Faculty¹

✉ 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 869 73 87. E-mail: a.s.arkhipova@inbox.ru

Olga A. Biakina – Postgraduate Student, Department of Preventive and Emergency Cardiology, Medical Faculty¹

Julia P. Sytch – MD, PhD, Assistant, Department of Endocrinology No. 1, Medical Faculty¹

Phillip Yu. Kopylov – MD, PhD, Professor, Department of Preventive and Emergency Cardiology, Medical Faculty¹

Valentin V. Fadeev – MD, PhD, Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Endocrinology No. 1, Medical Faculty¹

Funding

The literature search and analysis, as well as the preparation of the manuscript were performed without additional financial contribution from any third party.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

A.S. Ermolaeva, literature search and analysis, data management, text writing. O.A. Biakina, data management and text writing. J.P. Sytch, data analysis and text writing. P.Yu. Kopylov, data analysis and text writing. V.V. Fadeev, editing and final approval of the manuscript. All the authors contributed significantly to the work and for the paper, discussed the results and commented on the manuscript, have read and approved the final manuscript.

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



Лекция

Современные подходы к ведению гендерной дисфории: взгляд эндокринолога

Волкова Н.И.¹ • Давиденко И.Ю.¹ • Дегтярева Ю.С.¹

Волкова Наталья Ивановна – д-р мед. наук, профессор, проректор по научной работе, заведующая кафедрой внутренних болезней № 3¹

Давиденко Илья Юрьевич – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней № 3¹

Дегтярева Юлия Сергеевна – ординатор кафедры внутренних болезней № 3¹

✉ 344068, г. Ростов-на-Дону, ул. Евдокимова, 134, Российская Федерация. Тел.: +7 (918) 851 53 30. E-mail: i.s.degtiareva@gmail.com

Представления о людях с нарушенной гендерной идентичностью в социуме, академических и научных кругах постоянно меняются в связи с повышением осведомленности, открытости и доступности информации о трансгендерах и их жизни. Известно, что социальное и психологическое состояние трансгендерных людей во многом зависят от качества предоставляемой медицинской помощи, в том числе гормонального лечения. Вместе с тем знания об этой проблеме у многих врачей (клинических психологов, психиатров, эндокринологов и др.) в Российской Федерации до настоящего времени остаются недостаточными, а единые стандарты оказания медицинской и психологической помощи трансгендерным лицам в России не разработаны. В итоге при обращении к различным специалистам люди с нарушенной гендерной идентичностью, как правило, не получают адекватных рекомендаций и надлежащего комплексного медицинского наблюдения. К ключевым членам команды, обеспечивающей медицинскую помощь трансгендерным пациентам, следует отнести врача-эндокринолога,

назначающего гормональное лечение и осуществляющего последующее долгосрочное (пожизненное) наблюдение и мониторинг нежелательных явлений. В статье даны современные представления касательно дефиниций, критериев диагностики и принципов эндокринной терапии гендерной дисфории и половой неконформности, освещены медицинские риски, связанные с гормональным лечением, а также план мониторинга пациентов, получающих корригирующую терапию.

Ключевые слова: эндокринная терапия, гендерная дисфория, гендерная неконформность, трансгендер

Для цитирования: Волкова НИ, Давиденко ИЮ, Дегтярева ЮС. Современные подходы к ведению гендерной дисфории: взгляд эндокринолога. Альманах клинической медицины. 2019;47(2):166–74. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-020.

Поступила 28.02.2019; принята к публикации 09.04.2019; опубликована 22.04.2019

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; 344022, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29, Российская Федерация

...То, что сегодня предстанет перед вашими глазами и перед вашими душами, относится к исключительно важной и непростой теме. Она трудна потому, что в отношении нее среди людей существует огромное количество предрассудков и невежественных представлений.

Magnus Hirschfeld, 1919 г.

На протяжении всей истории человечества некоторые мужчины и женщины испытывали дискомфорт и страдания вследствие принудительного

соответствия половому диморфизму. Первый зарегистрированный случай трансгендерного перехода произошел в 1930 г. и связан с Э. Вегенером, более известным как Лили Эльбе



из Дании, которая обратилась за помощью к немецкому сексологу Магнусу Хиршфельду¹, на тот момент изучавшему вопросы гомосексуальности. Еще в 1910 г. М. Хиршфельд пришел к выводу, что некоторые случаи гомосексуальности выходят за рамки сексуальной ориентации, и он впервые употребил термин «трансвестит». А в 1923 г. написал статью о людях, убежденных в «неправильности» своего врожденного пола, назвав это явление «транссексуализм». С того времени люди, «оказавшиеся в ловушке» неправильного тела, перестали быть невидимыми членами общества. И в случае с Лили Эльбе М. Хиршфельд предположил, что лечением для нее может стать изменение половой принадлежности посредством хирургии. Точное количество сделанных операций неизвестно, пациентка умерла в 1931 г. после пересадки матки [1, 2].

Гарри Бенджамин, американский эндокринолог и сексолог, первым предложил для лечения транссексуалов гормональную терапию совместно с хирургией, что стало возможным после успешного синтеза тестостерона в 1935 г. и диэтилstilбестрола в 1938 г. Одной из пациенток Г. Бенджамина была американская трансженщина Кристин Йоргенсен. Ее случай получил широкую огласку и стал первым известным примером успешного перехода, а также привлек внимание к явлению «несоответствия пола» в целом [3].

В сентябре 1979 г. была основана Международная ассоциация гендерных дисфорий Гарри Бенджамина, сегодня – Всемирная профессиональная ассоциация трансгендерного здравоохранения (World Professional Association for Transgender Health – WPATH). В том же году WPATH опубликовала свои первые стандарты медицинской помощи, которые с тех пор регулярно обновляются, предоставляя рекомендации для лечения людей с гендерной дисфорией /гендерным несоответствием [4].

В настоящее время пациенты, ищущие выход из постоянного дискомфорта, имеют шанс начать жизнь в более подходящей для них гендерной роли, пользуясь возможностями гормональной терапии и хирургии. При этом следует помнить, что эндокринологу предстоит не только назначение схемы гормонотерапии для подавления выработки эндогенных половых гормонов и стимуляции маскулинизации или феминизации с учетом индивидуальных особенностей пациента и его предпочтений, но и осуществление

долгосрочного, по сути пожизненного, наблюдения с целью оценки эффективности терапии и предотвращения нежелательных эффектов. А значит, эндокринолог, наряду с психиатром и хирургом, – ключевой член команды, предоставляющей квалифицированную медицинскую помощь трансгендерам.

Дефиниции

Терминология и ее применение постоянно меняются. Сейчас, например, система классификации Американской психиатрической ассоциации использует термин «гендерная дисфория» вместо «транссексуализм» в диагнозе лиц, которые не удовлетворены назначенным им полом. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) по-прежнему используется термин «транссексуализм», однако для МКБ-11 Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила использовать термин «гендерное несоответствие». 18 июня 2018 г. ВОЗ представила 11-е издание МКБ, в котором трансгендерность отнесли к вопросам сексуального здоровья, исключив это состояние из списка психических расстройств. В данный момент документ находится на рассмотрении, но если его примут в 2019 г., он вступит в силу уже в 2022 г. [5]. Ниже приведены основные термины, используемые при описании проблемы гендерной дисфории в современном медицинском сообществе:

- *трансгендер* – обобщающий термин для индивидуумов, самовыражение или поведение которых не соответствует их полу при рождении;
- *транссексуал* – более ранний термин, возникший в медицинских и психологических сообществах для описания людей, которые подвергались необратимому переходу с помощью медицинских вмешательств или хотели это сделать;
- *гендерная дисфория* означает дискомфорт, обусловленный расхождением между половой идентичностью индивидуума и полом, установленным ему при рождении;
- *трансгендерный мужчина* (мужчина-транссексуал; женщина, ставшая мужчиной; FtM-транссексуал) – биологически человек женского пола, который идентифицирует себя с мужским полом и хочет быть мужчиной;
- *трансгендерная женщина* (женщина-транссексуал; мужчина, ставший женщиной;

¹ Magnus Hirschfeld (1868–1935) организовал в Берлине первый в мире Институт сексуальных наук, исследовавший сексуальность человека, и клинику, где проводились первые операции по смене пола.

MtF-транссексуал) – биологически человек мужского пола, который идентифицирует себя с женским полом и хочет быть женщиной;

- *коррекция пола* – процедура лечения для тех, кто хочет адаптировать свое тело к гендерной идентичности с помощью гормонов и/или хирургии;
- *переход* – период времени, когда транссексуальный человек меняет свой физический облик, социальную роль и документы на противоположные относительно своего биологического пола [6].

С 2018 г. в России впервые утвержден порядок получения справок о смене пола. Согласно новому регламенту Минздрава России, человек, желающий пройти процедуру коррекции пола, должен получить заключение психиатра, подтверждающее диагноз «транссексуализм», и направление на комиссию, состоящую из психиатра, медицинского психолога и сексолога. В случае положительного решения комиссии трансгендер может рассчитывать на проведение медицинской коррекции пола и имеет возможность поменять документы². Все процедуры медицинской коррекции пола в России оплачиваются из собственных средств пациентов.

Диагностика

Коррекция пола – мультидисциплинарная задача, успех решения которой зависит от сотрудничества специалистов, квалифицированных в вопросах помощи людям с гендерной дисфорией и гендерной неконформностью. После диагностического обследования лечение может включать в себя психотерапию или психологическое консультирование, гормональную терапию и хирургическую операцию. Поскольку гендерная дисфория может сопровождаться иными психологическими и психиатрическими проблемами, ставящему диагноз специалисту важно различать гендерную дисфорию и состояния, схожие с ней по симптоматике, распознавать психиатрические состояния, а также подбирать подходящую диагностику и терапию. В связи с вышеперечисленными стандартами помощи, изданные WPATH [4], рекомендуют, чтобы диагноз ставился специалистом по психическому здоровью. Клинические рекомендации по эндокринной терапии гендерной дисфории / гендерной неконформности, опубликованные в 2017 г. Эндокринологическим

обществом (Endocrine Society), настаивают, чтобы специалисты, задействованные в диагностике этих состояний у взрослых, отвечали следующим критериям:

1) быть компетентными в использовании Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-5) и/или Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ);

2) иметь возможность диагностировать гендерную дисфорию / гендерную неконформность и провести дифференциальную диагностику с другими состояниями, имеющими схожие проявления (например, дисморфическое расстройство);

3) быть профессионально подготовленными в диагностике психиатрических состояний;

4) иметь возможность назначить пациенту соответствующее лечение или направить на него;

5) уметь оценивать степень осознанности человека, его психическое здоровье и социальные условия, которые могут повлиять на определяющую пол гормональную терапию;

6) иметь практику регулярного посещения соответствующих профессиональных заседаний. Учитывая психологическую уязвимость многих людей с гендерной дисфорией / гендерной неконформностью, важно, чтобы психиатрическая помощь была доступна до перехода, во время перехода, а иногда и после его завершения [6].

Проводя оценку, врач устанавливает, отвечает ли пациент критериям гендерной дисфории по системам DSM-5 или МКБ-10. Если требуется лечение, врач предоставляет информацию о возможностях и ограничениях процесса различных видов лечения во избежание неоправданно высоких ожиданий и оценивает потенциальный психологический и социальный риски от неудачного медицинского вмешательства. Следует иметь в виду: случаи послеоперационного разочарования, по данным литературы, обычно спровоцированы наличием тяжелой сопутствующей психиатрической патологии и отсутствием поддержки окружающих, что препятствует положительному результату перехода [6].

Эндокринная терапия

Только после того как диагноз гендерной дисфории подтвержден психиатром, пациент может обратиться к эндокринологу для назначения

²Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.10.2017 № 850н «Об утверждении формы и порядка выдачи медицинской организацией документа об изменении пола», зарегистрирован 19.01.2018 № 49695.



гормональной терапии. Перед ее началом следует убедиться, что желание пациента изменить пол оправданно, а также разъяснить все положительные и негативные последствия терапии, обсудить варианты сохранения фертильности перед коррекцией пола [4, 7, 8].

Гормонотерапия пациентов с гендерной дисфорией и половой неконформностью преследует две основные цели. Во-первых, снизить уровень эндогенных гормонов и тем самым ослабить проявление вторичных половых признаков биологического пола. Во-вторых, заменить эндогенные гормоны гормонами желаемого пола [6].

Эндокринная терапия FtM-трансгендеров

Схемы препаратов для стимуляции маскулинизации у трансгендерных мужчин основаны на принципах гормонального лечения мужчин с гипогонадизмом [9]. Для поднятия уровня тестостерона до мужской нормы (зависит от лаборатории, обычно составляет от 320 до 1000 нг/дл) могут использоваться как парентеральные препараты тестостерона (тестостерона ундеканат), так и трансдермальные (Эндокринологическое общество рекомендует применять гель с 1,6% содержанием тестостерона. На данный момент он не зарегистрирован в Российской Федерации, у нас доступен только гель с 1% содержанием тестостерона).

Клиницист должен объяснить пациенту, что ему необходимо придерживаться назначенной схемы приема гормональных препаратов, избегая повышения уровня тестостерона до супрафизиологического, что может увеличивать риск возникновения серьезных побочных явлений [10].

Очень важно рассказать пациенту о сроках появления ожидаемых изменений. Так, в первые 6 месяцев лечения следует ожидать таких изменений, как прекращение менструаций, увеличение либидо, усиление роста волос в андрогензависимых областях, повышение жирности кожи, появление акне, увеличение мышечной массы и перераспределение жировой [6]. Изменение тембра голоса на более низкий, клиторомегалия и в некоторых случаях облысение волосистой части головы возникают в период до года терапии [6].

Эндокринная терапия MtF-трансгендеров

Режим приема препаратов для трансгендерных женщин более сложен. Как правило, для подавления уровня тестостерона до нормального диапазона для женщин наряду с физиологическими дозами эстрогенов необходимо использовать

препараты, обладающие антиандрогенной активностью: прогестины, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона и спиронолактон [10]. Ципротерона ацетат также имеет антиандрогенное действие и обладает прогестагенной активностью [6].

Эстроген можно принимать орально (эстрадиол) и трансдермально, используя пластыри или гели с эстрадиолом. Эндокринологическое общество также рекомендует использовать и парентеральные формы эстрогенов (эстрадиола валерат или тестостерона ципионат) [6], однако в нашей стране они не зарегистрированы.

Повышенный риск тромбоэмболических событий, связанных с приемом эстрогенов, в наибольшей степени ассоциирован с применением этинилэстрадиола, поэтому его нет ни в одной схеме лечения трансгендеров [10]. Данных о различиях среди форм применения эстрогенов недостаточно, тем не менее есть мнение, что оральный прием эстрогенов более тромбогенный из-за «эффекта первого прохода через печень», чем трансдермальный и парентеральный, а также что риск тромбоэмболических событий зависит от дозы. В связи с этим трансдермальные препараты, инъекционные эстрадиола ципионат или валератные препараты более предпочтительны для транссексуальных женщин старшего возраста, у которых может быть повышен риск тромбоэмболических осложнений [6, 10]. Уровень эстрадиола и тестостерона в сыворотке крови следует поддерживать на среднем для женщин в пременопаузе уровне (от 100 до 200 пг/мл и до 50 нг/дл соответственно). Кроме того, во избежание риска тромбоэмболии и сердечно-сосудистых осложнений MtF-пациенткам следует отказаться от курения [6].

В первый год (а именно 3–12 месяцев) терапии эстрогенами и антиандрогенами возникают такие физические изменения, как снижение либидо, уменьшение числа спонтанных эрекций, уменьшение роста волос на лице и теле, уменьшение жирности кожи, перераспределение жировой массы [10]. Рост и развитие молочных желез обычно происходят в течение 2 лет после начала гормонотерапии, но необходимо учитывать: эти изменения носят индивидуальный характер [11, 12]. Известно, что недостаточное развитие груди является серьезной проблемой для трансгендерных женщин [4, 6], а добиться желаемого результата, используя в схеме терапии только эстрогенные препараты, скорее всего, не удастся. Опыт добавления в схему терапии прогестагенов некоторым трансгендерным

женщинам показал улучшение развития молочных желез [6], настроения и либидо, однако хорошо спроектированных исследований, в которых бы изучали роль прогестагенов в феминизирующих гормональных режимах, не было, следовательно, вопрос остается открытым.

В процессе эндокринного лечения трансгендеры часто имеют завышенные ожидания относительно физических изменений и скорости их возникновения и стремятся улучшить результаты, нарушая режим приема гормональных препаратов или прибегая к преждевременной хирургической коррекции. Имея адекватные представления о возможных изменениях под воздействием гормональной терапии и необходимом для этого времени, можно предотвратить потенциальный вред и затраты на ненужные процедуры [10].

Предотвращение неблагоприятных последствий и долгосрочное наблюдение

Терапия гормонами желаемого пола предполагает те же возможные риски, что и при гормонозаместительном лечении нетранссексуальных пациентов: при терапии эстрогенами – тромбозомболическая болезнь (очень высокий риск), макропролактинома, рак молочной железы, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, желчекаменная болезнь, гипертриглицеридемия (умеренный риск); при терапии тестостероном – эритроцитоз (очень высокий риск), тяжелая дисфункция печени (трансаминазы, превышающие верхний предел нормы в 3 раза), ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, гипертонзия, рак молочной железы или матки (умеренный риск). Известно, что вышеперечисленные риски существенно усиливаются при случайном или преднамеренном повышении доз препаратов. Этим обусловлена необходимость проводить регулярный клинический контроль физических изменений и потенциальных неблагоприятных последствий в ответ на лечение, а также лабораторный мониторинг уровня половых стероидных гормонов каждые 3 месяца в течение первого года терапии, а затем 1 или 2 раза в год [6].

Клиницисты должны контролировать вес и артериальное давление, проводить медицинские осмотры и оценивать такие критерии, как курение, наличие симптомов депрессии и риск неблагоприятных событий (тромбоз глубоких вен/легочная эмболия и другие побочные эффекты гормональной терапии) [6].

Наблюдение FtM-трансгендеров

Стандартный план мониторинга трансгендерных мужчин, получающих терапию тестостероном, согласно рекомендациям Эндокринологического общества, должен включать наблюдение пациента каждые 3 месяца в первый год терапии и затем 1–2 раза в год для оценки вирилизации и предотвращения нежелательных явлений. Измерение уровня сывороточного тестостерона следует проводить каждые 3 месяца до его прихода в физиологическую мужскую норму (целевые значения 400–700 нг/дл): при парентеральном приеме тестостерона ундеcanoата определение проводится непосредственно перед очередной инъекцией; при трансдермальном применении – через 1 неделю ежедневного применения (спустя 2 часа после нанесения). Уровень гематокрита или гемоглобина следует определять перед началом гормонотерапии, далее каждые 3 месяца в течение года, а после не реже чем 1 раз в год. Контроль массы тела, артериального давления и липидного профиля должен проводиться регулярно, то есть при каждом посещении врача. Скрининг на предмет остеопороза показан тем, кто прекращает лечение тестостероном, не соблюдает режим приема гормональной терапии или имеет риск остеопоротических переломов. В случае если присутствует цервикальная ткань, проводится мониторинг, рекомендованный Американским колледжем акушеров и гинекологов (<https://www.acog.org/>). Тотальная гистерэктомия вместе с овариэктомией могут быть рассмотрены после завершения гормонального перехода. Пациентам после мастэктомии следует проводить ежегодные субареоларные и периареолярные обследования груди. Если мастэктомия не была выполнена, рекомендуется периодически проходить маммографию, согласно рекомендациям Американского онкологического общества [6].

Таким образом, к ключевым вопросам относятся поддержание уровня тестостерона в физиологическом диапазоне для мужчин и предотвращение нежелательных явлений, вызванных длительной терапией тестостероном, – эритроцитоза, синдрома апноэ во сне, гипертонии, чрезмерного набора веса, задержки жидкости и натрия, а также нарушения липидного обмена.

Наблюдение MtF-трансгендеров

Эндокринологическое общество рекомендует проводить наблюдение за состоянием трансгендерных женщин, принимающих эстрогены, антиандрогены либо препараты, подавляющие



секрецию гонадотропина, каждые 3 месяца в течение первого года гормонотерапии, а затем 1–2 раза в год для оценки феминизации и предотвращения нежелательных явлений [6]. Поскольку передозировка эстрогенами будет сопровождаться повышением их уровней в крови вплоть до супрафизиологических значений, что может приводить к значительному увеличению риска тромбоэмболии, дисфункции печени и развитию артериальной гипертензии, клиницистам следует контролировать уровень эстрадиола в сыворотке крови каждые 3 месяца, используя при этом надежные лаборатории (например, участвующие во внешнем контроле качества). Рекомендуются, чтобы уровень эстрадиола не превышал максимальный показатель у молодых здоровых женщин (100–200 пг/мл). Наравне с эстрадиолом следует контролировать и сывороточный тестостерон, уровень которого не должен превышать 50 нг/дл [6]. Исследование электролитов сыворотки крови, в особенности калия, показано пациенткам, принимающим спиронолактон, с частотой 1 раз в 3 месяца на протяжении первого года терапии, а после ежегодно. Скрининг на онкологические заболевания такой же, как и для нетранссексуальных пациентов. При наличии риска остеопоротических переломов (например, если у пациента или его родственников были переломы в анамнезе, а также при приеме глюкокортикоидов, продолжительном гипогонадизме) исследование минеральной плотности костей должно быть выполнено в начале терапии. Если риск невысокий, скрининг на остеопороз имеет смысл проводить в возрасте около 60 лет либо при недостаточной приверженности пациента к гормонотерапии [6].

Скрининг на тромбофилию следует проводить трансгендерным пациентам с отягощенными анамнезом жизни (эпизоды венозных тромбозов) или наследственностью в отношении венозной тромбоэмболии. Мониторинг уровня D-димера во время лечения не рекомендован [13].

До 20% транссексуальных женщин, принимающих эстрогены, могут иметь повышенные показатели пролактина, что может быть связано с увеличением доли гипофиза за счет роста лактотрофных клеток [6, 14]. В большинстве случаев после ослабления интенсивности или отмены терапии эстрогенами уровень пролактина в сыворотке приходит в норму. Известные случаи пролактиномы среди транссексуальных людей носят единичный характер, соответственно, предполагается, что риск этого заболевания

весьма невелик. Поскольку главные проявления микропролактиномы (гипогонадизм и иногда гинекомастия) у трансгендерных женщин не будут заметны, магнитно-резонансную томографию гипофиза можно рекомендовать пациентам с устойчиво завышенным уровнем пролактина на фоне стабильного или пониженного уровня эстрогенов. Необходимо учитывать, что некоторые пациенты получают психотропные препараты, которые могут увеличивать уровень пролактина [15, 16].

Профилактика остеопороза у трансгендерных людей

Подбор адекватной дозы тестостерона важен для поддержания костной массы в норме у FtM-трансгендеров. Уровень лютеинизирующего гормона в сыворотке крови обратно пропорционален показателю минеральной плотности костей [6], что говорит о возможной связи между низким уровнем половых гормонов и потерей костной массы. Следовательно, по уровню лютеинизирующего гормона можно определить, правильно ли подобрана доза препарата в отношении сохранения костной массы.

Исследования старения биологических мужчин свидетельствуют о более высокой корреляции минеральной плотности костей с сывороточным эстрадиолом, чем с тестостероном [17], и о большем участии эстрадиола в накоплении пиковой костной массы. Эстроген сохраняет плотность костной ткани у MtF-трансгендеров, получающих терапию эстрогенами и антиандрогенами [18, 19].

Сведения о переломах костей у транссексуальных мужчин и женщин на данный момент отсутствуют. Пациенты, прошедшие гонадэктомию, не всегда продолжают регулярно принимать гормоны, тем самым увеличивая риск потери костной массы. Исследований для того чтобы определить, какой пол (биологический или выбранный) должен использоваться клиницистами для определения риска остеопороза, например, при использовании FRAX, проведено не было. Некоторые исследователи используют для оценки биологический пол, предполагая, что костная масса обычно достигает максимума у транссексуалов, начинающих принимать гормоны в раннем взрослом возрасте. Пол для оценки риска остеопороза может быть выбран с учетом возраста, в котором была начата гормональная терапия, и продолжительности применения гормонов. В некоторых случаях разумно оценивать риск с использованием как мужских,



так и женских калькуляторов, вычисляя промежуточное значение [12].

Риск развития злокачественных образований органов женской репродуктивной системы у FtM-трансгендеров и методы профилактики. Большое ретроспективное исследование, проведенное в системе медицинского страхования по делам ветеранов в США, выявило 7 случаев рака молочной железы у трансгендерных мужчин [6], что не выше ожидаемого уровня рака молочной железы у женщин-трансгендеров в этой когорте, по оценке авторов. Были сообщения о случаях рака молочной железы в субареолярной ткани у транссексуалов после мастэктомии [20, 21].

Женщины с первичным гипогонадизмом (синдром Тернера), проходящие гормонозаместительную терапию эстрогенами, продемонстрировали значительно меньшую заболеваемость раком молочной железы по сравнению со здоровыми женщинами [22]. Эти исследования показывают, что терапия эстрогенами не увеличивает риск рака молочной железы в краткосрочной перспективе (менее 20–30 лет). Для оценки фактического риска заболевания и роли маммографии нужны более длительные исследования. Женщины должны регулярно обследоваться гинекологом и при необходимости направляться на скрининг.

Случаи возникновения рака эндометрия у трансгендерных мужчин в литературе не описаны, в отличие от случаев рака яичников. Клиницисты должны определять медицинские показания к полной лапароскопической гистерэктомии в рамках гендер-определяющей операции с целью профилактики рака репродуктивных органов индивидуально [23]. Тем не менее риск от заболеваний (в том числе онкологических) женских репродуктивных органов превышает возможные риски от самой хирургической операции, последствий и связанных с ними расходов.

Полная гистерэктомия также может быть рассмотрена при наличии выраженного дискомфорта у мужчин-трансгендеров при взаимодействии с гинекологами.

Если пациенты решают не выполнять гистерэктомию, скрининг на рак шейки матки проводится так же, как и у всех других женщин.

Риск развития рака предстательной железы у MtF-трансгендеров

Рак предстательной железы до 40-летнего возраста – редкое явление, особенно при приеме антиандрогенов. Есть данные, указывающие на то,

что кастрация во взрослом возрасте уменьшает доброкачественную гипертрофию простаты [6]. Однако сообщалось о нескольких случаях доброкачественной гипертрофии простаты у MtF-трансгендеров, принимающих эстрогены в течение 20–25 лет, и о 3 случаях рака предстательной железы [24]. В связи с этим трансгендерным женщинам старше 50 лет желательно раз в год проходить пальцевое ректальное обследование и ПСА-тест в соответствии с рекомендациями Целевой группы по профилактическим службам США [25]. Женщины-трансгендеры могут чувствовать дискомфорт при прохождении обследования у уролога. В то же время гинекологи не имеют нужной квалификации для определения злокачественных образований и оценки увеличения предстательной железы.

Заключение

Коррекция пола, безусловно, является сложной задачей, успех решения которой во многом зависит от мультидисциплинарной команды, состоящей исключительно из квалифицированных специалистов, компетентных в вопросах гендерной дисфории и полового несоответствия. Диагностикой проблем, связанных с гендерной идентичностью, должны, на наш взгляд, заниматься специалисты по психическому здоровью. Учитывая психологическую уязвимость многих трансгендерных людей, психиатрическая помощь должна быть доступна на протяжении всего перехода и даже после его завершения.

Перед назначением гормонального лечения эндокринолог должен убедиться: пациент соответствует критериям диагноза гендерной дисфории или транссексуальности, а также быть уверенным, что желание пациента изменить пол оправданно, а все положительные и негативные последствия терапии, включая возможные физические изменения и сроки их возникновения, разъяснены.

Гормональная терапия FtM-трансгендеров основывается на принципах лечения мужчин с гипогонадизмом. Эндокринная терапия MtF-трансгендеров включает в себя помимо эстрогенов еще и препараты с антиандрогенным действием, такие как прогестины, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, спиронолактон и ципротерона ацетат. Имеющиеся в настоящее время данные не указывают на то, что прогестагены способствуют развитию молочных желез у трансгендерных женщин, но и не исключают их эффективность. Безусловно, для прояснения этих важных клинических вопросов необходимо проведение дальнейших исследований.



Не вызывает сомнений необходимость регулярного клинического контроля физических изменений и потенциальных неблагоприятных последствий в ответ на гормональное лечение, а также лабораторного мониторинга уровня половых стероидных гормонов каждые 3 месяца в течение первого года терапии, а затем 1 или 2 раза в год. Однако некоторые аспекты мониторинга еще не ясны. Так, остается неизвестным, какой пол (биологический или выбранный) должен учитываться для определения риска остеопороза, например, при использовании FRAX. Предстоит только выяснить, какой фактический риск развития рака молочной железы среди трансгендеров, принимающих гормональную терапию. Тем не менее в настоящий момент всем FtM-трансгендерам рекомендуется проходить регулярные обследования у гинеколога, MtF-трансгендерам – ежегодное

пальцевое ректальное обследование простаты и ПСА-тест. Вместе с тем остается открытым вопрос, какой специалист должен осуществлять скрининг рака предстательной железы: гинекологи не обладают необходимыми навыками и знаниями, а поход к урологу может быть ассоциирован у трансгендерной женщины с большим дискомфортом и, как следствие, отказом от выполнения данной рекомендации в последующем.

И, наконец, мы считаем: создание национальных клинических рекомендаций по гормональной терапии пациентов с гендерной дисфорией позволит сделать высококвалифицированную помощь трансгендерам, проживающим в России, доступнее и безопаснее, что также положительно скажется на психологическом и социальном состоянии людей, «запертых» в неправильном теле. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

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

Литература / References

1. Bullough VL. Transsexualism in history. *Arch Sex Behav.* 1975;4(5):561–71. doi: 10.1007/bf01542134.
2. Benjamin H. The transsexual phenomenon. *Trans N Y Acad Sci.* 1967;29(4):428–30. doi: 10.1111/j.2164-0947.1967.tb02273.x.
3. Meyerowitz J. *How sex changed: A history of transsexuality in the United States.* Cambridge, MA: Harvard University Press; 2002. doi: 10.1086/ahr/108.5.1479.
4. The World Professional Association for Transgender Health (WPATH). *Standards of Care* [Internet]. WPATH; 2017. Available from: <https://www.wpath.org/publications/soc/>.
5. World Health Organization (WHO). *New International Classification of Diseases* [Internet]. Available from: <https://icd.who.int/>.
6. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, Rosenthal SM, Safer JD, Tangpricha V, T'Sjoen GG. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Endocr Pract.* 2017;23(12):1437. doi: 10.4158/1934-2403-23.12.1437.
7. Wierckx K, Van Caenegem E, Pennings G, Elaut E, Dedeker D, Van de Peer F, Weyers S, De Sutter P, T'Sjoen G. Reproductive wish in transsexual men. *Hum Reprod.* 2012;27(2):483–7. doi: 10.1093/humrep/der406.
8. Wierckx K, Stuyver I, Weyers S, Hamada A, Agarwal A, De Sutter P, T'Sjoen G. Sperm freezing in transsexual women. *Arch Sex Behav.* 2012;41(5):1069–71. doi: 10.1007/s10508-012-0012-x.
9. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM; Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2536–59. doi: 10.1210/jc.2009-2354.
10. T'Sjoen G, Arcelus J, Gooren L, Klink DT, Tangpricha V. Endocrinology of transgender medicine. *Endocr Rev.* 2019;40(1):97–117. doi: 10.1210/er.2018-00011.
11. Gooren LJ, Giltay EJ, Bunck MC. Long-term treatment of transsexuals with cross-sex hormones: extensive personal experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):19–25. doi: 10.1210/jc.2007-1809.
12. Lapauw B, Taes Y, Simoons S, Van Caenegem E, Weyers S, Goemaere S, Toye K, Kaufman JM, T'Sjoen GG. Body composition, volumetric and areal bone parameters in male-to-female transsexual persons. *Bone.* 2008;43(6):1016–21. doi: 10.1016/j.bone.2008.09.001.
13. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost.* 2008;6(7):1059–71. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02981.x.
14. Cunha FS, Domenice S, Câmara VL, Sircili MH, Gooren LJ, Mendonça BB, Costa EM. Diagnosis of prolactinoma in two male-to-female transsexual subjects following high-dose cross-sex hormone therapy. *Andrologia.* 2015;47(6):680–4. doi: 10.1111/and.12317.
15. Nota NM, Dekker MJH, Klaver M, Wiepjes CM, van Trotsenburg MA, Heijboer AC, den Heijer M. Prolactin levels during short- and long-term cross-sex hormone treatment: an observational study in transgender persons. *Andrologia.* 2017;49(6). doi: 10.1111/and.12666.
16. Bunck MC, Debono M, Giltay EJ, Verheijen AT, Diamant M, Gooren LJ. Autonomous prolactin secretion in two male-to-female transgender patients using conventional oestrogen dosages. *BMJ Case Rep.* 2009;2009 pii: bcr02.2009.1589. doi: 10.1136/bcr.02.2009.1589.



17. Gennari L, Khosla S, Bilezikian JP. Estrogen and fracture risk in men. *J Bone Miner Res.* 2008;23(10):1548–51. doi: 10.1359/jbmr.0810c.
18. Van Caenegem E, Wierckx K, Taes Y, Schreiner T, Vandewalle S, Toye K, Lapauw B, Kaufman JM, T'Sjoen G. Body composition, bone turnover, and bone mass in trans men during testosterone treatment: 1-year follow-up data from a prospective case-controlled study (ENIGI). *Eur J Endocrinol.* 2015;172(2):163–71. doi: 10.1530/EJE-14-0586.
19. Van Caenegem E, Taes Y, Wierckx K, Vandewalle S, Toye K, Kaufman JM, Schreiner T, Haraldsen I, T'Sjoen G. Low bone mass is prevalent in male-to-female transsexual persons before the start of cross-sex hormonal therapy and gonadectomy. *Bone.* 2013;54(1):92–7. doi: 10.1016/j.bone.2013.01.039.
20. Shao T, Grossbard ML, Klein P. Breast cancer in female-to-male transsexuals: two cases with a review of physiology and management. *Clin Breast Cancer.* 2011;11(6):417–9. doi: 10.1016/j.clbc.2011.06.006.
21. Nikolic DV, Djordjevic ML, Granic M, Nikolic AT, Stanimirovic VV, Zdravkovic D, Jelic S. Importance of revealing a rare case of breast cancer in a female to male transsexual after bilateral mastectomy. *World J Surg Oncol.* 2012;10:280. doi: 10.1186/1477-7819-10-280.
22. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA; UK Clinical Cytogenetics Group. Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9(3):239–46. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70033-0.
23. Mueller A, Gooren L. Hormone-related tumors in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(3):197–202. doi: 10.1530/EJE-08-0289.
24. Turo R, Jallad S, Prescott S, Cross WR. Metastatic prostate cancer in transsexual diagnosed after three decades of estrogen therapy. *Can Urol Assoc J.* 2013;7(7–8):E544–6. doi: 10.5489/cuaj.175.
25. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008;149(3):185–91. doi: 10.7326/0003-4819-149-3-200808050-00008.

Current approaches to gender dysphoria management: an endocrinologist's perspective

N.I. Volkova¹ • I.Yu. Davidenko¹ • Yu.S. Degtyareva¹

Understanding of people with impaired gender identity in society, academic and science world is constantly changing due to increased awareness, openness and availability of the information on transgender people and their life. It is known that the social and psychological state of transgenders depends at a great extent on the quality of their medical care, including hormonal treatment. Unfortunately, until recently the awareness of this problem among many physicians (clinical psychologists, psychiatrists, endocrinologists, etc.) in the Russian Federation remained insufficient, and no unified standards of medical and psychological care for transgender people in Russia have been developed. As a result, when referring to various specialists, people with impaired gender identity commonly do not receive adequate recommendations and proper comprehensive medical follow-up. An endocrinologist, who prescribes hormonal treatment and performs long-term

(usually life-long) follow-up and monitoring of adverse events, is one of the key team members to provide medical care to transgender patients. The article presents current views on definitions, diagnostic criteria and principles of endocrine therapy for gender dysphoria and gender incongruence, as well as highlights medical risks, associated with hormonal treatment, and a monitoring plan for patients receiving corrective therapy.

Key words: endocrine therapy, gender dysphoria, gender incongruence, transgender

For citation: Volkova NI, Davidenko IYu, Degtyareva YuS. Current approaches to gender dysphoria management: an endocrinologist's perspective. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(2):166–74. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-020.

Received 28 February 2019; accepted 9 April 2019; published 22 April 2019

Natalia I. Volkova – MD, PhD, Professor, Vice-Chancellor on Scientific Research, Head of Department of Internal Diseases No. 3¹

Ilya Yu. Davidenko – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases No. 3¹

Yuliya S. Degtyareva – Resident, Department of Internal Diseases No. 3¹

✉ 134 Evdokimova ul., Rostov-on-Don, 344068, Russian Federation. Tel.: +7 (918) 851 53 30. E-mail: i.s.degtyareva@gmail.com

Funding

The literature search and analysis, as well as the preparation of the manuscript were performed without financial contributions from any third party.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

All the authors contributed significantly to the work and for the paper, discussed the results and commented on them, have read and approved the final manuscript.

¹ The Rostov State Medical University; 29, Nakhichevskiy pereulok, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Клинический случай поздней манифестации первичной надпочечниковой недостаточности в рамках аутоиммунного полигланулярного синдрома 1-го типа

Трошина В.В.¹ • Гребенникова Т.А.¹ • Белая Ж.Е.¹**Трошина Виктория Вадимовна** –
клинический ординатор¹✉ 117036, г. Москва, ул. Дмитрия
Ульянова, 11, Российская Федерация.
Тел.: +7 (977) 116 20 15.
E-mail: for.troshina@gmail.com**Гребенникова Татьяна Алексеевна** –
канд. мед. наук, ст. науч. сотр.,
отделение нейроэндокринологии
и остеопатий¹**Белая Жанна Евгеньевна** – д-р
мед. наук, профессор, заведующая
отделением нейроэндокринологии
и остеопатий¹¹ ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр эндокри-
нологии» Минздрава России; 117036,
г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11,
Российская Федерация

В статье описано клиническое наблюдение первичной надпочечниковой недостаточности с манифестацией в нетипично позднем возрасте. Надпочечниковая недостаточность в совокупности с другими клиническими симптомами позволила предположить наличие аутоиммунного полигланулярного синдрома 1-го типа. В последующем диагноз подтвержден результатами генетического исследования. К особенностям данного клинического наблюдения можно отнести возраст пациента, при котором произошла манифестация заболевания, – 49 лет. Отсутствие лечения привело к выраженной декомпенсации состояния пациента. Приведенное клиническое наблюдение призвано акцентировать внимание врачей на необходимости первичного выявления больных с надпочечниковой недостаточностью и проведения адекватной своевременной терапии.

Принимая во внимание встречающиеся трудности диагностики, следует повышать осведомленность о данном заболевании практикующих врачей разных специальностей.

Ключевые слова: аутоиммунный полигланулярный синдром 1-го типа, первичная надпочечниковая недостаточность, ген *AIRE*, кандидоз, гипопаратиреоз

Для цитирования: Трошина ВВ, Гребенникова ТА, Белая ЖЕ. Клинический случай поздней манифестации первичной надпочечниковой недостаточности в рамках аутоиммунного полигланулярного синдрома 1-го типа. Альманах клинической медицины. 2019;47(2):175–9. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-017.

Поступила 04.03.2019; принята к публикации 27.03.2019; опубликована 03.04.2019

Аутоиммунный полигланулярный синдром 1-го типа (АПС-1) характеризуется сочетанием трех основных заболеваний: хронического кожно-слизистого кандидоза, первичного гипопаратиреоза и первичной хронической надпочечниковой недостаточности (1-ХНН) [1, 2]. Принят также термин «аутоиммунная полиэндокринопатия – кандидоз – эктодермальная дистрофия» (АРЕСД). Манифестация компонентов заболевания протекает в достаточно точном хронологическом порядке: более чем в половине случаев первым проявлением АПС-1 становится кандидоз, вторым – гипопаратиреоз и третьим – надпочечниковая недостаточность. Вместе с тем сочетание всех симптомов из триады встречается только у половины больных с подтвержденным АПС-1. Возможно присоединение и других аутоиммунных заболеваний: первичного гипогонадизма, первичного гипотиреоза, сахарного диабета 1-го типа, аутоиммунного гепатита, аутоиммунной энтеропатии и более редких нейроэндокринных симптомов. Следует отметить, что

«дополнительные» заболевания могут предшествовать развитию классической триады синдрома.

Подтверждением АПС-1 служит обнаружение мутации в гене *AIRE* (ген аутоиммунного регулятора). Наиболее частый вариант мутации для российской популяции – p.R257 (c.769C>T) [3]. Посредством *AIRE*-зависимого механизма в эпителиоцитах мозгового вещества тимуса происходит экспрессия ряда аутоантигенов периферических тканей в небольших количествах. Дефект гена *AIRE* нарушает формирование центральной иммунной толерантности. В эксперименте доказано, что выключение гена *AIRE* формирует аутоиммунное поражение ряда эндокринных органов и сетчатки [4, 5].

Несмотря на то что манифестация АПС-1 традиционно происходит в молодом возрасте с проявлением полной клинической картины до 20 лет [1, 2], в литературе встречается описание случаев АПС-1, диагностированных в более позднем возрасте. Существует мнение, согласно которому пациентов любого возраста, страдающих в течение



3 лет рецидивирующим, рефрактерным к противогрибковой терапии кандидозом, следует подвергнуть скринингу на первичные иммунодефициты и мутации гена *AIRE* [6, 7]. Аналогичный скрининг рекомендовано проводить группам детей с аутоиммунным гепатитом, аутоиммунной полиморфной эритемой и аутоиммунной энтеропатией неясной этиологии [3]. Соблюдение данных рекомендаций затрудняет малая осведомленность клиницистов о заболевании. На практике возникают сложности и с верификацией отдельных компонентов АПС-1, таких как гипопаратиреоз (распространенность среди общей популяции составляет 24–37 случаев на 1 млн) и 1-ХНН (распространенность – 140 случаев на 1 млн) [8–11].

Учитывая, что в настоящее время аутоиммунные полиглангулярные синдромы представляют трудность для диагностики в силу низкой распространенности и малой осведомленности специалистов, а также вариативности манифестации компонентов синдрома и встречаемости в разных возрастных группах, мы считаем важным представить клиническое наблюдение поздней манифестации 1-ХНН у пациента 49 лет с не диагностированным ранее АПС-1.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 49 лет, обратился в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на выраженную общую и мышечную слабость, сухость во рту, жажду, учащенное ночное мочеиспускание, желтушность кожных покровов, выпадение волос, тошноту и рвоту, склонность к запорам, снижение слуха, потерю массы тела на 20 кг за 6 месяцев. При осмотре: рост 164 см, масса тела 49 кг (индекс массы тела 18,2), артериальное давление 65/40 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 60 уд./мин, кожные покровы умеренно гиперпигментированы с выраженной пигментацией в кожных складках. Передвижение с помощью кресла-каталки из-за выраженной слабости.

В анамнезе – хронический рецидивирующий кандидоз с 3 лет, аплазия правой почки. В 39 лет пациент отметил изменения походки по типу «утиной». В возрасте 41 года пациент перенес субмуккозную эзофагокардиомиотомию с фундопликацией по поводу ахалазии пищевода 3-й степени.

Резкое ухудшение состояния пациента произошло в течение последних 6 месяцев: нарастание мышечной слабости, прогрессивное снижение массы тела. За последние 3 месяца появились выраженная одышка, сухость во рту и жажда, учащенное ночное мочеиспускание, активное выпадение волос, тошнота и рвота, склонность к запорам, снижение слуха. В динамике развивалась атрофия мышц.

Пациент наблюдался у невролога с диагнозом «вторичный миопатический синдром, наследственное первично-мышечное заболевание». За 2 месяца до госпитализации при обследовании впервые выявлены электролитные нарушения: натрий 129 ммоль/л (референсные значения 135–145), калий 5,9 ммоль/л (3,6–4,8); исследована глюкоза – 3,7 ммоль/л.

За месяц до госпитализации впервые выявлен низкий уровень паратгормона – 3 пг/мл (9,5–62) на фоне нормокальциемии – кальций общий 2,54 ммоль/л (2–2,7), гиперфосфатемия – 2,02 ммоль/л (0,81–1,55).

При обращении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России пациент был госпитализирован в состоянии средней тяжести, обусловленном клинической картиной декомпенсации 1-ХНН, которая была подтверждена результатами гормонального анализа крови, выполненного в срочном порядке: уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ) повышен до 1497 пг/мл (7–66), уровень кортизола снижен до 47 нмоль/л (123–626). Как следствие декомпенсации 1-ХНН отмечалась выраженная гипонатриемия – натрий 127 ммоль/л (135–145) и незначительная гиперкалиемия – калий 4,9 ммоль/л (3,6–4,8).

В стационаре на фоне инициации парентеральной заместительной гормональной терапии глюкокортикоидами (до 200 мг гидрокортизона внутримышечно в сутки) с последующим переводом на пероральный прием таблетированных форм (гидрокортизон 35 мг/сут) клинические симптомы первичной надпочечниковой недостаточности были нивелированы. Кроме того, была инициирована терапия минералокортикоидами – флудрокортизон 0,05 мг/сут.

При обследовании выявлено снижение паратгормона до 13,83 пг/мл (15–65) в сочетании со снижением уровня общего кальция до 2,09 ммоль/л (2,15–2,55) и ионизированного кальция до 0,43 ммоль/л (1,15–1,35) – верифицирован гипопаратиреоз. Проводилась терапия альфакальциолом 1 мкг/сут и карбонатом кальция 1000 мг/сут, колекальциферолом в насыщающих дозах – с положительным эффектом (уровень ионизированного кальция вырос до 1,17 (1,15–1,35) ммоль/л).

Для исключения кандидоза желудочно-кишечного тракта проводилась гастроскопия, во время которой была выполнена баллонная дилатация анастомоза, вызванного рубцовой стриктурой верхней трети пищевода; признаки кандидоза выявлены не были.

Исходя из наличия у пациента изменений походки по типу «утиной», для исключения некроза тазобедренных суставов была выполнена рентгенография костей таза и тазобедренных суставов, показавшая умеренно выраженные признаки деформирующего артроза в подвздошно-крестцовых и тазобедренных суставах, лигаментоз крыльев подвздошных костей.



Пациент выписан из стационара на 11-е сутки с диагнозом «первичная надпочечниковая недостаточность, медикаментозная компенсация. Гипопаратиреоз, медикаментозная компенсация. Хронический кандидоз, ремиссия. Состояние после субмукозной эзофагокардиомиотомии с фундопликацией по поводу ахалазии пищевода 3-й степени от 2010 г. Баллонная дилатация анастомоза верхней трети пищевода от 18.01.2019. Врожденная аплазия правой почки». Учитывая наличие кандидоза с детского возраста, гипопаратиреоза и первичной надпочечниковой недостаточности, заподозрен АПС-1. Диагноз подтвержден генетическим анализом крови, выявлен гомозиготный вариант мутации с.769С>Т р.Р257Х в гене *AIRE*. Следует отметить, что наследственный анамнез пациента не был отягощен.

Обсуждение

Первичная надпочечниковая недостаточность хотя и имеет яркую клиническую картину, но из-за неспецифичности симптомов часто прячется под маской другого заболевания. Хроническая усталость и уменьшение массы тела могут быть ошибочно приняты за депрессию. Такие признаки, как снижение массы тела, тошнота, боль в животе неясной локализации – за заболевания желудочно-кишечного тракта. А артериальная гипотензия, обмороки, судороги – за неврологическую или сердечно-сосудистую патологию. Тяга к соленому часто трактуется как индивидуальная пищевая привычка. Однако изменение цвета кожных покровов, принимаемое пациентами за загар, специалиста должно насторожить. Согласно результатам многоцентрового ретроспективного исследования с участием 272 пациентов с 1-ХНН, проходивших обследование в больницах Норвегии и Швеции в период 1978–2016 гг., наиболее подозрительным в отношении 1-ХНН является необъяснимое снижение уровня натрия, на основании которого можно делать вывод о необходимости исследования утреннего кортизола и АКГТ [10]. Гипонатриемия, гиперкалиемия и гипогликемия относятся к косвенным лабораторным признакам некомпенсированной 1-ХНН, отражающим дефицит глюко- и минералокортикоидов [11, 12].

Пациентам с клинической картиной первичной надпочечниковой недостаточности первым этапом необходимо определить уровень кортизола и АКГТ в сыворотке крови утром, при этом лечение глюкокортикоидами можно начать, не дожидаясь результатов анализов, для компенсации общего состояния больного [1, 10]. 1-ХНН соответствует низкий уровень кортизола на фоне высокого уровня АКГТ. Низконормальный уровень кортизола не исключает диагноз и встречается

довольно часто, поэтому анализ имеет ограниченное диагностическое значение. Более чувствительным и специфичным считается тест с 1-24 АКГТ [11, 13], однако в России его проведение затруднено в связи с недоступностью препарата. Именно поэтому в качестве вспомогательного метода верифицировать 1-ХНН позволяет снижение кортизола в суточной моче и отсутствие выброса кортизола во время проведения пробы с инсулиновой гипогликемией. Для подтверждения дефицита минералокортикоидов возможно определение ренина и альдостерона плазмы – высокий уровень ренина в сочетании с нормальным/низким уровнем альдостерона подтверждает диагноз [14].

Поздняя диагностика 1-ХНН ведет к развитию декомпенсации состояния пациента с высоким риском адреналового криза, потенциально опасного для жизни. Трудности диагностики, связанные с низкой осведомленностью о заболевании, описаны в данном клиническом наблюдении на этапе обследования до обращения в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Специалисты не учли такие факты, как выявление гипонатриемии и гиперкалиемии, тогда как их наличие полностью соответствует проявлению 1-ХНН. Обращают на себя внимание и гиперпигментация кожных покровов пациента и выраженная гипотензия, а характерный длительный анамнез рецидивирующего кожно-слизистого кандидоза указывает на наличие наследственного заболевания. Тем не менее исследования уровня кортизола не проведено, что привело к выраженной декомпенсации состояния пациента. Кроме того, без внимания специалистов остались симптомы гипопаратиреоза, выявление сниженных уровней кальция и паратормона. Особенностью данного клинического случая является возраст пациента на момент манифестации 1-ХНН – 49 лет, что встречается крайне редко [6, 7].

Терапия 1-ХНН представляет собой замещение собственной секреции глюко- и минералокортикоидов надпочечников в физиологическом суточном режиме. В настоящее время применяют препараты гидрокортизона и флудрокортизона в различных режимах [11, 13, 14]. При использовании у пациента К. многократного суточного приема достигнут хороший результат: если при госпитализации пациент нуждался в кресле-каталке, то к моменту выписки он свободно передвигался самостоятельно.

Согласно данным литературы и исходя из опыта клинической практики, при наличии компонентов АПС-1 целесообразно проводить исследование гена *AIRE* в 2 этапа. Сначала осуществляется



поиск наиболее частой мутации – p.R257, поскольку это экономически выгодный и доступный метод. И только при получении отрицательного результата проводится дорогостоящее секвенирование всех экзонов гена *AIRE* [3]. В приведенном клиническом наблюдении диагноз АПС-1 был подтвержден по результатам 1-го этапа генетического исследования, что позволило не прибегать ко 2-му, более дорогостоящему этапу.

Заключение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует важность своевременной диагностики АПС-1,

проведения генетического анализа крови при появлении одного из компонентов синдрома в детском возрасте, поскольку качество жизни и прогноз напрямую зависят от степени компенсации компонентов синдрома. В литературе подробно описаны алгоритмы диагностики, в том числе при сомнениях в диагнозе, поэтому следует повышать осведомленность врачей разных специальностей об АПС-1 в целом, его компонентах и «масках», за которыми он скрывается. Следует отметить, что возраст пациента не должен быть основополагающим критерием диагностики заболевания. ☺

Дополнительная информация

Конфликт интересов

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

Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации.

Литература

1. Ларина АА, Трошина ЕА, Иванова ОН. Аутоиммунные полигланулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики. В: Трошина ЕА, ред. Сборник методических рекомендаций (в помощь практическому врачу). Тверь: Триада; 2017. С. 59–74.
 2. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev.* 2002;23(3):327–64. doi: 10.1210/edrv.23.3.0466.
 3. Orlova EM, Bukina AM, Kuznetsova ES, Kareva MA, Zakharova EU, Peterkova VA, Dedov II. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 in Russian patients: clinical variants and autoimmune regulator mutations. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(6):449–57. doi: 10.1159/000313585.
 4. Bello MO, Garla VV. Polyglandular Autoimmune Syndrome Type I. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018–2019 Jan 27.
 5. Корнева ЕА, Петяева АВ, Федоткина ТВ, Чурилов ЛП, Шенфельд И. Итоги и перспективы развития аутоиммунологии в мире (По материалам 11-го международного конгресса в Лиссабоне 16–20 мая 2018 года). Сообщение I: Первая академия аутоиммунитета. *Медицинская иммунология.* 2019;21(1): 171–88. doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-171-188.
 6. Mazza C, Buzi F, Ortolani F, Vitali A, Notarangelo LD, Weber G, Bacchetta R, Soresina A, Lougaris V, Greggio NA, Taddio A, Pasic S, de Vroede M, Pac M, Kilic SS, Ozden S, Rusconi R, Martino S, Capalbo D, Salerno M, Pignata C, Radetti G, Maggiore G, Plebani A, Notarangelo LD, Badolato R. Clinical heterogeneity and diagnostic delay of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome. *Clin Immunol.* 2011;139(1):6–11. doi: 10.1016/j.clim.2010.12.021.
 7. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med.* 1990;322(26):1829–36. doi: 10.1056/NEJM199006283222601.
 8. Гребенникова ТА, Белая ЖЕ, Мельниченко ГА. Гипопаратиреоз: современное представление о заболевании и новые методы лечения. *Эндокринная хирургия.* 2017;11(2): 70–80. doi: 10.14341/serg2017270-80.
 9. Умярова ДШ, Гребенникова ТА, Тарбаева НВ, Белая ЖЕ. Лечение тяжелого идиопатического гипопаратиреоза на примере клинического случая. *Остеопороз и остеопатия.* 2018;21(2):36–40. doi: 10.14341/osteo9878.
 10. Saevik ÅB, Åkerman AK, Grønning K, Nermoen I, Volland SF, Finnes TE, Isaksson M, Dahlqvist P, Bergthorsdottir R, Ekwall O, Skov J, Nedrebø BG, Hulting AL, Wahlberg J, Svartberg J, Høybye C, Bleskestad IH, Jørgensen AP, Kämpe O, Øksnes M, Bensing S, Husebye ES. Clues for early detection of autoimmune Addison's disease – myths and realities. *J Intern Med.* 2018;283(2):190–9. doi: 10.1111/joim.12699.
 11. Юкина МЮ, Трошина ЕА, Платонова НМ, Бельцевич ДГ. Надпочечниковая недостаточность. В: Трошина ЕА, ред. Сборник методических рекомендаций (в помощь практическому врачу). Тверь: Триада; 2017. С. 149–92.
 12. Chakera AJ, Vaidya B. Addison disease in adults: diagnosis and management. *Am J Med.* 2010;123(5):409–13. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.12.017.
 13. Barthel A, Benker G, Berens K, Diederich S, Manfras B, Gruber M, Kanczkowski W, Kline G, Kamvissi-Lorenz V, Hahner S, Beuschlein F, Brennan A, Boehm BO, Torpy DJ, Bornstein SR. An update on Addison's disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(2–03):165–75. doi: 10.1055/a-0804-2715.
 14. Фадеев ВВ, Мельниченко ГА. Надпочечниковая недостаточность. *Русский медицинский журнал.* 2001;(24):1088–94.
1. Larina AA, Troshina EA, Ivanova ON. Autoimmune polyglandular syndromes in the adults: the genetic and immunological diagnostic criteria. In: Troshina EA, editor. Collection of guidelines (to help the practitioner). Tver: Triada; 2017. P. 59–74. Russian.
2. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: au-



toantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev.* 2002;23(3):327–64. doi: 10.1210/edrv.23.3.0466.

3. Orlova EM, Bukina AM, Kuznetsova ES, Kareva MA, Zakharova EU, Peterkova VA, Dedov II. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 in Russian patients: clinical variants and autoimmune regulator mutations. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(6):449–57. doi: 10.1159/000313585.
4. Bello MO, Garla VV. Polyglandular Autoimmune Syndrome Type I. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018–2019 Jan 27.
5. Korneva EA, Petyaeva AV, Fedotkina TV, Churilov LP, Shoenfeld Y. Synopsis and prospects of autoimmunology development worldwide (After the materials of the 11th International Congress in Lisbon, May 16–20, 2018). *Proceeding I: First Academy of Autoimmunity. Medical Immunology (Russia).* 2019;21(1):171–88. Russian. doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-171-188.
6. Mazza C, Buzi F, Ortolani F, Vitali A, Notarangelo LD, Weber G, Bacchetta R, Soresina A, Lougaris V, Greggio NA, Taddio A, Pasic S, de

Vroede M, Pac M, Kilic SS, Ozden S, Rusconi R, Martino S, Capalbo D, Salerno M, Pignata C, Radetti G, Maggiore G, Plebani A, Notarangelo LD, Badolato R. Clinical heterogeneity and diagnostic delay of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome. *Clin Immunol.* 2011;139(1):6–11. doi: 10.1016/j.clim.2010.12.021.

7. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med.* 1990;322(26):1829–36. doi: 10.1056/NEJM199006283222601.
8. Grebennikova TA, Belaya ZE, Melnichenko GA. Hypoparathyroidism: disease update and new methods of treatment. *Endocrine Surgery.* 2017;11(2):70–80. Russian. doi: 10.14341/serg2017270-80.
9. Umiarova DS, Grebennikova TA, Tarbaeva NV, Belaya ZE. Treatment of severe idiopathic hypoparathyroidism: a case report. 2018;21(2): 36–40. *Osteoporosis and Bone Diseases. Russian.* doi: 10.14341/osteo9878.
10. Saevik ÅB, Åkerman AK, Grønning K, Nermoen I, Valland SF, Finnes TE, Isaksson M, Dahlqvist P, Bergthorsdottir R, Ekwall O,

Skov J, Nedrebø BG, Hulting AL, Wahlberg J, Svartberg J, Höybye C, Bleskestad IH, Jørgensen AP, Kämpe O, Øksnes M, Bensing S, Husebye ES. Clues for early detection of autoimmune Addison's disease – myths and realities. *J Intern Med.* 2018;283(2):190–9. doi: 10.1111/joim.12699.

11. Yukina MYu, Troshina EA, Platonova NM, Beltsevich DG. Adrenal insufficiency. In: Troshina EA, editor. *Collection of guidelines (to help the practitioner).* Tver: Triada; 2017. P. 149–92. Russian.
12. Chakera AJ, Vaidya B. Addison disease in adults: diagnosis and management. *Am J Med.* 2010;123(5):409–13. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.12.017.
13. Barthel A, Benker G, Berens K, Diederich S, Manfras B, Gruber M, Kanczkowski W, Kline G, Kamvissi-Lorenz V, Hahner S, Beuschlein F, Brennand A, Boehm BO, Torpy DJ, Bornstein SR. An update on Addison's disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(2–03):165–75. doi: 10.1055/a-0804-2715.
14. Fadeev VV, Melnichenko GA. Adrenal insufficiency. *Russian Medical Journal.* 2001;(24): 1088–94. Russian.

A case of late manifestation of primary adrenal insufficiency in the autoimmune polyglandular syndrome type 1

V.V. Troshina¹ • T.A. Grebennikova¹ • Zh.E. Belaya¹

The article describes a clinical case of primary adrenal insufficiency which manifested at an atypically advanced age. Primary adrenal insufficiency combined with other clinical symptoms suggested the autoimmune polyendocrine syndrome type 1. Subsequently, the diagnosis was confirmed by the results of genetic testing. The particulars of the clinical case include the age of patient at manifestation of the disease (49 years). The lack of treatment resulted in dramatic clinical decompensation. This clinical case is intended to draw clinicians' attention to the necessity of detection of primary adrenal insufficiency and appropriate and timely treatment. Taking into account eventual diagnostic problems, it is necessary to raise

awareness about this disease among practicing doctors of various specialties.

Key words: autoimmune polyglandular syndrome type 1, primary adrenal insufficiency, *AIRE* gene, candidiasis, hypoparathyroidism

For citation: Troshina VV, Grebennikova TA, Belaya ZE. A case of late manifestation of primary adrenal insufficiency in the autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(2):175–9. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-017.

Received 4 March 2019; accepted 27 March 2019; published 3 April 2019

Viktoriya V. Troshina – Resident¹

✉ 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation. Tel.: +7 (977) 116 20 15. E-mail: for.troshina@gmail.com

Tatiana A. Grebennikova – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Neuroendocrinology and Bone Diseases¹

Zhanna E. Belaya – MD, PhD, Professor, Head of Department of Neuroendocrinology and Bone Diseases¹

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed his informed consent for the publication of his personal medical information.

¹ National Medical Research Center of Endocrinology; 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Мутации в гене *HNF1A* как причина сахарного диабета MODY3: описание клинического наблюдения

Демидова Т.Ю.¹ • Грицкевич Е.Ю.¹ • Балутина О.В.¹

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета¹

Грицкевич Елена Юрьевна – ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета¹

✉ 117393, г. Москва, ул. Академика Пилюгина, 14/1–157, Российская Федерация. Тел.: +7 (985) 641 52 43. E-mail: genyan.7@mail.ru

Балутина Ольга Владимировна – клинический ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета¹

Генетические нарушения функции β-клеток поджелудочной железы и/или факторов, участвующих в метаболизме глюкозы, лежат в основе моногенных форм сахарного диабета. Диагностика сахарного диабета типа MODY представляет сложность в связи с редкостью выявления в реальной клинической практике, необходимостью использования молекулярно-генетического исследования для подтверждения специфических мутаций. Ошибки в диагностике сахарного диабета этого типа могут приводить к неверному выбору сахароснижающей терапии, что становится ключевой проблемой в лечении таких больных. В описанном клиническом наблюдении диагноз сахарного диабета MODY3, связанного с мутациями в транскрипционном факторе *HNF1A*, был подтвержден во время беременности пациентки, то есть спустя более 15 лет от манифестации заболевания в детском возрасте, несмотря на

типичные проявления и наличие специфического семейного анамнеза. Оптимизировать раннюю диагностику и ведение данной когорты больных позволят накопление теоретических знаний и практического опыта, а также расширение диагностических возможностей, в том числе увеличение доступности молекулярно-генетического исследования.

Ключевые слова: сахарный диабет, MODY, молекулярно-генетическое исследование, мутация

Для цитирования: Демидова ТЮ, Грицкевич ЕЮ, Балутина ОВ. Мутации в гене *HNF1A* как причина сахарного диабета MODY3: описание клинического наблюдения. Альманах клинической медицины. 2019;47(2):180–5. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-021.

Поступила 18.02.2019; принята к публикации 16.04.2019; опубликована 13.05.2019

¹ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

Сахарный диабет типа MODY – одна из моногенных форм сахарного диабета. Верификация диагноза предполагает проведение молекулярно-генетического исследования и считается ключевым фактором успешного лечения пациента. Известно 14 генов-кандидатов MODY, сообразно с этим выделено 14 подтипов MODY [1]. MODY3, связанный с мутациями в транскрипционном факторе *HNF1A* (ядерный фактор гепатоцитов 1-альфа), относится к одной из самых распространенных форм моногенного сахарного диабета [2]. Мутации в гене *HNF1A* приводят к нарушению секреции инсулина клеткой, однако механизм до сих пор полностью не изучен. Более того, как у самих пациентов с MODY3, так и у их родственников степень нарушения секреции инсулина может быть чрезвычайно изменчивой, что

указывает на вероятное влияние генов-модификаторов. Распространенность MODY не вполне ясна, так как нет четких критериев включения в исследования, а стоимость молекулярно-генетического исследования довольно высока.

К настоящему времени в гене *HNF1A* описаны более 400 различных мутаций. Наиболее часто встречаются миссенс-мутации, нередко – мутации по типу сдвига рамки считывания, реже – мутации сайта сплайсинга, нонсенс-мутации, делеции [3].

Клиническая картина заболевания весьма вариативна. В среднем до десятилетнего возраста большинство носителей мутации имеют нормальные показатели гликемии. У детей более старшего возраста определяется незначительное превышение верхней границы нормы гликемии с последующим прогрессированием нарушения

**Таблица 1.** Дифференциальная диагностика сахарного диабета типа MODY с другими формами сахарного диабета [7]

Параметр	MODY	Сахарный диабет 1-го типа	Сахарный диабет 2-го типа
Тип наследования	Моногенный аутосомно-доминантный	Генетическая предрасположенность ассоциирована с системой HLA	Полигенный
Возраст начала	Как правило, до 25 лет	Детский и молодой возраст	Чаще средний и пожилой возраст, редко у детей и подростков (при ожирении)
Наличие аутоантител к инсулину, β -клеткам, GAD	Нет	Определяются	Нет
Ассоциация с системой HLA	Нет	Ассоциирован	Нет
Кетоацидоз во время манифестации	Не характерен	Характерен	Не характерен
Секреция инсулина и С-пептида	Сохранена более чем через 3 года от установления диагноза	Выраженно нарушена	Чаще сохранена
Потребность в инсулине	Низкая потребность в инсулине или возможность обходиться без инсулина	Абсолютная	Чаще – возможность обходиться без инсулина
Ожирение	Не характерно	Не характерно	Типично

углеводного обмена [4]. Для MODY3 характерно снижение почечного порога для глюкозы, что может проявляться бессимптомной глюкозурией [5]. Данный феномен объясняется наличием дефекта натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (sodium glucose cotransporter type 2 – SGLT2) вследствие экспрессии HNF1A в клетках почечных канальцев с контролем транскрипции гена SGLT2 [6].

Для этой формы диабета характерно отсутствие кетоацидоза в дебюте заболевания и наличие глюкозурии даже при незначительном повышении уровня гликемии натощак (5,5–8,5 ммоль/л) и постпрандиально (до 12–14 ммоль/л). При оценке семейного анамнеза прослеживаются случаи выявления диабета в двух, трех и более поколениях. Большинство пациентов после назначения диетотерапии в дебюте заболевания в последующем нуждаются в назначении сахароснижающих препаратов. Низкая потребность в инсулине отличает MODY3 от сахарного диабета 1-го типа. Обычно для достижения эффективного снижения уровня гликемии при MODY3 достаточно назначения секретогогов – препаратов сульфонилмочевины [7].

Пациенты с MODY3 подвержены всему спектру диабетических осложнений в зависимости от степени контроля гликемии, поэтому так

необходимы своевременная диагностика с верно выбранной тактикой лечения и регулярным скринингом [1, 7].

Дифференциальная диагностика заболевания нередко затруднена по причине отсутствия четких и выраженных отличий от других типов, а также осторожности специалистов, что продиктовано редкостью моногенных форм (табл. 1).

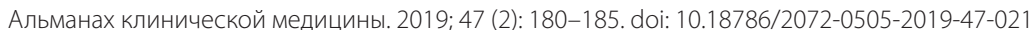
Окончательный диагноз сахарного диабета типа MODY3 устанавливается при наличии патогенных мутаций в гене HNF1A.

На данный момент опубликовано немало работ о сложностях в установлении диагноза при нетипичных проявлениях сахарного диабета и трудностях дифференциальной диагностики различных форм [3, 4, 8]. Приводим клиническое наблюдение выявления MODY3 у беременной молодой женщины с отягощенным семейным анамнезом.

Клиническое наблюдение

Пациентка А. (33 года) поступила в июле 2018 г. в Городскую клиническую больницу г. Москвы с жалобами на общую слабость, сухость во рту, развившимися во время настоящей беременности сроком 6–7 недель.

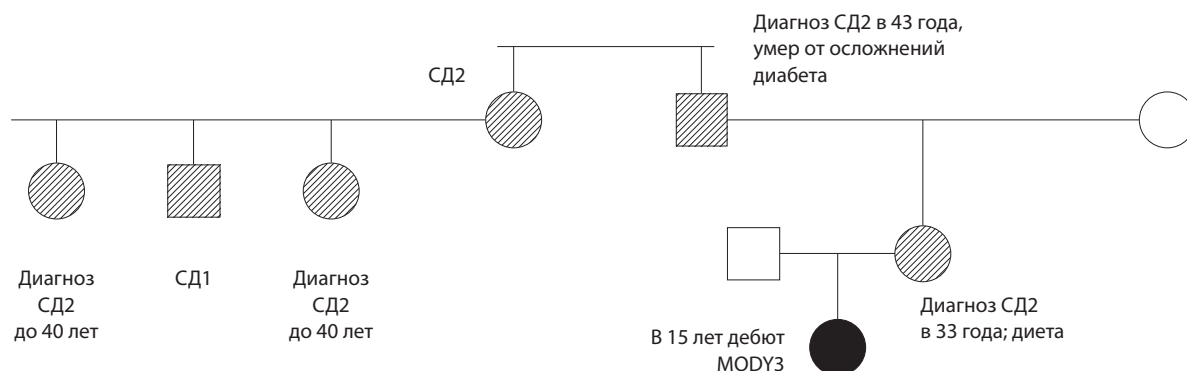
Anamnesis morbi: сахарный диабет с 15 лет, диагностирован при выявлении глюкозурии и гипергликемии



Выписана на диетотерапию. Проводился контроль гликемии, гипергликемии не отмечалось, в связи с чем оставалась на диетотерапии. В 2016 г. после обнаружения кетоновых тел в моче была госпитализирована в кетоацидотическом состоянии в эндокринологический стационар г. Самары. При обследовании был заподозрен сахарный диабет MODY, однако из-за отсутствия возможности провести молекулярно-генетическое исследование он не был подтвержден. При выписке рекомендовано: репаглинид 1 мг по ½ таб/день. Через месяц самостоятельно отменила терапию по причине частых гипогликемических состояний. Переведена эндокринологом на метформин 500 мг 2 раза в день. В момент госпитализации пероральные сахароснижающие препараты были отменены в связи с беременностью. У эндокринолога наблюдается, соблюдает низкоуглеводную диету, уровень гликемии контролирует по глюкометру. Ее уровень в течение дня колеблется от 4 до 8 ммоль/л. Гипогликемические состояния не отмечает. За последний год масса тела стабильная. Эпизодически беспокоят судороги в икроножных мышцах, онемение пальцев и стоп. В течение последних 2 недель до госпитализации наблюдалось ухудшение: стала нарастать слабость, тошнота. Исследовала кетоны в моче с помощью тест-полоски: положительные (++++). При обращении в женскую консультацию гинеколог вызвала бригаду скорой медицинской помощи.

Акушерско-гинекологический анамнез: менструации с 14 лет, регулярные. Настоящая беременность 1-я, сроком 6 недель (подтверждена данными анализа крови на хорионический гонадотропин человека, ультразвукового исследования). В 30 лет – киста желтого тела. Была выполнена пункция через задний свод влагалища.

Status praesens: сознание ясное. Кожные покровы обычной окраски. Отеки отсутствуют. Масса тела 50 кг, рост 164 см, индекс массы тела 18,5. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 17 в минуту. Тоны сердца ритмичные, ясные. Пульс 78 в минуту, удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное давление 115/80 мм рт. ст. Appetit сохранен. Язык влажный, чистый. Живот



Генеалогическое древо пробанда по материнской линии. Закрашены члены семьи с нарушениями углеводного обмена и мутациями в гене *HNFI A* (*MODY3*); заштрихованы – с нарушениями углеводного обмена (медико-генетическое исследование не проводилось).
Диагнозы, терапия указаны на момент проведения медико-генетического исследования. СД1 – сахарный диабет 1-го типа, СД2 – сахарный диабет 2-го типа



Таблица 2. Иммунохимические и биохимические исследования крови

Показатель	Значение	Диапазон
Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	1,8	0,4–4
Инсулин, мкМЕ/мл	33,2	0–29,1
С-пептид, нг/мл	4,39	0,9–7,1
Гликированный гемоглобин, %	5,3	4–6
Креатинин, мкмоль/л	65,4	45–97
Холестерин общий, мкмоль/л	3,9	2,9–6,2
Глюкоза сывороточная, ммоль/л	4,77	3,9–6,4
Аспаратаминотрансфераза, МЕ/л	16,8	0–35

мягкий, безболезненный. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Лабораторные анализы. В общем анализе крови отклонений не выявлено. В общем анализе мочи – кетоны при поступлении, глюкозурии нет. Биохимические показатели крови в пределах референсных значений, снижения инсулина и С-пептида не выявлено, данных за нарушение функции щитовидной железы не получено (табл. 2). Биохимический анализ мочи: микроальбумин 1,1 мг/л (0–30). Глюкоза венозной плазмы натощак 4,0–4,5 ммоль/л, постпрандиальная 4,5–5,0 ммоль/л.

Пациентке при выписке даны рекомендации по диетотерапии, установлены целевые значения уровня гликемии (натощак до 5,1 ммоль/л; через час после еды до 7 ммоль/л), при недостижении целевых значений гликемии показана инсулинотерапия. Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования для определения типа MODY, консультация генетика.

Получены результаты молекулярно-генетического исследования: «в гене *HNF1A* (MIM#: 142410, NM_000545.5) выявлен гетерозиготный вариант: с.526+1G>A. Описан. Патогенный».

Таким образом, подтвержден диагноз сахарного диабета MODY3.

Всю беременность пациентка находилась на диетотерапии, гликемия была в пределах целевых значений, кетоны в моче – отрицательные. За 3 недели до предполагаемой даты родов пациентка была госпитализирована в специализированный стационар, где проводилась токолитическая терапия бета2-адреномиметиком гексопреналином, на фоне которой фиксировалось повышение гликемии до 14 ммоль/л. Данный феномен описан и указан в инструкции к препарату, он обусловлен гликогенолитическим действием гексопреналина

(особенно при сахарном диабете). Пациентке проводилась терапия инсулином короткого действия по 4 Ед перед приемами пищи. Родоразрешение через естественные родовые пути, своевременное. Родилась живая доношенная девочка, масса тела 2960 г, рост 48 см. Оценка по шкале Апгар 9–10 баллов. В послеродовом периоде инсулинотерапия отменена, гликемия на диетотерапии в целевом диапазоне.

Обсуждение

Данный клинический пример сахарного диабета MODY3 представляет один из вариантов течения заболевания. Вариабельность проявлений может быть обусловлена различной пенетрантностью поврежденного гена, влиянием генов-модификаторов и прочими факторами. Можно выделить наиболее характерные черты MODY3 [7], которые отмечались у данной пациентки, однако окончательный диагноз был сформулирован лишь во время беременности в возрасте 33 лет:

- Относительно поздняя манифестация (10–40 лет), которая может быть спровоцирована факторами, вызывающими инсулинорезистентность (пубертат, беременность, ожирение). В случае данной пациентки манифестация в 15 лет (в пубертатный период).
- При манифестации во время беременности пациенткам часто диагностируют гестационный сахарный диабет.
- Гликемия при постановке диагноза вариабельна, может фиксироваться как гипергликемия натощак, так и постпрандиальная гипергликемия с нормогликемией натощак, а также манифестный сахарный диабет с высокой гипергликемией. В нашем клиническом наблюдении – выявление характерного типа кривой при проведении ПГТТ.
- Для MODY3 характерно снижение почечного порога для глюкозы с глюкозурией при относительно нормальных уровнях глюкозы в плазме крови, что отмечалось у нашей пациентки.
- Наследственная предрасположенность к сахарному диабету (у родственников – сахарный диабет 1-го и 2-го типов, установленный на 20, 30 или 40-м годах жизни, также заболевание у дедушек или бабушек в возрасте до 45 лет). В описанном нами клиническом наблюдении крайне типичный семейный анамнез (см. рисунок).
- Выраженная чувствительность к препаратам сульфонилмочевины, что может приводить к гипогликемии при их назначении. Наша пациентка получала секретогоги глиниды,



однако самостоятельно отменила их в связи с гипогликемиями.

- Сахарный диабет длительно без абсолютной инсулиновой потребности, хороший гликемический контроль при небольшой дозе инсулина или только на диетотерапии, что также соответствует представленному нами клиническому наблюдению.
- Постепенное прогрессирующее течение – требуется назначение инсулинотерапии после 45–50 лет и возможно развитие осложнений, как при сахарном диабете 1-го типа.

Особенностью данного клинического наблюдения является нетипичный кетоацидоз в дебюте заболевания. В остальном течение заболевания не отличается от описанных нами выше клинических черт MODY3: дебют сахарного диабета в подростковом возрасте с явлениями глюкозурии, отсутствие избыточной массы тела, *acanthosis nigricans*, дислипидемии и артериальной гипертензии, сохранность секреции инсулина. В описанном нами примере пациентке не проводилось исследование аутоантител, типичных для сахарного диабета 1-го типа, что, вероятно, было бы целесообразным при манифестации заболевания. В зависимости от типа MODY беременность может протекать по-разному и иметь различные осложнения. При MODY3 может возрасти потребность в инсулине, но наша пациентка находилась на диетотерапии на протяжении большей части

беременности. Инсулинотерапия потребовалась только с 35-й недели беременности (в связи с введением бета2-адреномиметика гексопреналина) в дозе 4 Ед инсулина короткого действия перед едой 3 раза в сутки. Введение инсулина длительного действия не проводилось. Как показано в ряде исследований, данный тип сахарного диабета не ассоциирован с большим весом ребенка при рождении [8]. В представленном клиническом наблюдении роды своевременные, вес ребенка при рождении нормальный. Известно, что у пациентов с MODY3 степень секреции инсулина может быть чрезвычайно изменчивой даже у родственников, возможно, вследствие действия генов-модификаторов, которые могут контролировать течение заболевания. Родственникам нашей пациентки молекулярно-генетическое исследование не проводилось, но было нами рекомендовано.

Заключение

Описанное нами клиническое наблюдение пациентки с сахарным диабетом MODY3, обусловленным мутацией в гене *HNF1A*, демонстрирует трудности в диагностике заболевания, несмотря на типичные проявления и характерный семейный анамнез. Увеличение доступности молекулярно-генетического исследования расширит возможности своевременной диагностики данного заболевания с назначением патогенетически обоснованного лечения. ©

Дополнительная информация

Конфликт интересов

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

Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации.

Литература

1. Anik A, Çatlı G, Abacı A, Böber E. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(3–4):251–63. doi: 10.1515/jpem-2014-0384.
2. Shih DQ, Stoffel M. Dissecting the transcriptional network of pancreatic islets during development and differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(25):14189–91. doi: 10.1073/pnas.251558998.
3. Colclough K, Bellanne-Chantelot C, Saint-Martin C, Flanagan SE, Ellard S. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha and 4 alpha in maturity-onset diabetes of the young and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat*. 2013;34(5):669–85. doi: 10.1002/humu.22279.
4. Кураева ТЛ, Сечко ЕА, Еремина ИА, Иванова ОН, Прокофьев СА. Особенности течения MODY3 у ребенка с фенотипом сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2013;16(2):88–93. doi: 10.14341/2072-0351-3762.
5. Stride A, Ellard S, Clark P, Shakespeare L, Salzmann M, Shepherd M, Hattersley AT. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1751–6. doi: 10.2337/diacare.28.7.1751.
6. Pontoglio M, Prié D, Cheret C, Doyen A, Leroy C, Froguel P, Velho G, Yaniv M, Friedlander G. HNF1alpha controls renal glucose reabsorption in mouse and man. *EMBO Rep*. 2000;1(4):359–65. doi: 10.1093/embo-reports/kvd071.
7. Зильберман ЛИ, Кураева ТЛ, Петеркова ВА. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению моногенных форм сахарного диабета у детей и подростков. М.; 2013. [Интернет]. Доступно на: <https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/mno.pdf>.
8. Mikusheva A, Mekhail A, Wheeler BJ. Pregnancy complicated by maternal MODY 3 and paternal MODY 2 diabetes and subsequent rapidly falling insulin requirement. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2018;2018:9451061. doi: 10.1155/2018/9451061.



References

1. Anik A, Çatlı G, Abacı A, Böber E. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(3–4):251–63. doi: 10.1515/jpem-2014-0384.
2. Shih DQ, Stoffel M. Dissecting the transcriptional network of pancreatic islets during development and differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(25):14189–91. doi: 10.1073/pnas.251558998.
3. Colclough K, Bellanne-Chantelot C, Saint-Martin C, Flanagan SE, Ellard S. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha and 4 alpha in maturity-onset diabetes of the young and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat.* 2013;34(5):669–85. doi: 10.1002/humu.22279.
4. Kuraeva TL, Sechko EA, Eremina IA, Ivanova ON, Prokof'ev SA. MODY3 in the child with type 2 diabetes mellitus phenotype: case report. *Diabetes Mellitus.* 2013;16(2):88–93. Russian. doi: 10.14341/2072-0351-3762.
5. Stride A, Ellard S, Clark P, Shakespeare L, Salzmänn M, Shepherd M, Hattersley AT. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care.* 2005;28(7):1751–6. doi: 10.2337/diacare.28.7.1751.
6. Pontoglio M, Prié D, Cheret C, Doyen A, Leroy C, Froguel P, Velho G, Yaniv M, Friedlander G. HNF1alpha controls renal glucose reabsorption in mouse and man. *EMBO Rep.* 2000;1(4):359–65. doi: 10.1093/embo-reports/kvd071.
7. Zilberman LI, Kurayeva TL, Peterkova VA. Federal clinical recommendations on diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Moscow; 2013. Russian. [Internet]. Available from: <https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/mno.pdf>.
8. Mikusheva A, Mekhail A, Wheeler BJ. Pregnancy complicated by maternal MODY 3 and paternal MODY 2 diabetes and subsequent rapidly falling insulin requirement. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2018;2018:9451061. doi: 10.1155/2018/9451061.

Mutations in the *HNF1A* gene as a cause of MODY3: a clinical case

T.Yu. Demidova¹ • E.Yu. Gritskevich¹ • O.V. Balutina¹

Genetic dysfunction of the pancreatic β -cells and/or factors participating in glucose metabolism can form the bases for monogenic types of diabetes mellitus. Diagnosis of MODY type of diabetes is difficult due to its rare identification in the real clinical practice and to the necessity of molecular genetic testing for the confirmation of specific mutations. Errors in the diagnosis of diabetes mellitus may be misleading for the choice of hypoglycemic treatment, which is the key problem in the management of these patients. In the clinical case described, the diagnosis of MODY3 related to the mutations in the *HNF1A* transcriptional factor was confirmed during pregnancy of the patient, i.e. more than 15 years had passed from manifestation of the disease in childhood, despite typical clinical symptoms and specific familial history.

Optimization of the early diagnosis and management of this patient cohort can be facilitated by accumulation of theoretical knowledge and practical experience, as well as improvement of diagnostic capacities, including higher availability of molecular genetic analysis.

Key words: diabetes mellitus, MODY, genetic testing, mutation

For citation: Demidova TYu, Gritskevich EYu, Balutina OV. Mutations in the *HNF1A* gene as a cause of MODY3: a clinical case. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(2):180–5. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-021.

Received 18 February 2019; accepted 16 April 2019; published 13 May 2019

Tatiana Yu. Demidova – MD, PhD, Professor, Faculty of General Medicine, Head of the Endocrinology Department¹

Elena Yu. Gritskevich – Assistant, Faculty of General Medicine, Endocrinology Department¹

✉ 14/1–157 Akademika Pilyugina ul., Moscow, 117393, Russian Federation. Tel.: +7 (985) 641 52 43. E-mail: genyan.7@mail.ru

Olga V. Balutina – Resident, Faculty of General Medicine, Endocrinology Department¹

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed his informed consent for the publication of his personal medical information.

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU); 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation



Клинические наблюдения

Тяжелая депрессия и рабдомиолиз как «маски» первичного гипотиреоза: клинические случаи

Кулагина Т.И.¹ • Корякова Н.В.¹ • Родионова О.А.¹ • Везикова Н.Н.¹ • Канноева И.И.²

Кулагина Татьяна Ивановна –
канд. мед. наук, доцент кафедры
госпитальной терапии Медицинского
института¹
✉ 185019, г. Петрозаводск,
ул. Пирогова, 3, Российская Федерация.
Тел.: +7 (921) 454 64 56.
E-mail: tik141@mail.ru

Корякова Нина Витальевна –
канд. мед. наук, ассистент кафедры
госпитальной терапии Медицинского
института¹

Родионова Ольга Александровна –
ассистент кафедры госпитальной
терапии Медицинского института¹

Везикова Наталья Николаевна – д-р
мед. наук, заведующая кафедрой
госпитальной терапии Медицинского
института¹

Канноева Ирина Ивановна –
заведующая эндокринологическим
отделением²

Актуальность. Первичный гипотиреоз – одно из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. Трудности диагностики сопряжены с отсутствием специфических и патогномичных клинических симптомов заболевания. Нередко до момента установления правильного диагноза больные гипотиреозом проходят «долгий путь» обследований и консультаций различных специалистов, что и показано нами на примере двух клинических наблюдений. В **клиническом наблюдении 1** описана поздняя диагностика тяжелого первичного гипотиреоза у женщины в возрасте 69 лет. Несмотря на наличие характерных клинических проявлений гипотиреоза (эпидермальный, отечный синдромы, энцефалопатия, депрессия, анемия), такие особенности клинической картины, как значительная потеря массы тела, асцит, низкий уровень холестерина, белков, электролитов, тяжелая анемия, направили диагностический поиск в сторону онкопатологии. Именно онколог впервые высказал предположение о возможном гипотиреозе, что в дальнейшем было подтверждено высоким уровнем тиреотропного гормона (ТТГ). **Клиническое наблюдение 2** демонстрирует развитие гипотиреоза у молодого мужчины, имеющего исходно почечную патологию. Ведущими клиническими симптомами

были слабость, миалгии, изменения со стороны нервной системы, цитолитический синдром, гиперхолестеринемия, которые неуклонно прогрессировали и привели к утрате трудоспособности пациента. **Заключение.** Представленные клинические наблюдения иллюстрируют многообразие клинической симптоматики манифестного гипотиреоза и указывают на важность знания данной патологии врачами разных специальностей. Вместе с тем следует отметить простоту и доступность лабораторной диагностики первичного гипотиреоза (достаточно выявления повышенного уровня ТТГ в сыворотке крови) и высокую эффективность его лечения левотироксином натрия.

Ключевые слова: манифестный гипотиреоз, щитовидная железа, тиреотропный гормон

Для цитирования: Кулагина ТИ, Корякова НВ, Родионова ОА, Везикова НН, Канноева ИИ. Тяжелая депрессия и рабдомиолиз как «маски» первичного гипотиреоза: клинические случаи. Альманах клинической медицины. 2019;47(2):186–94. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-012.

Поступила 27.12.2018; принята к публикации 28.02.2019; опубликована 15.03.2019

¹ ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»; 185910, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33, Российская Федерация

² БУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова»; 185019, г. Петрозаводск, ул. Пирогова, 3, Российская Федерация



Гипотиреоз – клинический синдром, развитие которого обусловлено стойким дефицитом тиреоидных гормонов или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне. Распространенность манифестного гипотиреоза в популяции составляет 0,2–2%, субклинического – до 10% [1–3]. Наибольшей частоты гипотиреоз достигает среди женщин старшей возрастной группы (от 3 до 18%) [1, 3]. В подавляющем большинстве случаев гипотиреоз является первичным, обусловлен поражением щитовидной железы. Причиной его развития у взрослых чаще служит хронический аутоиммунный тиреоидит, реже резекция щитовидной железы, терапия радиоактивным йодом и ряд других факторов [1–3]. Учитывая разнообразие клинических проявлений гипотиреоза, проблема его диагностики актуальна для врача любой специальности. Вместе с тем современная лабораторная диагностика заболевания достаточно проста, будучи основанной на определении в сыворотке крови уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (св. T_4). При первичном гипотиреозе уровень ТТГ всегда повышен. Уровень св. T_4 при субклиническом гипотиреозе нормальный, при манифестном – снижен [1].

Трудности диагностики гипотиреоза связаны с отсутствием специфических и патогномичных клинических симптомов заболевания. Классические клинические проявления манифестного гипотиреоза – утомляемость, слабость, зябкость, сонливость, депрессия, снижение памяти, слуха, замедление речи, охриплость голоса, выпадение волос, отеки, запоры, нарушения менструального цикла, анемия, дислипидемия и др. – неспецифичны, могут возникать при других заболеваниях. Нередко наблюдается стертое или моносимптомное течение гипотиреоза [4]. Как мы показали на примере двух клинических наблюдений, описанных ниже, до момента установления правильного диагноза больные гипотиреозом часто проходят «долгий путь» обследований и консультаций различных специалистов, при этом назначение левотироксина натрия – простой и эффективный способ устранения всех симптомов заболевания [5, 6].

Клиническое наблюдение 1

Описание

Пациентка Б. 69 лет поступила в тяжелом состоянии в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР) ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова». Сбор жалоб и анамнеза был затруднен в связи с выраженными проявлениями энцефалопатии. История

заболевания представлена со слов родственников и на основе медицинской документации.

Анамнез заболевания. В течение последних двух лет у больной появились и прогрессировали слабость, апатия, отсутствие интереса к жизни, мысли о смерти, снижение аппетита, вплоть до полного отказа от пищи, значительное уменьшение массы тела (за 2 года похудела на 20 кг). В течение последних двух месяцев увеличился в объеме живот. За месяц до госпитализации перестала вставать с кровати из-за выраженной слабости и апатии, развилась анорексия, перестала контактировать с родственниками, от медицинской помощи категорически отказывалась.

07.11.2017 в тяжелом состоянии пациентка была госпитализирована в терапевтическое отделение центральной районной больницы (ЦРБ) по месту жительства. Объективный статус при осмотре в ЦРБ: состояние тяжелое, сонлива, заторможена, кожные покровы сухие, с шелушениями, петехиями и экхимозами, пастозность кистей и лица, асцит. При лабораторных исследованиях выявлены отклонения от нормы: анемия (эритроциты – $2,83 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 74–80 г/л), увеличение скорости оседания эритроцитов – 31 мм/ч, снижение уровня холестерина – 2,9 ммоль/л, гликемия – 3 ммоль/л, повышение С-реактивного белка до 152 мг/л (референсный интервал (р.и.) – 0–5).

Основным направлением обследования пациентки в ЦРБ стал поиск онкопатологии. При проведении инструментальных методов обследования выявлено: наличие выпота в полости перикарда (расхождение листков перикарда на 13 мм) при нормальной фракции выброса (60%) по данным трансторакальной эхокардиографии; выраженный асцит и небольшое количество жидкости в малом тазу по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза. Рентгенограмма легких без патологии. УЗИ щитовидной железы: объем – 17,5 см³, контуры неровные, нечеткие, капсула уплотнена. Эхоструктура железы диффузно неоднородная за счет чередования участков обычной эхогенности и многочисленных мелких, местами сливающихся гипоехогенных участков различной формы с гиперэхогенными линейными и очаговыми фрагментами. Заключение: ультразвуковая картина соответствует аутоиммунному тиреоидиту.

Пациентка осмотрена психиатром, диагностирован депрессивно-ипохондрический синдром, энцефалопатия смешанного генеза, тяжелой степени; дерматологом – аллергический дерматит неуточненного генеза. Был проведен лапароцентез, эвакуировано 6 литров асцитической жидкости серозного характера с умеренным количеством лимфоцитов, немногочисленными нейтрофилами, единичными макрофагами, атипические клетки обнаружены не были.



Диагноз в ЦРБ был сформулирован следующим образом: «основной диагноз: анемия смешанного генеза (железодефицитная, вторичная), средней степени тяжести; сопутствующие диагнозы: новообразование неуточненной локализации? Асцит. Гипертоническая болезнь II стадии, гипертрофия левого желудочка, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность 1-й степени. Депрессивно-ипохондрический синдром. Энцефалопатия смешанного генеза тяжелой степени. Дерматит неуточненный».

В ЦРБ пациентка получала лечение диуретическими препаратами (спиронолактон и фуросемид в высоких дозах), препаратами железа и витамином В₁₂ (феррокинетические показатели, уровень витамина В₁₂ в сыворотке крови исходно не исследовались), инфузионную терапию солевыми растворами, лечение глюкокортикоидами (дозы, длительность неизвестны), амитриптилином. По данным выписного эпикриза на фоне терапии общее состояние пациентки улучшилось, она стала более активной, адекватной, нормализовался ночной сон, появился аппетит, асцит не нарастал. Через 10 дней стационарного лечения пациентка была выписана домой под наблюдение участкового терапевта.

Через неделю после выписки из стационара состояние больной ухудшилось, появился выраженный абдоминальный болевой синдром, рецидивировал асцит, прогрессировала слабость, нарушение сознания. Пациентка получала симптоматическую и обезболивающую терапию. В связи с диагностическим представлением об онкопатологии больная направлена в Республиканский онкологический диспансер. В результате консультации врача-онколога сформировалось диагностическое представление об асците неуточненного генеза, впервые высказано предположение о возможном синдроме гипотиреоза.

05.12.2017 в связи с прогрессирующим ухудшением состояния, нарастанием признаков энцефалопатии, угнетением сознания до уровня сопора, тенденцией к гипотонии пациентка была госпитализирована в ОАР ЦРБ по месту жительства. В период нахождения пациентки в отделении впервые был исследован уровень ТТГ и св. Т₄, результаты подтвердили диагноз первичного гипотиреоза: ТТГ более 75 мкМЕ/мл (р.и. 0,4–4), св. Т₄ менее 3,8 пмоль/л (р.и. 10,3–24,5). Кортизол крови в пределах нормы – 298 нмоль/л (р.и. 138–690).

07.12.2017 пациентка санавиацией была доставлена в ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова», где первые 9 суток находилась в ОАР, далее переведена в эндокринное отделение. *Объективный статус при поступлении.* Состояние крайне тяжелое. В сознании, резко заторможена, не проявляет интереса к окружающему, выраженная

сонливость. На вопросы отвечает по существу, но медленно, выполняет простые команды. Низкий грубый голос. Отказывается от еды и питья. Кожа бледная, с желтушным оттенком, сухая с выраженным кератозом, холодная. Мелкие кровоизлияния и поверхностные изъязвления на коже рук, ног, груди. Отсутствие роста волос в аксиллярных областях, в области бровей, редкие волосы на голове. Лицо одутловатое. Отеки кистей. Температура тела 35,5 °С. Артериальное давление 100/60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 54 в минуту, ритм правильный. Тоны сердца ослаблены, шумов нет. Частота дыхательных движений – 14 в минуту. Дыхание ослаблено, хрипов нет. Живот увеличен в размере за счет асцита. Печень, селезенка, щитовидная железа, периферические лимфоузлы не пальпируются. *Лабораторные исследования.* В клиническом анализе крови сохранялась нормохромная, нормоцитарная анемия с уровнем гемоглобина 78 г/л, эритроциты $2,56 \times 10^{12}$ /л, остальные параметры гемограммы в пределах нормы. Результаты биохимического, гормонального исследования приведены в табл. 1.

На электрокардиограмме – синусовый ритм, ЧСС 56 в минуту. Полная блокада левой ножки пучка Гисса.

Рентгенография легких – умеренное сосудистое полнокровие. УЗИ органов брюшной полости – свободная жидкость в объеме 1–1,5 литра. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости показала: на фоне большого количества свободной жидкости в брюшной полости неравномерно концентрически утолщена слизистая (до 8 мм) восходящей ободочной кишки на участке протяженностью около 70 мм. Отек клетчатки большого сальника по периферии. Заключение: асцит. Компьютерно-томографическая картина новообразования восходящего отдела ободочной кишки?

Клинический диагноз: аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз тяжелой степени, впервые выявленный. Гипотиреоидная прекома. Перикардиальный выпот. Асцит. Анемия тяжелой степени. Образование восходящей ободочной кишки? (с учетом данных мультиспиральной компьютерной томографии, асцита, анемии, повышенного уровня СА 19-9).

Лечение. Проведена заместительная терапия левотироксином натрия (препарат L-Тироксин) в дозе 200 мкг в сутки в течение первых 2 дней, в последующем по 150 мкг в сутки, терапия гидрокортизоном 300 мг в сутки внутривенно первые 3 суток, в дальнейшем преднизолоном (начальная доза 60 мг с постепенной отменой в течение 10 дней), надропарином кальция (препарат Фраксипарин) в профилактической дозе в период нахождения пациентки в ОАР. На фоне лечения общее состояние постепенно улучшилось: больная стала активнее, признаки энцефалопатии регрессировали, начала самостоятельно принимать пищу,



Таблица 1. Результаты лабораторных исследований. Клиническое наблюдение 1, пациентка Б., 69 лет

Показатель	Значение	Референсный интервал
ТТГ, мкМЕ/мл	> 75	0,4–4
Св. Т ₄ , пмоль/л	4,56	10,3–24,5
Калий, ммоль/л	2,7	3,5–5,1
Натрий, ммоль/л	139	136–146
Кальций общий, ммоль/л	1,71	3,5–5,1
Общий белок, г/л	57,5	66–83
Альбумин, г/л	29,7	35–50
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	26,4	0–35
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	12,4	0–35
Билирубин общий, мкмоль/л	17,7	5–21
Креатинин, мкмоль/л	78,1	58–96
Глюкоза, мкмоль/л	5,85	4,1–5,9
С-реактивный белок, мг/л	29,3	0–5
Железо сыворотки, мкмоль/л	9,7	10,7–32,2
ОЖСС, мкмоль/л	21,7	45,3–77,1
НЖСС, мкмоль/л	12,0	27,9–53,7
Ферритин, нг/мл	545	6–158
Фолиевая кислота, нмоль/л	7,68	6–39
Раковый эмбриональный антиген, нг/мл	3,22	2–4
СА 19-9, МЕ/мл	93,9	0–37

ТТГ – тиреотропный гормон, св. Т₄ – свободный тироксин, ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки, НЖСС – ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки

вставать, ходить с посторонней помощью, появился интерес к жизни. Регрессировала одутловатость лица, пастозность кистей, асцит. При контрольном гормональном исследовании уровень ТТГ через 20 дней после начала лечения был 30,1 мкМЕ/мл, через 2 месяца – 4,6 мкМЕ/мл.

После стабилизации состояния пациентки планировалась фиброколоноскопия, от которой в последующем больная категорически отказалась. Выписана на 27-е сутки стационарного лечения в удовлетворительном состоянии. После выписки из стационара рекомендовано продолжить прием левотироксина натрия в дозе 100 мкг/сут. Через 1 месяц после выписки

пациентка явилась на контрольный осмотр. На прием она пришла самостоятельно (в сопровождении мужа), жалоб не предъявляла. При осмотре – активна, общительна, ориентирована во времени, пространстве, личности, память восстановлена. Сухость кожи, гиперкератоз практически полностью регрессировали. Волосы на голове, в области бровей начали отрастать. Отеков нет, асцит не рецидивировал. Прибавила в массе тела 4 кг. При осмотре вес 49 кг, рост 154 см, индекс массы тела 21,3 (кг/м²). От обследования в динамике больная категорически отказалась «в связи с хорошим самочувствием». В дальнейшем доза левотироксина натрия снижена до 75 мкг. На этом фоне по настоящее время сохраняется компенсация гипотиреоза, все лабораторные показатели в норме, признаков рецидива асцита нет (это позволяет считать, что изменения толстой кишки, выявленные при мультиспиральной компьютерной томографии, выпот в брюшной полости были обусловлены декомпенсированным гипотиреозом).

Обсуждение

Пациентка в возрасте 69 лет (пожилая женщина) входит в группу риска по развитию гипотиреоза. Классические симптомы гипотиреоза у пожилых людей встречаются реже по сравнению с молодыми пациентами, а если и присутствуют, их нередко относят к проявлениям сопутствующих заболеваний или принимают за естественный процесс старения, что приводит к более позднему обращению за медицинской помощью [7]. Однако у пожилых пациентов повышен риск развития тяжелых проявлений гипотиреоза, в том числе микседематозной комы, хотя это осложнение встречается в настоящее время очень редко [8].

В данном клиническом случае, по всей видимости, основными причинами позднего обращения стали тяжелая депрессия и энцефалопатия на фоне гипотиреоза, которые внесли весомый вклад в развитие кахексии больной, что привело к неверным диагностическим гипотезам. В литературе подробно изучены и описаны как морфологические изменения в центральной нервной системе у больных гипотиреозом, так и нарушение обмена и продукции ряда медиаторов; например, предполагают, что развитие депрессии может быть связано со снижением активности 5-гидрокситриптамина. Головной мозг очень чувствителен к дефициту тиреоидных гормонов, в первую очередь страдает эмоциональная сфера, что проявляется подавленным настроением и депрессией [2]. Как показали исследования, у пожилых пациентов по сравнению с молодыми людьми развивается более тяжелая депрессия и более выраженные когнитивные нарушения [7, 9, 10]. Была



установлена прямая корреляция между уровнем ТТГ и показателями депрессии [7].

При первом обращении за медицинской помощью гипотиреоз проявлялся яркой клинической симптоматикой: выраженным характерным эпидермальным, отечным синдромом с развитием полостных выпотов (особенностью является преобладание выпота в брюшной полости), выраженными нарушениями со стороны центральной нервной системы (энцефалопатия, депрессия), анемией тяжелой степени. Такое сочетание синдромов требовало исключения гипотиреоза, для этого достаточно было исследовать уровень ТТГ.

Отмечены следующие особенности клинической картины, затруднившие более раннюю диагностику гипотиреоза и послужившие основанием (вполне обоснованно) для поиска злокачественной опухоли у пожилого человека: значительное снижение массы тела, низкий уровень холестерина, белков, электролитов (вероятно, следствие анорексии), из полостных отеков – преобладание асцита, тяжелая анемия. К недостаткам ведения пациентки в период первой госпитализации в ЦРБ следует отнести назначение лечения препаратами железа, витамином В₁₂ при выявлении анемии без уточнения ее этиологии. При обследовании, направленном на поиск патологии щитовидной железы, ограничились УЗИ щитовидной железы, уровень ТТГ не исследовали.

Клиническое наблюдение 2

Описание

Пациент М. 49 лет поступил в нефрологическое отделение ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова» с жалобами на выраженную слабость, быструю утомляемость, боли в мышцах ног при ходьбе, онемение пальцев рук и голеней.

Анамнез заболевания. В возрасте 33 лет была обнаружена гипоплазия левой почки, викарная гипертрофия и чашечковый камень правой почки. Наблюдался

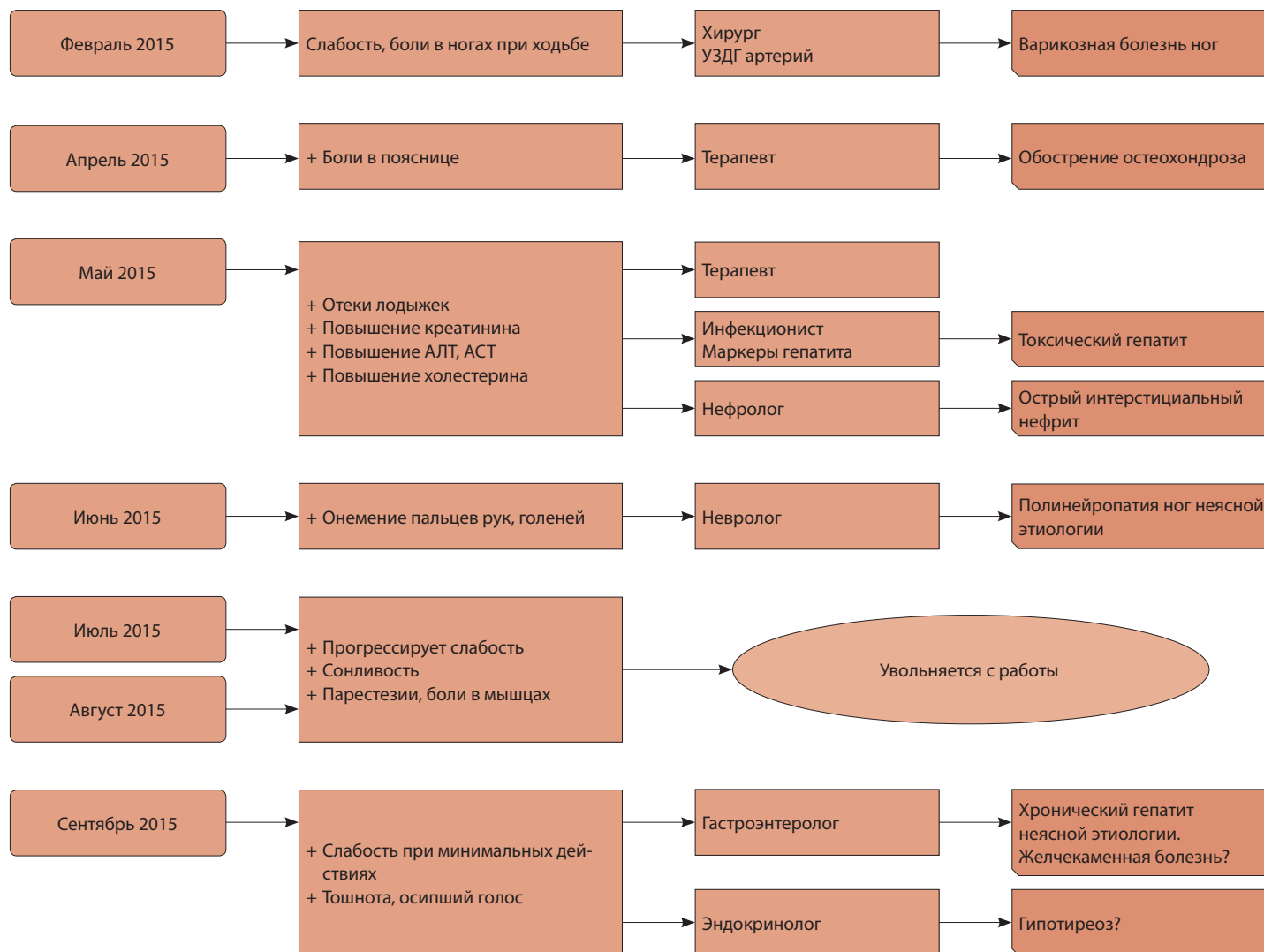
у уролога. Уровень креатинина в 2014 г. составлял 108,6 мкмоль/л. В начале 2015 г. возникла общая слабость и боли в мышцах ног при ходьбе, периодические боли в поясничном отделе позвоночника. Слабость постепенно нарастала, появились отеки и онемение нижних конечностей. При биохимическом исследовании выявлено повышение уровня креатинина, трансаминаз и холестерина (табл. 2). В поликлинике по месту жительства пациент был обследован специалистами разного профиля – терапевтом, хирургом, инфекционистом, нефрологом, гастроэнтерологом, неврологом, которые формулировали разные диагностические гипотезы (рисунок), давали различные рекомендации по лечению. Лечение было неэффективным. Слабость прогрессировала, пациент был вынужден уволиться с работы, так как не был способен выполнять свои обязанности из-за снижения внимания, реакции (работал водителем общественного транспорта). В сентябре 2015 г. у больного развилась слабость при минимальных действиях, сохранялись мышечные боли в нижних конечностях, пастозность голеней, голос стал осиплым, речь невнятной. Была запланирована госпитализация в нефрологическое отделение для обследования с учетом известной патологии почек и в связи с нарастанием уровня креатинина (122,6 мкмоль/л). Перед госпитализацией пациент был осмотрен эндокринологом поликлиники, который впервые заподозрил гипотиреоз, но гормональное исследование амбулаторно не успели выполнить.

Объективный статус при поступлении в нефрологическое отделение. Состояние удовлетворительное. Правильного мужского телосложения. Вес 73 кг, рост 174 см, индекс массы тела 24,1. Кожные покровы обычной окраски, выраженная сухость кожи, гиперкератоз ладоней, в области локтей. Выпадение волос по передней поверхности голеней. Артериальное давление 110/60 мм рт. ст. ЧСС 56 ударов в минуту. Тоны сердца ритмичные, шумов нет. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Отеков нет. Щитовидная железа не пальпируется. **Лабораторные исследования.**

Таблица 2. Результаты биохимического анализа крови на амбулаторном этапе (2015). Клиническое наблюдение 2, пациент М., 49 лет

Показатель	Май	Июль	Сентябрь	Референсный интервал
Креатинин, мкмоль/л	130,9	135,1	122,6	58–96
СКФ по MDRD, мл/мин	54	51	58	Норма более 60
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	114,4	52,8	97,7	0–35
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	70,9	24,2	33,1	0–35
Общий холестерин, ммоль/л	10,44	9,78	9,6	3,6–6

СКФ – скорость клубочковой фильтрации



Этапы обследования и предполагаемые диагнозы у пациента М., 49 лет (клиническое наблюдение 2); УЗДГ – ультразвуковая доплерография, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза

Повышение уровня ТТГ при низком св. T_4 подтвердило диагноз первичного гипотиреоза (табл. 3). При биохимическом исследовании крови сохранялся высокий уровень холестерина, креатинина, трансаминаз (в основном за счет аспартатаминотрансферазы). Антитела к вирусам гепатита С и В не обнаружены. Констатируется значительное повышение уровня креатинфосфокиназы, миоглобина, трансаминаз, что было обусловлено гипотиреоидной рабдомиопатией.

Инструментальные методы исследования. По данным УЗИ щитовидной железы, общий объем – 12 см³, контуры неровные, нечеткие, капсула уплотнена. Эхоструктура железы диффузно неоднородна за счет чередования участков обычной эхогенности

и многочисленных мелких местами сливающихся гипозоногенных участков различной формы с гиперэхогенными линейными и очаговыми фрагментами. Заключение: ультразвуковая картина соответствует аутоиммунному тиреоидиту. На электрокардиограмме – синусовый ритм, ЧСС 56 в минуту.

Клинический диагноз: аутоиммунный тиреоидит. Манифестный гипотиреоз, впервые выявленный. Гипотиреоидная рабдомиопатия. *Сопутствующий диагноз:* врожденная аномалия почки. Аплазия левой почки. Мочекаменная болезнь. Чашечковый камень правой почки. Хроническая болезнь почек 3а стадии (скорость клубочковой фильтрации по MDRD 47 мл/мин).

**Таблица 3.** Результаты биохимического анализа крови в стационаре. Клиническое наблюдение 2, пациент М., 49 лет

Показатель	Значение	Референсный интервал
Креатинин, мкмоль/л	136,2	58–96
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	127,7	0–35
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	43,9	0–35
Общий холестерин, ммоль/л	10,5	3,6–6
Креатинфосфокиназа, Ед/л	3562	< 175
Миоглобин, мкг/л	176	< 49
ТТГ, мкМЕ/мл	> 75	0,4–4
Св. Т ₄ , пмоль/л	< 3,8	10,3–24,5
Т ₃ , пмоль/л	2,9	3,2–7,2
Антитела к тиреопероксидазе, Ед/мл	> 1000	< 35

ТТГ – тиреотропный гормон, св. Т₄ – свободный тироксин, Т₃ – трийодтиронин**Таблица 4.** Результаты биохимического анализа крови на фоне терапии левотироксином натрия. Клиническое наблюдение 2, пациент М., 49 лет

Показатель	Значение	Норма
Креатинин, мкмоль/л	140,2	58–96
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	43,8	0–35
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	16,9	0–35
Креатинфосфокиназа, Ед/л	926	< 175
Миоглобин, мкг/л	102,8	< 49

Для дальнейшего лечения пациент был переведен в эндокринологическое отделение. При сборе анамнеза в отделении было выявлено, что в течение последнего года у пациента имелись и другие характерные для гипотиреоза симптомы, на которые он не обращал внимания, а специалисты, обследовавшие пациента, их не уточняли, поэтому пациент о них не говорил: зябкость (все лето вынужден был носить теплые куртки), увеличение массы тела на 10 кг за последний год, снижение памяти, настроения, утрата интереса к жизни, сонливость, замедление речи. *Лечение:* заместительная терапия левотироксином натрия (препарат L-тироксин) – начальная доза 25 мкг в сутки, с постепенным увеличением до 125 мкг в сутки. На фоне терапии в течение 2 недель была отмечена значительная положительная динамика в виде уменьшения слабости, исчезновения боли в мышцах,

нормализации печеночных ферментов, снижения уровня креатинфосфокиназы и миоглобина (табл. 4). Пациент выразил улучшение самочувствия словами «хочется жить».

Обсуждение

Обращают на себя внимание следующие особенности клинического случая: развитие гипотиреоза у молодого мужчины (это не так характерно для данного заболевания), имеющего исходно почечную патологию, хроническую болезнь почек 3а стадии, отечный синдром не выражен, выпадение волос только по передней поверхности голени. Ведущими клиническими симптомами были слабость, миалгии, изменения со стороны нервной системы (парестезии, снижение памяти, внимания, реакции), которые неуклонно прогрессировали и привели к утрате трудоспособности пациента. Из лабораторных признаков – цитолитический синдром, гиперхолестеринемия. Эти неспецифические симптомы привели к длинной цепочке консультаций различных специалистов, ошибочным диагнозам.

При гипотиреозе миопатии разной выраженности встречаются в 25–60% случаев [11]. Некоторые авторы описывают полимиозитоподобный синдром при гипотиреозе, при этом мышечная слабость и «жесткость» мышц сопровождаются выраженной миалгией и значительным повышением уровня креатинфосфокиназы [11]. В ряде публикаций сообщается о пациентах с рабдомиолизом, осложненным острым повреждением почек на фоне гипотиреоза [12].

В данном случае более ранней диагностике гипотиреоза могло помочь выявление выраженной гиперхолестеринемии у пациента молодого возраста в отсутствие других признаков метаболического синдрома. Кроме того, специалисты, консультировавшие пациента, не приняли во внимание, что вышеперечисленные симптомы могут быть в том числе и проявлением гипотиреоза, не учли отсутствие эффекта от назначаемой терапии.

Следует отметить избыточность обследования пациента для диагностики гипотиреоза. Наряду с исследованием уровня ТТГ и св. Т₄, определяли уровень трийодтиронина (Т₃). Во всех современных руководствах по диагностике первичного гипотиреоза указано, что доминирующее значение в его диагностике отводится исследованию уровня ТТГ. При его значительном повышении исследование уровня св. Т₄ не является обязательным, а исследование уровня Т₃ с целью диагностики гипотиреоза не показано [1, 2].



Заключение

Представленные примеры характеризуют значительную вариабельность клинических проявлений первичного манифестного гипотиреоза, которые зависят от выраженности и длительности дефицита тиреоидных гормонов, возраста пациента, наличия у него сопутствующей патологии. Описанием этих клинических примеров мы хотели еще раз подчеркнуть, как важно,

чтобы врачи разных специальностей знали данную патологию, а также обратить внимание на необходимость исследования уровня ТТГ в случаях, если у пациентов с соматической патологией (особенно у женщин в возрасте более 40 лет) на фоне адекватного лечения сохраняются симптомы предполагаемого соматического заболевания и эти симптомы возможны при гипотиреозе. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Т.И. Кулагина – концепция и дизайн статьи, анализ и интерпретация полученных данных, написание и редактирование текста;

Н.В. Корякова – анализ и интерпретация полученных данных, написание и редактирование текста; О.А. Родионова – анализ результатов, написание текста; Н.Н. Везикова – анализ и интерпретация полученных данных, редактирование текста, утверждение итогового варианта рукописи; И.И. Канноева – набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература

1. Свириденко НЮ. Синдром гипотиреоза. В: Дедов ИИ, Мельниченко ГА, ред. Эндокринология: Национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. С. 605–16.
2. Фадеев ВВ. Современные принципы диагностики и лечения гипотиреоза. Медицинский совет. 2013;(4):76–81. doi: 10.21518/2079-701X-2013-4-2-76-81.
3. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med. 2000;160(4):526–34. doi: 10.1001/archinte.160.4.526.
4. Губанова ГВ, Беляева ЮН, Шеметова ГН. Гипотиреоз в общей врачебной практике: современный взгляд на проблему. Земский врач. 2015;(3):12–5.
5. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, Cooper DS, Kim BW, Peeters RP, Rosenthal MS, Sawka AM; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014;24(12):1670–751. doi: 10.1089/thy.2014.0028.
6. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, Boelaert K, Dayan C, Gurnell M, Leese G, McCabe C, Perros P, Smith V, Williams G, Vanderpump M. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. Clin Endocrinol (Oxf). 2016;84(6):799–808. doi: 10.1111/cen.12824.
7. Leng O, Razvi S. Hypothyroidism in the older population. Thyroid Res. 2019;12:2. doi: 10.1186/s13044-019-0063-3.
8. Ono Y, Ono S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Tanaka Y. Clinical characteristics and outcomes of myxedema coma: Analysis of a national inpatient database in Japan. J Epidemiol. 2017;27(3):117–22. doi: 10.1016/j.je.2016.04.002.
9. Синицына ЮВ, Котова СМ, Точилов ВА. Распространенность депрессии при гипотиреозе. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2015;7(3):108–12.
10. Hage MP, Azar ST. The link between thyroid function and depression. J Thyroid Res. 2012;2012:590648. doi: 10.1155/2012/590648.
11. Муравьева ГВ, Девликамова ФИ. Нервно-мышечные осложнения при заболеваниях щитовидной железы. Практическая медицина. 2013;(1):40–3.
12. Naz A, Issa M. Rhabdomyolysis and acute renal impairment in a patient with hypothyroidism: a case report. Case Rep Med. 2014;2014:139170. doi: 10.1155/2014/139170.
1. Свириденко НЮ. Hypothyroidism. In: Dedov II, Mel'nichenko GA, editors. Endocrinology: National guidelines. 2nd edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. P. 605–16. Russian.
2. Fadeyev VV. Principles of diagnosis and treatment of hypothyroidism today. Meditsinskiy Sovet. 2013;(4):76–81. Russian. doi: 10.21518/2079-701X-2013-4-2-76-81.
3. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med. 2000;160(4):526–34. doi: 10.1001/archinte.160.4.526.
4. Gubanov GV, Belyaeva YN, Shemetova GN. Hypothyroidism in the general medical practice: modern view on the problem. Zemskiy Vrach. 2015;(3):12–5. Russian.
5. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, Cooper DS, Kim BW, Peeters RP, Rosenthal MS, Sawka AM; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014;24(12):1670–751. doi: 10.1089/thy.2014.0028.
6. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, Boelaert K, Dayan C, Gurnell M, Leese G, McCabe C, Perros P, Smith V, Williams G, Vanderpump M. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. Clin Endocrinol (Oxf). 2016;84(6):799–808. doi: 10.1111/cen.12824.
7. Leng O, Razvi S. Hypothyroidism in the older population. Thyroid Res. 2019;12:2. doi: 10.1186/s13044-019-0063-3.
8. Ono Y, Ono S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Tanaka Y. Clinical characteristics and outcomes of myxedema coma: Analysis of



a national inpatient database in Japan. *J Epidemiol.* 2017;27(3):117–22. doi: 10.1016/j.je.2016.04.002.

9. Sinitsina YV, Kotova SM, Tochilov VA. Prevalence of depression in patients with hypothyroidism. *Herald of the Northwestern State*

Medical University named after I.I. Mechnikov. 2015;7(3):108–12. Russian.

10. Hage MP, Azar ST. The link between thyroid function and depression. *J Thyroid Res.* 2012;2012:590648. doi: 10.1155/2012/590648.

11. Muravieva GV, Devlikamova FI. Neuromuscular complications at thyroid diseases. *Practical Medicine.* 2013;(1):40–3. Russian.

12. Naz A, Issa M. Rhabdomyolysis and acute renal impairment in a patient with hypothyroidism: a case report. *Case Rep Med.* 2014;2014:139170. doi: 10.1155/2014/139170.

Severe depression and rhabdomyolysis as “masks” of primary hypothyroidism: clinical cases

T.I. Kulagina¹ • N.V. Koriakova¹ • O.A. Rodionova¹ • N.N. Vezikova¹ • I.I. Kannoeva²

Rationale: Primary hypothyroidism is one of the most common endocrine disorders. Difficulties in its diagnosis are related to the lack of specific and pathognomonic clinical symptoms of the disease. It is not infrequent that before the right diagnosis is made, patients with hypothyroidism go a long way of examinations and consultations of various specialists; we have illustrated this by two clinical cases. **Clinical case No. 1** was a 69-year old woman with a late diagnosis of severe primary hypothyroidism. Despite the presence of typical clinical signs of hypothyroidism, such as epidermal and edematous syndromes, encephalopathy, depression, and anemia, some clinical patterns (significant weight loss, ascites, low cholesterol, protein, electrolyte levels, and severe anemia) directed the diagnostic search towards oncology. It was the oncologist who was the first to suggest hypothyroidism that was later confirmed by high thyroid-stimulating hormone (TSH) levels. **Clinical case No. 2** was a case of hypothyroidism in a young man with a baseline history of kidney disease. Fatigue, myalgia, neurological abnormalities, cytotoxicity and

hypercholesterolemia were the leading symptoms that progressed steadily and led to disability.

Conclusion: These clinical cases demonstrate the variety of clinical symptoms in manifest hypothyroidism and emphasize the significance of high awareness of this disorder among various medical specialties. It is of note that laboratory tests to diagnose primary hypothyroidism are very simple and available (high serum TSH level is enough for the diagnosis) and treatment with levothyroxine sodium is very effective.

Key words: manifest hypothyroidism, thyroid, thyroid stimulating hormone

For citation: Kulagina TI, Koriakova NV, Rodionova OA, Vezikova NN, Kannoeva II. Severe depression and rhabdomyolysis as “masks” of primary hypothyroidism: clinical cases. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(2):186–94. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-012.

Received 27 December 2018; accepted 28 February 2019; published 15 March 2019

Tatiana I. Kulagina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy, Institute of Medicine¹

✉ 3 Pyrogova ul., Petrozavodsk, 185019, Russian Federation. Tel.: +7 (921) 454 64 56.
E-mail: tik141@mail.ru

Nina V. Koriakova – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, Institute of Medicine¹

Olga A. Rodionova – Assistant, Chair of Hospital Therapy, Institute of Medicine¹

Natalia N. Vezikova – MD, PhD, Head of the Chair of Hospital Therapy, Institute of Medicine¹

Irina I. Kannoeva – MD, Head of Endocrinology Department²

Conflict of Interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Authors' contributions

T.I. Kulagina, the concept and design of the paper, analysis and interpretation of the data, writing and editing of the text; N.V. Koriakova, analysis and interpretation of the data, writing and editing of the text; O.A. Rodionova, analysis of the results and writing; N.N. Vezikova, analysis and interpretation of the data, editing of the text, final approval; I.I. Kannoeva, collection of clinical material, analysis and interpretation of the results, editing of the text. All authors have contributed significantly to the paper, read and approved the final manuscript.

¹ Petrozavodsk State University; 33 Lenina prospekt, Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russian Federation

² V.A. Baranov Republican Hospital; 3 Pyrogova ul., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185019, Russian Federation

