

# АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

49 (4) • 2021

Биоимпедансный фазовый угол как маркер саркопении у женщин старческого возраста с полиморбидной патологией

Эффективность лечения акромегалии в Республике Татарстан по данным регионального регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области

Частота гипопитуитаризма у пациентов с макроаденомами гипофиза с различной гормональной активностью

Факторы риска развития центрального несахарного диабета после трансназальной аденомэктомии

Исследование стероидных профилей мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии у больных аденокарциномой надпочечников в динамике лечения

Постпрандиальные гипогликемии после оперативных вмешательств на верхних отделах желудочно-кишечного тракта: распространенность и патогенез

Радиотераностика нейроэндокринных неоплазий: *quo vadis*

ТЕМА НОМЕРА:

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

# АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

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

Том 49 • № 4 • 2021

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Глезер Мария Генриховна**, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

## Заместитель главного редактора

**Какорина Екатерина Петровна**, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Почетный член редколлегии: **Палеев Николай Романович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Алексеев Сергей Алексеевич**, д-р мед. наук, профессор (Хабаровск, Россия)

**Базарный Владимир Викторович**, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)

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

**Белоусова Елена Александровна**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**Богачев-Прокофьев Александр Владимирович**, д-р мед. наук (Новосибирск, Россия)

**Брагин Анатолий Григорьевич**, д-р биол. наук (Лос-Анджелес, США)

**Бухфельдер Михаэль**, д-р мед. наук, профессор (Эрланген, Германия)

**Васюк Юрий Александрович**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**Великанова Людмила Иосифовна**, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

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

**Годков Михаил Андреевич**, д-р мед. наук (Москва, Россия)

**Голухова Елена Зеликовна**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Григорьев Евгений Валерьевич**, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН (Кемерово, Россия)

**Гуляева Людмила Федоровна**, д-р биол. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

**Густина Андреа**, д-р мед. наук, президент Европейского общества эндокринологов (Милан, Италия)

**Давыдов Михаил Михайлович**, д-р мед. наук, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

**Де Херт Стефан**, д-р мед. наук, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии (Гент, Бельгия)

**Добрынина Лариса Анатольевна**, д-р мед. наук (Москва, Россия)

**Драпкина Оксана Михайловна**, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

**Зыбина Наталья Николаевна**, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

## Научный редактор выпуска

**Иловайская Ирэна Адольфовна**, д-р мед. наук, доцент, вед. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии, профессор курса частной эндокринологии кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

## Ответственный редактор

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

**Киров Михаил Юрьевич**, д-р мед. наук, профессор (Архангельск, Россия)

**Кушлинский Николай Евгеньевич**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Литвинов Рустем Игоревич**, д-р мед. наук, профессор (Филадельфия, США)

**Лобзин Юрий Владимирович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

**Майр Йоханнес**, д-р мед. наук, профессор (Базель, Швейцария)

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

**Молочков Антон Владимирович**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**Мурешану Дафин Ф.**, д-р мед. наук, профессор (Клуж-Напока, Румыния)

**Наймарк Олег Борисович**, д-р физ.-мат. наук, профессор (Пермь, Россия)

**Нероев Владимир Владимирович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Овезов Алексей Мурадович**, д-р мед. наук (Москва, Россия)

**Пономаренко Геннадий Николаевич**, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

**Потекаев Николай Николаевич**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**Райниш Уолтер**, д-р мед. наук (Вена, Австрия)

**Романко Юрий Сергеевич**, д-р мед. наук (Москва, Россия)

**Синицын Валентин Евгеньевич**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**Ситкин Станислав Игоревич**, канд. мед. наук, д-р медицины Латвийской Республики (Санкт-Петербург, Россия)

**Стилиди Иван Сократович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Шахова Наталия Михайловна**, д-р мед. наук (Нижний Новгород, Россия)

**Шишацкая Екатерина Игоревна**, д-р биол. наук, канд. мед. наук, профессор РАН (Красноярск, Россия)

**Ян Чи**, д-р мед. наук, профессор (Шанхай, Китай)

## Содержание

### Оригинальные статьи

Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Захарова Н.О.

**Биоимпедансный фазовый угол как маркер саркопении у женщин старческого возраста с полиморбидной патологией** ..... 245

Вагапова Г.Р., Пашаев Б.Ю., Ашимова Р.Р.,

Хафизов А.Р., Мохова Ю.В.

**Эффективность лечения акромегалии в Республике Татарстан по данным регионального регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области** .... 254

Кривошеева Ю.Г., Иловайская И.А.

**Частота гипопитуитаризма у пациентов с макроаденомами гипофиза с различной гормональной активностью** ..... 261

Михайлова Д.С., Дзеранова Л.К., Реброва О.Ю.,

Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Марова Е.И.,

Азизян В.Н., Иващенко О.В., Григорьев А.Ю.

**Факторы риска развития центрального несахарного диабета после трансназальной аденомэктомии** .. 268

Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Шафигуллина З.Р.,

Бохян В.Ю., Стилиди И.С., Калугина В.В.,

Малеваная Е.В., Стрельникова Е.Г., Кушлинский Н.Е.

**Исследование стероидных профилей мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии у больных аденокортикальным раком в динамике лечения** ..... 277

### Обзор

Юкина М.Ю., Чернова М.О., Трошина Е.А.,

Евдошенко В.В., Платонова Н.М.

**Постпрандиальные гипогликемии после оперативных вмешательств на верхних отделах желудочно-кишечного тракта: распространенность и патогенез (часть I)** ..... 285

### Точка зрения

Румянцев П.О.

**Радиотераностика нейроэндокринных неоплазий: quo vadis** ..... 297

Подписной индекс 81988

Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе

Российского индекса научного цитирования

(РИНЦ): [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

© 2021 ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского

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

ISSN 2072-0505 (print)

ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе

по надзору в сфере связи, информационных

технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит

в перечень рецензируемых научных изданий,

в которых должны быть опубликованы основные

научные результаты диссертаций на соискание

ученой степени кандидата наук, на соискание

ученой степени доктора наук (Перечень ВАК).

Шифры научных специальностей:

14.01.02 – Эндокринология (медицинские науки)

14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки)

14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)

14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки)

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размножение каким-либо способом статей и иллюстраций допускается только с письменного разрешения редакции.

**Адрес редакции:**

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

Тел.: +7 (495) 688 32 41

E-mail: [o\\_papara@monikiweb.ru](mailto:o_papara@monikiweb.ru)

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

# 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 49 • Number 4 • 2021

---

## EDITOR-IN-CHIEF

**Maria G. Glezer**, MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasonic Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

## Deputy Chief Editor

**Ekaterina P. Kakorina**, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

## Science Editor

**Irena A. Ilvayskaya**, MD, PhD, Associate Professor, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology; Professor, Course of Special Endocrinology, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

## Managing Editor

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

## EDITORIAL BOARD

Honourable Member: **Nikolay R. Paleev**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Sergei A. Alekseenko**, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

**Ariel L. Barkan**, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery (Ann Arbor, USA)

**Vladimir V. Bazarnyi**, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

**Elena A. Belousova**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Alexandr V. Bogachev-Prokophiev**, MD, PhD (Novosibirsk, Russia)

**Anatol J. Bragin**, PhD (Los Angeles, USA)

**Michael Buchfelder**, MD, PhD, Professor (Erlangen, Germany)

**Mikhail M. Davydov**, MD, PhD, Corr. member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

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

**Larisa A. Dobrynina**, MD, PhD (Moscow, Russia)

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

**Andrea Giustina**, MD, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology (Milan, Italy)

**Mikhail A. Godkov**, MD, PhD (Moscow, Russia)

**Elena Z. Golukhova**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Evgeny V. Grigoryev**, MD, PhD, Professor, Professor of Russ. Acad. Sci. (Kemerovo, Russia)

**Lyudmila F. Gulyaeva**, Doctor of Biol. Sci., Professor (Novosibirsk, Russia)

**Mikhail Yu. Kirov**, MD, PhD, Professor (Arkhangelsk, Russia)

**Nikolay E. Kushlinskii**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Rustem I. Litvinov**, MD, PhD, Professor (Philadelphia, USA)

**Yurii V. Lobzin**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

**Johannes Mayr**, MD, Professor of Pediatric Surgery (Basel, Switzerland)

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

**Anton V. Molochkov**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Dafin F. Muresanu**, MD, PhD, MBA, FANA, Professor (Cluj-Napoca, Romania)

**Oleg B. Naimark**, ScD in Phys.-Math., Professor (Perm, Russia)

**Vladimir V. Neroev**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Alexey M. Ovezov**, MD, PhD (Moscow, Russia)

**Gennadiy N. Ponomarenko**, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

**Nikolay N. Potekaev**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Walter Reinisch**, MD (Vienna, Austria)

**Yury S. Romanko**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Natalia M. Shakhova**, MD, PhD (Nizhny Novgorod, Russia)

**Ekaterina I. Shishatskaya**, ScD in Biology, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci. (Krasnoyarsk, Russia)

**Valentin E. Sinitsyn**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Stanislav I. Sitkin**, Dr. med., PhD (Saint Petersburg, Russia)

**Ivan S. Stilidi**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Yury A. Vasyuk**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Ludmila I. Velikanova**, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

**Bruce H.R. Wolffenbuttel**, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism (Groningen, Netherlands)

**Chi Yang**, DDS, PhD, Professor (Shanghai, PRC)

**Natalia N. Zybina**, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

## Content

### Articles

*D.P. Kurmayev, S.V. Bulgakova, N.O. Zakharova*

**Bioimpedance phase angle as a marker of sarcopenia in elderly women with multiple comorbidities** ..... 245

*G.R. Vagapova, B.Yu. Pashaev, R.R. Ashimova,*

*A.R. Khafizov, Iu.V. Mokhova*

**The effectiveness of acromegaly treatment according to the Registry of patients with pituitary tumors in the Republic of Tatarstan** ..... 254

*Yu.G. Krivosheeva, I.A. Ilovayskaya*

**The prevalence rate of hypopituitarism in patients with pituitary macroadenomas with various hormonal activities** ..... 261

*D.S. Mikhaylova, L.K. Dzeranova, O.Yu. Rebrova,*

*E.A. Pigarova, L.Ya. Rozhinskaya, E.I. Marova,*

*V.N. Azizyan, O.V. Ivashchenko, A.Yu. Grigoriev*

**Risk factors of central diabetes insipidus after transnasal adenectomy** ..... 268

*L.I. Velikanova, N.V. Vorokhobina, Z.R. Shafgullina,*

*V.Yu. Bokhian, I.S. Stilidi, V.V. Kalugina, E.V. Malevanaya,*

*E.G. Strelnikova, N.E. Kushlinskii*

**Study of urine steroid profiles by gas chromatography-mass spectrometry in patients with adrenocortical cancer in the course of treatment** ..... 277

### Review Article

*M.Yu. Yukina, M.O. Chernova, E.A. Troshina,*

*V.V. Evdoshenko, N.M. Platonova*

**Postprandial hypoglycemia after upper gastrointestinal tract surgery: prevalence and pathophysiology (part 1)** ..... 285

### Point of View

*P.O. Rumyantsev*

**Radiotheranostics of neuroendocrine neoplasms: *quo vadis*** ..... 297

Subscription index 81988  
in the united Pressa Rossii catalogue

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

© 2021 MONIKI  
[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

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

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

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

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

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

### Editorial Office

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



Оригинальная статья

# Биоимпедансный фазовый угол как маркер саркопении у женщин старческого возраста с полиморбидной патологией

Курмаев Д.П.<sup>1</sup> • Булгакова С.В.<sup>1</sup> • Захарова Н.О.<sup>1</sup>

**Курмаев Дмитрий Петрович** – ассистент кафедры гериатрии и возрастной эндокринологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>. E-mail: geriatry@mail.ru

**Булгакова Светлана Викторовна** – д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786> ☒ 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, Российская Федерация. Тел.: +7 (927) 712 83 57. E-mail: osteoporosis63@gmail.com

**Захарова Наталья Олеговна** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры гериатрии и возрастной эндокринологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7501-830X>. E-mail: nozakharova@mail.ru

**Актуальность.** Прогрессирующее на фоне старения снижение силы и функции скелетных мышц может привести к инвалидизации и преждевременной смерти. Представляет интерес возможность использования в клинической практике биоимпедансного фазового угла (англ. phase angle, PhA) в качестве инструментального маркера саркопении.

**Цель** – выявление взаимосвязей фазового угла, определяемого методом биоимпедансного анализа состава тела, с показателями тестов функциональной активности у гериатрических пациентов с полиморбидной патологией.

**Материал и методы.** Обследованы 146 женщин старческого возраста (от 75 до 84 лет, средний возраст  $79,44 \pm 2,56$  года). Всем пациентам рассчитывали индекс коморбидности Charlson, индекс Barthel, проводили анкетирование с помощью 7-балльного опросника «Возраст не помеха», тест 5-кратного вставания со стула и прогулочный тест ходьбы на расстояние 4 метра по стандартной методике, а также биоимпедансный анализ состава тела (аппарат ABC-02, «Медасс», Россия). Показатели мышечной силы оценивали методом кистевой динамометрии с помощью механического кистевого динамометра. Индекс кистевой динамометрии рассчитывался делением силы хвата кисти на рост пациента во второй степени. Согласно рекомендациям EWGSOP2 в отношении критической точки для кистевой динамометрии, пациентки были разделены на две группы: с силой хвата кисти более 16 кг ( $n=41$ ) и с силой хвата кисти менее 16 кг ( $n=105$ ).

**Результаты.** Выявлены статистически значимые корреляции PhA с возрастом ( $r=-0,369$ ;

$r=0,017$ ), результатами скринингового опросника «Возраст не помеха» ( $r=-0,359$ ;  $p=0,023$ ), индексом Barthel ( $r=0,375$ ;  $p=0,018$ ), кистевой динамометрией ( $r=0,395$ ;  $p=0,014$ ), индексом кистевой динамометрии ( $r=0,340$ ;  $p=0,021$ ), тощей массой тела ( $r=0,414$ ;  $p=0,009$ ), скелетно-мышечной массой ( $r=0,819$ ;  $p<0,001$ ), долей скелетно-мышечной массы ( $r=0,796$ ;  $p<0,001$ ), скоростью ходьбы ( $r=0,670$ ;  $p<0,001$ ), тестом 5-кратного вставания со стула ( $r=-0,541$ ;  $p<0,001$ ). Диагноз саркопении установлен у 61 (41,8%) женщины. При сравнении двух групп, сформированных в зависимости от силы хвата кисти, статистически значимо различались такие показатели, как возраст, кистевая динамометрия, индекс кистевой динамометрии, скорость ходьбы, время выполнения теста 5-кратного вставания со стула.

**Заключение.** Кистевая динамометрия, тесты физической активности и биоимпедансного фазового угла могут использоваться в клинической практике при диагностике саркопении.

**Ключевые слова:** саркопения, биоимпедансный анализ, фазовый угол, женщины, полиморбидность, старение

**Для цитирования:** Курмаев ДП, Булгакова СВ, Захарова НО. Биоимпедансный фазовый угол как маркер саркопении у женщин старческого возраста с полиморбидной патологией. Альманах клинической медицины. 2021;49(4):245–253. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-026.

Поступила 25.02.2021; доработана 07.05.2021; принята к публикации 12.05.2021; опубликована онлайн 20.05.2021

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, Российская Федерация

**Р**ост численности людей старших возрастных групп ставит новые задачи перед геронтологией. Бремя хронических заболеваний, снижение функциональной активности, а в дальнейшем развитие инвалидности – важные проблемы стареющего человека [1, 2]. В практике врача-гериатра и терапевта большое значение приобретают своевременная диагностика и лечение гериатрических синдромов и хронических заболеваний, так как это позволит населению достичь здоровой старости, пролонгировать период активной жизни [3, 4].

К одним из ключевых гериатрических синдромов относят саркопению – прогрессирующее заболевание скелетных мышц, связанное с повышенным риском неблагоприятных исходов, таких как старческая астения, инвалидность и смертность [5]. По мере увеличения продолжительности жизни саркопения, включающая потерю массы скелетной мускулатуры и снижение физической функции (сила захвата, скорость ходьбы), характерные для пожилого населения, становится серьезной проблемой для здоровья [6–8]. Согласно данным литературы, саркопения ассоциирована с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической болезнью почек [7, 9, 10].

Потеря скелетно-мышечной массы может быть диагностирована с помощью биоимпедансного анализа состава тела (англ. bioelectrical impedance analysis, BIA). BIA стал популярным неинвазивным, недорогим и быстрым методом оценки состава тела в различных популяциях, особенно оценки саркопении в гериатрии. Среди показателей, рассчитываемых с помощью биоимпедансного анализа, выделяют фазовый угол (англ. phase angle, PhA) как практическую альтернативу использованию мышечной массы для мониторинга физического состояния здоровья и риска неблагоприятных событий [11].

PhA считается чувствительным индикатором здоровья клеток и составляет от 5 до 7° у здоровых взрослых, у женщин он обычно ниже, чем у мужчин [12, 13]. PhA уменьшается с возрастом и положительно коррелирует с мышечной силой [14]. Ряд авторов изучали связь изменений PhA с гериатрическими синдромами и риском неблагоприятных исходов у людей пожилого и старческого возраста [15–18]. С. Basile и соавт. показали, что он может быть хорошим биоэлектрическим маркером для выявления пожилых пациентов с высоким риском

саркопении [15]. Кроме того, пожилые люди с более низким фазовым углом подвержены более высокому риску не только саркопении, но и старческой астении и преждевременной смерти [15–17]. По данным исследования E. Marini и соавт., мужчины и женщины имели тенденцию к снижению массы скелетных мышц с возрастом, что могло быть связано с повышенным риском саркопении в процессе старения [18].

Диагностические критерии саркопении, согласно рекомендациям Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей второго пересмотра (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP2, 2019), включают наличие низкой мышечной силы, снижение мышечной массы и мышечной функции (низкая физическая работоспособность). Критическими точками для диагностики мышечной силы с помощью кистевой динамометрии признаны уменьшение силы сжатия кисти менее 27 кг у мужчин и менее 16 кг у женщин, а также время, затраченное на 5 вставаний со стула, более 15 секунд как для мужчин, так и для женщин, снижение скорости ходьбы менее 0,8 м/с [19].

Цель – выявление взаимосвязей фазового угла, определяемого методом биоимпедансного анализа состава тела, с показателями тестов функциональной активности у женщин старческого возраста с полиморбидной патологией.

## Материал и методы

В период с декабря 2019 по декабрь 2020 г. в условиях гериатрического кабинета стационара обследованы 146 женщин старческого возраста от 75 до 84 лет (средний возраст  $79,44 \pm 2,56$  года). Проведение исследования одобрено Комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете (протокол № 212 от 11.11.2019). Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: возраст 65 лет и старше, наличие информированного согласия на включение в исследование. Критерии исключения: наличие острой сердечно-сосудистой патологии, онкологических заболеваний, анамнестических данных о наследственной патологии системы гемостаза, выраженной печеночной недостаточности (наличие цирроза печени, повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы более чем в 5 раз), терминальной почечной недостаточности (скорость клубочковой



фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по СКД-ЕРІ), терминальной хронической сердечной недостаточности.

Для обследования пациенток применялись клинические и лабораторные методы диагностики. Нами были изучены амбулаторные карты пациенток с целью выявления у них хронической патологии. Всем обследованным рассчитывали индекс коморбидности Charlson согласно рекомендациям [20]. Для скрининга вероятности наличия старческой астении пациентам проводилось анкетирование с помощью 7-балльного опросника «Возраст не помеха» [21]. Для определения возможностей базового функционирования пациенток в повседневной жизни мы использовали тест Barthel [22]. Для определения параметров функции скелетной мускулатуры применяли тест 5-кратного вставания со стула и прогулочный тест ходьбы на расстояние 4 метра по стандартной методике [22]. Биоимпедансный анализ состава тела проводили с помощью аппарата АВС-02 («Медасс», Россия) по стандартной методике, с подсчетом фазового угла. Показатели мышечной силы оценивали методом кистевой динамометрии с помощью механического кистевого динамометра ДК-50 (АО «Нижнетагильский медико-инструментальный завод», Россия) с подсчетом средней силы хвата кисти правой и левой руки. Индекс кистевой динамометрии рассчитывался делением силы хвата кисти на рост пациента во второй степени. Затем, согласно рекомендациям EWGSOP2 по критической точке для кистевой динамометрии, пациентки были разделены на две группы в зависимости от результатов силы хвата кисти: в первую группу с силой хвата кисти более 16 кг вошла 41 (28,1%) женщина, во вторую группу с силой хвата кисти менее 16 кг – 105 (71,9%).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли в среде программного пакета Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Проверку нормальности распределения выборки выполняли с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Лиллиефорса. В связи с неравномерностью распределения и неравенством групп пациенток по численности параметры были представлены в виде медианы (ME) и нижнего (LQ) и верхнего (UQ) квартилей. Для сравнения межгрупповых различий в двух группах использовали метод Манна – Уитни. Корреляции между переменными вычисляли с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

У обследованных пациенток наиболее часто встречались следующие хронические неинфекционные заболевания: артериальная гипертония – у 130 (89,1%), хроническая сердечная недостаточность – у 94 (64,4%), стабильная стенокардия – у 93 (63,7%), остеоартроз – у 58 (39,7%), атеросклероз сонных артерий – у 41 (28,1%).

Среди всей выборки сила хвата кисти ниже 16 кг была у 105 (71,9%) пациенток, скорость ходьбы менее 0,8 м/с – у 132 (90,4%), время, затраченное на выполнение 5-кратного вставания со стула, более 15 секунд – у 81 (55,5%). Одновременное сочетание низкой мышечной силы хвата кисти со снижением скорости ходьбы менее 0,8 м/с отмечено у 95 (65,1%) женщин. Одновременное сочетание низкой мышечной силы хвата кисти с нарушением норматива выполнения 5-кратного вставания со стула – в 65 (44,5%) случаях. Сочетание критического для диагностики саркопении снижения всех трех показателей отмечено у 61 (41,8%) пациентки.

Сравнительный анализ основных показателей между группами приведен в табл. 1. Как видно из ее данных, пациентки обеих групп характеризовались избыточной массой тела и окружностью талии (критерии Всемирной организации здравоохранения для избыточной массы тела: индекс массы тела от 25,0 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии для женщин более 80 см [23]). Средние значения результатов по скрининговому опроснику «Возраст не помеха» в обеих группах позволяли предположить риск развития старческой астении. Значения индекса Barthel свидетельствовали о легких нарушениях базовой активности в повседневной жизни у пациенток обеих групп. Параметры состава тела, определяемые методом биоимпедансного анализа, не обнаружили статистически значимых межгрупповых различий. Средние значения жировой массы в обеих группах соответствовали ожирению. Вместе с тем в обеих группах регистрировались средние значения PhA менее 4,4°, что соответствовало критерию «существенно ниже нормы» биоимпедансного анализа, несмотря на то что средние значения параметров скелетно-мышечной массы находились в возрастных пределах нормы.

По данным корреляционного анализа, выявлены значимые корреляции PhA с возрастом, результатами скринингового опросника «Возраст не помеха», индексом Barthel, кистевой динамометрией, индексом кистевой динамометрии,

**Таблица 1.** Сравнительные параметры антропометрических, клиничко-лабораторных параметров и показателей физического функционирования в зависимости от критической точки кистевой динамометрии по EWGSOP2

Показатель	Группа 1 (сила хвата кисти более 16 кг, n=41)	Группа 2 (сила хвата кисти менее 16 кг, n=105)	Значение $p_{1-2}$
Возраст, годы	79,00 [77,00; 81,00]	80,00 [78,00; 82,00]	0,023
Рост, м	1,61 [1,55; 1,65]	1,60 [1,56; 1,65]	0,943
Масса тела, кг	71,00 [68,00; 79,00]	73,00 [64,00; 81,00]	0,993
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,17 [24,84; 31,80]	27,55 [24,78; 31,65]	0,784
Окружность талии, см	86,00 [76,00; 100,00]	88,00 [79,00; 100,00]	0,872
Скрининговый опросник «Возраст не помеха», баллы	3,00 [3,00; 5,00]	3,00 [2,00; 4,00]	0,713
Индекс Barthel, баллы	95,00 [90,00; 100,00]	95,00 [80,00; 100,00]	0,095
Кистевая динамометрия, кг	19,00 [17,00; 22,50]	11,00 [9,00; 12,50]	< 0,001
Индекс кистевой динамометрии, кг/м <sup>2</sup>	7,56 [6,53; 9,01]	4,16 [3,40; 5,14]	< 0,001
Жировая масса, кг	26,00 [20,30; 26,70]	26,70 [19,80; 35,00]	0,736
Доля жировой массы, % от массы тела	36,6 [32,2; 39,5]	39,5 [31,2; 44,9]	0,462
Фазовый угол, °	4,35 [3,98; 5,12]	3,90 [3,54; 4,71]	0,173
Тощая масса тела, кг	45,00 [42,70; 46,70]	42,40 [39,90; 45,80]	0,232
Скелетно-мышечная масса, кг	16,30 [14,90; 17,80]	14,30 [12,10; 15,70]	0,163
Доля скелетно-мышечной массы, % от тощей массы тела	34,9 [31,8; 39,3]	33,3 [29,0; 37,1]	0,312
Скорость ходьбы, м/с	0,50 [0,37; 0,67]	0,40 [0,27; 0,54]	0,019
Тест 5-кратного вставания со стула, с	13,80 [11,70; 18,50]	18,40 [14,60; 41,40]	0,001
Индекс коморбидности Charlson, баллы	6,00 [5,00; 8,00]	7,00 [5,00; 9,00]	0,223

Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ])

тощей массой тела, скелетно-мышечной массой, долей скелетно-мышечной массы, скоростью ходьбы, тестом 5-кратного вставания со стула (табл. 2). Корреляции с другими представленными в табл. 2 параметрами статистически незначимы.

### Обсуждение

Современная трактовка активной, здоровой старости предполагает как можно более раннее выявление хронических неинфекционных заболеваний и гериатрических синдромов с целью предотвращения и замедления их прогрессирования [1, 4, 5]. Поскольку мышечная слабость

и нарушение функциональной активности имеют ассоциации с качеством жизни и прогнозом у гериатрических пациентов, очень важна своевременная диагностика этих компонентов синдрома саркопении [5].

Низкая мышечная сила, определяемая с помощью кистевой динамометрии, названа в рекомендациях EWGSOP2 одним из критериев саркопении. Критической точкой низкой силы хвата кисти для женщин считается 16 кг, что и послужило критерием для разделения наших пациенток на две группы. Статистически значимо между группами различались такие показатели, как возраст, сила хвата кисти, индекс кистевой



**Таблица 2.** Корреляционные связи между фазовым углом, антропометрическими параметрами, индексом коморбидности Charlson и показателями функциональных тестов

Показатель	Значение <i>r</i>	Значение <i>p</i>
Возраст	-0,369	0,017
Рост	0,204	> 0,05
Масса тела	0,193	> 0,05
Индекс массы тела	0,126	> 0,05
Окружность талии	0,151	> 0,05
Скрининговый опросник «Возраст не помеха»	-0,359	0,023
Индекс Barthel	0,375	0,018
Кистевая динамометрия	0,395	0,014
Индекс кистевой динамометрии	0,340	0,021
Жировая масса	0,020	> 0,05
Доля жировой массы	-0,093	> 0,05
Тощая масса тела	0,414	0,009
Скелетно-мышечная масса	0,819	< 0,001
Доля скелетно-мышечной массы	0,796	< 0,001
Скорость ходьбы	0,670	< 0,001
Тест 5-кратного вставания со стула	-0,541	< 0,001
Индекс коморбидности Charlson	-0,280	> 0,05

динамометрии, скорость ходьбы, время выполнения теста 5-кратного вставания со стула.

В нашем исследовании у 41,8% пациентов из всей выборки обнаружено одновременное уменьшение ниже критических точек результатов силы хвата кисти, скорости ходьбы на расстояние 4 метра и времени выполнения теста 5-кратного вставания со стула, что служит признаком наличия саркопении согласно рекомендациям EWGSOP2 [19].

Фазовый угол – один из показателей, получаемых в процессе исследования биоимпедансного анализа состава тела. PhA считается полезным маркером для выявления саркопении, недостаточности питания и кахексии у госпитализированных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [6]. К. Uemura и соавт. [11] провели проспективное когортное исследование, направленное на изучение клинической значимости фазового угла для прогнозирования

случаев инвалидности у пожилых людей, проживающих в сообществах. Его результаты свидетельствуют, что более низкий фазовый угол независимо от других известных факторов риска позволяет прогнозировать инвалидность. По мнению авторов, данный показатель можно использовать как ценный и простой прогностический инструмент для выявления пожилых людей с риском инвалидности в качестве объектов для профилактического лечения. Результаты этого исследования показали умеренную предсказательную способность фазового угла для возникновения инвалидности. Его пороговые значения составили 4,95° для мужчин и 4,35° для женщин. Риск возникновения инвалидности для пожилых людей с низким фазовым углом, рассчитанный на основе установленных пороговых значений, был примерно вдвое выше по сравнению с остальными участниками [11]. В отечественной литературе

нам не удалось обнаружить больших когортных проспективных исследований прогностической способности PhA среди женщин старческого возраста с полиморбидностью.

Зарубежные ученые изучали связь фазового угла с возрастом при старении. Так, Y. Yamada и соавт. выявили, что PhA имеет тенденцию к снижению на фоне старения [14]. Нами обнаружена статистически значимая корреляционная связь PhA с возрастом ( $r = -0,369$ ;  $p = 0,017$ ), что согласуется с данными литературы.

Интересно, что нам не удалось обнаружить статистически значимых корреляционных связей между фазовым углом и антропометрическими параметрами (ростом, весом, индексом массы тела и окружностью талии). Возможно, эти параметры имеют низкую прогностическую значимость для синдрома саркопении. Индекс массы тела и окружность талии не всегда связаны с интенсивностью метаболизма, силой и функцией скелетных мышц [5, 13, 19].

Вместе с тем фазовый угол достаточно информативен при диагностике саркопении. По данным S. Hirose и соавт., средний показатель PhA у пациентов с саркопенией ( $4,05 \pm 0,79^\circ$  у мужчин и  $3,62 \pm 0,69^\circ$  у женщин) был ниже, чем у пациентов без саркопении ( $5,19 \pm 0,87^\circ$  и  $4,30 \pm 0,88^\circ$  соответственно),  $p < 0,0001$  [6]. В этом же исследовании получены аналогичные нашей работе данные, согласно которым фазовый угол имел ряд корреляционных связей с силой хвата кисти у мужчин ( $r = 0,671$ ;  $p < 0,0001$ ) и у женщин ( $r = 0,599$ ;  $p < 0,0001$ ), а также со скоростью ходьбы на расстояние 4 метра у мужчин ( $r = 0,411$ ;  $p < 0,0001$ ), но не у женщин ( $r = 0,076$ ;  $p > 0,05$ ); тестом 5-кратного вставания со стула у мужчин ( $r = -0,467$ ;  $p < 0,0001$ ) и у женщин ( $r = -0,365$ ;  $p < 0,0001$ ) [6]. Данные корреляционные зависимости говорят о взаимосвязи между мышечной силой, мышечной функцией и PhA как одним из индикаторов жизнеспособности клеток и состояния клеточных мембран. Кроме того, по данным литературы, медленная скорость ходьбы оказывается чувствительным тестом для выявления старческой астении, саркопении, а также прогноза инвалидизации и смертности [22].

Наличие корреляций между фазовым углом и результатом опросника «Возраст не помеха», а также индексом Barthel может быть связано с риском развития старческой астении и снижением базовой функциональной активности на фоне уменьшения PhA у старых женщин с полиморбидной патологией. Похожие результаты

опубликовали S.J. Ко и соавт. (2021) на основе недавно проведенного в Южной Корее одноцентрового проспективного когортного исследования. Они показали, что фазовый угол и астения, измеренная по корейской системе оценки модифицированного индекса Barthel (англ. Korean version of the Modified Barthel Index, K-MBI), служат важными прогностическими факторами, предсказывающими исход критических заболеваний. Низкие показатели PhA были связаны с повышенной смертностью и более длительным пребыванием в отделении интенсивной терапии, а астения – с большим количеством дней на искусственной вентиляции легких [24]. Однако в данном исследовании сравнительно с нашей работой есть различия, связанные с выборкой пациентов, тяжестью их состояния и полом (все участники исследования в Южной Корее были пациентами реанимации, средний возраст составил  $62,4 \pm 16,4$  года, 57,7% из них были мужчины), а также с использованием K-MBI – по применению аналогичного стандартному индексу Barthel и адаптированного по ряду тестовых заданий (например, еда и уход) к корейской культуре и образу жизни [25]. Нами выявлены статистически значимые корреляционные связи PhA с тощей массой тела, скелетно-мышечной массой, долей скелетно-мышечной массы, что согласуется с данными литературы [10, 14, 18]. В то же время мы не обнаружили зависимости между индексом коморбидности Charlson и фазовым углом.

## Заключение

Глобальное старение населения в развитых странах приводит к увеличению продолжительности жизни, а также росту числа людей с множественными хроническими неинфекционными заболеваниями и инвалидностью. Для гериатрической практики актуально раннее выявление и замедление прогрессирования гериатрических синдромов, продление периода активной, здоровой старости. В нашем исследовании выявлены статистически значимые корреляции PhA с возрастом, результатами скринингового опросника «Возраст не помеха», индексом Barthel, кистевой динамометрией, индексом кистевой динамометрии, тощей массой тела, скелетно-мышечной массой, долей скелетно-мышечной массы, скоростью ходьбы, тестом 5-кратного вставания со стула. Использование кистевой динамометрии, тестов физической активности и биоимпедансного фазового угла может быть полезно в клинической практике при диагностике саркопении. ©



## Дополнительная информация

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

Д.П. Курмаев – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистический анализ, написание текста; С.В. Булгакова – концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Н.О. Захарова – написание и редактирование текста. Все авторы

прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Литература

- Гусева ВМ, Захарова НО, Курмаев ДП. Характеристика жесткости магистральных артерий у пациентов старческого возраста с хронической болезнью почек в сочетании с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. *Успехи геронтологии*. 2013;26(2):320–325.
- Лазебник ЛБ, Конев ЮВ, Ефремов ЛИ. Основная проблема гериатрии – множественность болезней у пожилого больного. *Клиническая геронтология*. 2019;25(1–2):4–9. doi: 10.26347/1607-2499201901-02004-009.
- Башкирева АС, Богданова ДЮ, Билык АЯ, Шишко АВ, Качан ЕЮ, Кулапина МЭ. Возможности управления качеством жизни в пожилом возрасте на основе концепций активного долголетия. *Клиническая геронтология*. 2019;25(3–4):70–79. doi: 10.26347/1607-2499201903-04070-079.
- Курмаев ДП, Булгакова СВ, Захарова НО, Воронина ЕА. Определение предикторов развития старческой астении у мужчин пожилого и старческого возраста на фоне полиморбидности. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2020;(3):442–461. doi: 10.24411/2312-2935-2020-00085.
- Булгакова СВ, Тренева ЕВ, Захарова НО, Труханова ИГ, Нестеренко СА, Лебедева ЕА. Саркопения: многокомпонентная стратегия диагностики и терапии (обзор литературы). *Успехи геронтологии*. 2019;32(3):405–414.
- Hirose S, Nakajima T, Nozawa N, Katayanagi S, Ishizaka H, Mizushima Y, Matsumoto K, Nishikawa K, Toyama Y, Takahashi R, Arakawa T, Yasuda T, Haruyama A, Yazawa H, Yamaguchi S, Toyoda S, Shibasaki I, Mizushima T, Fukuda H, Inoue T. Phase Angle as an Indicator of Sarcopenia, Malnutrition, and Cachexia in Inpatients with Cardiovascular Diseases. *J Clin Med*. 2020;9(8):2554. doi: 10.3390/jcm9082554.
- Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, Chou MY, Chen LY, Hsu PS, Krairit O, Lee JS, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Limpawattana P, Lin CS, Peng LN, Satake S, Suzuki T, Won CW, Wu CH, Wu SN, Zhang T, Zeng P, Akishita M, Arai H. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Assoc*. 2014;15(2):95–101. doi: 10.1016/j.jama.2013.11.025.
- Kamiya K, Hamazaki N, Matsue Y, Mezzani A, Corrà U, Matsuzawa R, Nozaki K, Tanaka S, Maekawa E, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Masuda T, Ako J. Gait speed has comparable prognostic capability to six-minute walk distance in older patients with cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(2):212–219. doi: 10.1177/2047487317735715.
- Chin SO, Rhee SY, Chon S, Hwang YC, Jeong IK, Oh S, Ahn KJ, Chung HY, Woo JT, Kim SW, Kim JW, Kim YS, Ahn HY. Sarcopenia is independently associated with cardiovascular disease in older Korean adults: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) from 2009. *PLoS One*. 2013;8(3):e60119. doi: 10.1371/journal.pone.0060119.
- Carbone S, Billingsley HE, Rodriguez-Miguelez P, Kirkman DL, Garten R, Franco RL, Lee DC, Lavie CJ. Lean Mass Abnormalities in Heart Failure: The Role of Sarcopenia, Sarcopenic Obesity, and Cachexia. *Curr Probl Cardiol*. 2020;45(11):100417. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2019.03.006.
- Uemura K, Doi T, Tsutsumimoto K, Nakakubo S, Kim MJ, Kurita S, Ishii H, Shimada H. Predictivity of bioimpedance phase angle for incident disability in older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(1):46–54. doi: 10.1002/jcsm.12492.
- Lukaski HC, Kyle UG, Kondrup J. Assessment of adult malnutrition and prognosis with bioelectrical impedance analysis: phase angle and impedance ratio. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017;20(5):330–339. doi: 10.1097/MCO.0000000000000387.
- Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer RP, Later W, Wiese S, Müller MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006;30(4):309–316. doi: 10.1177/0148607106030004309.
- Yamada Y, Buehring B, Krueger D, Anderson RM, Schoeller DA, Binkley N. Electrical Properties Assessed by Bioelectrical Impedance Spectroscopy as Biomarkers of Age-related Loss of Skeletal Muscle Quantity and Quality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(9):1180–1186. doi: 10.1093/gerona/glw225.
- Basile C, Della-Morte D, Cacciatore F, Gargiulo G, Galizia G, Roselli M, Curcio F, Bonaduce D, Abete P. Phase angle as bioelectrical marker to identify elderly patients at risk of sarcopenia. *Exp Gerontol*. 2014;58:43–46. doi: 10.1016/j.exger.2014.07.009.
- Kilic MK, Kizilarlanoglu MC, Arik G, Bolayir B, Kara O, Dogan Varan H, Sumer F, Kuyumcu ME, Halil M, Ulger Z. Association of Bioelectrical Impedance Analysis-Derived Phase Angle and Sarcopenia in Older Adults. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(1):103–109. doi: 10.1177/0884533616664503.
- Santana NM, Pinho CPS, da Silva CP, Dos Santos NF, Mendes RML. Phase Angle as a Sarcopenia Marker in Hospitalized Elderly Patients. *Nutr Clin Pract*. 2018;33(2):232–237. doi: 10.1002/ncp.10016.
- Marini E, Buffa R, Gobbo LA, Salinas-Escudero G, Stagi S, García-Peña C, Sánchez-García S, Carrillo-Vega MF. Interpopulation Similarity of Sex and Age-Related Body Composition Variations Among Older Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6047. doi: 10.3390/ijerph17176047.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(4):601. doi: 10.1093/ageing/afz046.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- Ткачева ОН, Рунихина НК, Остапенко ВС, Шарашкина НВ, Мхитарян ЭА, Онучина ЮС, Лысенков СН. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой



астении в амбулаторной практике. Успехи геронтологии. 2017;30(2):236–242.

22. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Старческая астения: клинические рекомендации [Интернет]. 2018. Доступно на: [http://rgnkc.ru/images/pdf\\_documents/Asteniya\\_final\\_2018.pdf](http://rgnkc.ru/images/pdf_documents/Asteniya_final_2018.pdf).
  23. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, Santos RD, Arsenault B, Cuevas A, Hu FB, Griffin BA, Zambon A, Barter P, Fruchart JC, Eckel RH, Matsuzawa Y, Després JP. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(3):177–189. doi: 10.1038/s41574-019-0310-7.
  24. Ko SJ, Cho J, Choi SM, Park YS, Lee CH, Lee SM, Yoo CG, Kim YW, Lee J. Phase Angle and Frailty Are Important Prognostic Factors in Critically Ill Medical Patients: A Prospective Cohort Study. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(2):218–223. doi: 10.1007/s12603-020-1487-0.
  25. Hong I, Lim Y, Han H, Hay CC, Woo HS. Application of the Korean Version of the Modified Barthel Index: Development of a keyform for use in Clinical Practice. *Hong Kong J Occup Ther*. 2017;29(1):39–46. doi: 10.1016/j.hkjot.2017.06.001.
- ## References
1. Guseva VM, Zakharova NO, Kurmaev DP. [Arterial stiffness in elderly patients with chronic kidney disease, in combination with coronary artery disease and hypertension]. *Advances in Gerontology*. 2013;26(2):320–325. Russian.
  2. Lazebnik LB, Konev JV, Efremov LI. [The main problem of geriatrics: the multiplicity of diseases in elderly patients]. *Clinical Gerontology*. 2019;25(1–2):4–9. Russian. doi: 10.26347/1607-2499201901-02004-009.
  3. Bashkireva AS, Bogdanova DYU, Bilyk AY, Shishko AV, Kachan EYu, Kulapina ME. [Management of the quality of life among elderly based on the concepts of active longevity]. *Clinical Gerontology*. 2019;25(3–4):70–79. Russian. doi: 10.26347/1607-2499201903-04070-079.
  4. Kurmaev DP, Bulgakova SV, Zakharova NO, Voronina EA. [Determination of predictors of development of frailty in men of elderly and old age on the background of polymorbidity]. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2020;(3):442–461. Russian. doi: 10.24411/2312-2935-2020-00085.
  5. Bulgakova SV, Treneva EV, Zakharova NO, Trukhanova IG, Nesterenko SA, Lebedeva EA. [The sarcopenia: a multicomponent strategy for therapy (review of literature)]. *Advances in Gerontology*. 2019;32(3):405–414. Russian.
  6. Hirose S, Nakajima T, Nozawa N, Katayanagi S, Ishizaka H, Mizushima Y, Matsumoto K, Nishikawa K, Toyama Y, Takahashi R, Arakawa T, Yasuda T, Haruyama A, Yazawa H, Yamaguchi S, Toyoda S, Shibasaki I, Mizushima T, Fukuda H, Inoue T. Phase Angle as an Indicator of Sarcopenia, Malnutrition, and Cachexia in Inpatients with Cardiovascular Diseases. *J Clin Med*. 2020;9(8):2554. doi: 10.3390/jcm9082554.
  7. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, Chou MY, Chen LY, Hsu PS, Krairit O, Lee JS, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Limpawattana P, Lin CS, Peng LN, Satake S, Suzuki T, Won CW, Wu CH, Wu SN, Zhang T, Zeng P, Akishita M, Arai H. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(2):95–101. doi: 10.1016/j.jamda.2013.11.025.
  8. Kamiya K, Hamazaki N, Matsue Y, Mezzani A, Corrà U, Matsuzawa R, Nozaki K, Tanaka S, Maekawa E, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Matsunaga A, Masuda T, Ako J. Gait speed has comparable prognostic capability to six-minute walk distance in older patients with cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(2):212–219. doi: 10.1177/2047487317735715.
  9. Chin SO, Rhee SY, Chon S, Hwang YC, Jeong IK, Oh S, Ahn KJ, Chung HY, Woo JT, Kim SW, Kim JW, Kim YS, Ahn HY. Sarcopenia is independently associated with cardiovascular disease in older Korean adults: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) from 2009. *PLoS One*. 2013;8(3):e60119. doi: 10.1371/journal.pone.0060119.
  10. Carbone S, Billingsley HE, Rodriguez-Miguel P, Kirkman DL, Garten R, Franco RL, Lee DC, Lavie CJ. Lean Mass Abnormalities in Heart Failure: The Role of Sarcopenia, Sarcopenic Obesity, and Cachexia. *Curr Probl Cardiol*. 2020;45(11):100417. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2019.03.006.
  11. Uemura K, Doi T, Tsutsumimoto K, Nakakubo S, Kim MJ, Kurita S, Ishii H, Shimada H. Predictivity of bioimpedance phase angle for incident disability in older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(1):46–54. doi: 10.1002/jcsm.12492.
  12. Lukaski HC, Kyle UG, Kondrup J. Assessment of adult malnutrition and prognosis with bioelectrical impedance analysis: phase angle and impedance ratio. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017;20(5):330–339. doi: 10.1097/MCO.0000000000000387.
  13. Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer RP, Later W, Wiese S, Müller MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006;30(4):309–316. doi: 10.1177/0148607106030004309.
  14. Yamada Y, Buehring B, Krueger D, Anderson RM, Schoeller DA, Binkley N. Electrical Properties Assessed by Bioelectrical Impedance Spectroscopy as Biomarkers of Age-related Loss of Skeletal Muscle Quantity and Quality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(9):1180–1186. doi: 10.1093/gerona/glw225.
  15. Basile C, Della-Morte D, Cacciatori F, Gargiulo G, Galizia G, Roselli M, Curcio F, Bonaduce D, Abete P. Phase angle as bioelectrical marker to identify elderly patients at risk of sarcopenia. *Exp Gerontol*. 2014;58:43–46. doi: 10.1016/j.exger.2014.07.009.
  16. Kilic MK, Kizilarlanoglu MC, Arik G, Bolayir B, Kara O, Dogan Varan H, Sumer F, Kuyumcu ME, Halil M, Ulger Z. Association of Bioelectrical Impedance Analysis-Derived Phase Angle and Sarcopenia in Older Adults. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(1):103–109. doi: 10.1177/0884533616664503.
  17. Santana NM, Pinho CPS, da Silva CP, Dos Santos NF, Mendes RML. Phase Angle as a Sarcopenia Marker in Hospitalized Elderly Patients. *Nutr Clin Pract*. 2018;33(2):232–237. doi: 10.1002/ncp.10016.
  18. Marini E, Buffa R, Gobbo LA, Salinas-Escudero G, Stagi S, García-Peña C, Sánchez-García S, Carrillo-Vega MF. Interpopulation Similarity of Sex and Age-Related Body Composition Variations Among Older Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6047. doi: 10.3390/ijerph17176047.
  19. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(4):601. doi: 10.1093/ageing/afz046.
  20. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.



21. Tkacheva ON, Runikhina NK, Ostapenko VS, Sharashkina NV, Mkhitarian EA, Onuchina US, Lysenkov SN. [Validation of the questionnaire for screening frailty]. *Advances in Gerontology*. 2017;30(2):236–242. Russian.
22. Ministry of Health of the Russian Federation. [Frailty: Clinical guidelines] [Internet]. 2018. Available from: [http://rgnkc.ru/images/pdf\\_documents/Asteniya\\_final\\_2018.pdf](http://rgnkc.ru/images/pdf_documents/Asteniya_final_2018.pdf).
23. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, Santos RD, Arsenault B, Cuevas A,

- Hu FB, Griffin BA, Zambon A, Barter P, Fruchart JC, Eckel RH, Matsuzawa Y, Després JP. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(3):177–189. doi: 10.1038/s41574-019-0310-7.
24. Ko SJ, Cho J, Choi SM, Park YS, Lee CH, Lee SM, Yoo CG, Kim YW, Lee J. Phase Angle and Frailty Are Important Prognostic Factors in Critically Ill

Medical Patients: A Prospective Cohort Study. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(2):218–223. doi: 10.1007/s12603-020-1487-0.

25. Hong I, Lim Y, Han H, Hay CC, Woo HS. Application of the Korean Version of the Modified Barthel Index: Development of a keyform for use in Clinical Practice. *Hong Kong J Occup Ther*. 2017;29(1):39–46. doi: 10.1016/j.hkjo.2017.06.001.

## Bioimpedance phase angle as a marker of sarcopenia in elderly women with multiple comorbidities

D.P. Kurmayev<sup>1</sup> • S.V. Bulgakova<sup>1</sup> • N.O. Zakharova<sup>1</sup>

**Rationale:** The progressive decline in skeletal muscle strength and function during aging can lead to disability and premature death. It is of interest to evaluate the potential of bioimpedance phase angle (PhA) as an instrumental marker of sarcopenia in clinical practice.

**Aim:** To identify an association between the phase angles determined by the bioimpedance analysis of body composition, with functional activity parameters in elderly women with multiple comorbidities.

**Materials and methods:** The study included 146 elderly women (aged 75 to 84 years, mean age  $79.44 \pm 2.56$  years). Assessments consisted of the Charlson comorbidity index, “Vozrast ne pomekha” (Age is not a hindrance) questionnaire, the Barthel index, the sit-to-stand five-repeat test, the standardized 4-meter walking speed test, and bioimpedance analysis of body composition (ABC-02, Medass, Russia). Muscle strength parameters were assessed by wrist dynamometry with a mechanical wrist dynamometer. The hand dynamometry index was calculated by dividing the hand grip strength by the patient's squared height. According to the EWGSOP2 guidelines for the critical cut-off for hand dynamometry, the patients were divided into two groups: those with the hand grip strength  $> 16$  kg ( $n = 41$ ) and those with  $< 16$  kg ( $n = 105$ ).

**Results:** There were significant correlations of PhA with age ( $r = -0.369$ ;  $p = 0.017$ ), the results of

the screening questionnaire “Vozrast ne pomekha” (Age is not a hindrance) ( $r = -0.359$ ;  $p = 0.023$ ), Barthel index ( $r = 0.375$ ;  $p = 0.018$ ), hand dynamometry ( $r = 0.395$ ;  $p = 0.014$ ), hand dynamometry index ( $r = 0.340$ ;  $p = 0.021$ ), lean body mass ( $r = 0.414$ ;  $p = 0.009$ ), musculoskeletal mass ( $r = 0.819$ ;  $p < 0.001$ ), proportion of musculoskeletal mass ( $r = 0.796$ ;  $p < 0.001$ ), walking speed ( $r = 0.670$ ;  $p < 0.001$ ), and the results of the sit-to-stand test ( $r = -0.541$ ;  $p < 0.001$ ). Sarcopenia was diagnosed in 61 women (41.8%). There were also significant differences in age, hand dynamometry results, hand dynamometry index, walking speed and results of the sit-to-stand test between the two groups depending on their hand grip strength.

**Conclusion:** The use of hand dynamometry, physical activity tests, and bioimpedance phase angle can be used in clinical practice to diagnose sarcopenia.

**Key words:** sarcopenia, bioimpedance analysis, phase angle, women, multimorbidity, aging

**For citation:** Kurmayev DP, Bulgakova SV, Zakharova NO. Bioimpedance phase angle as a marker of sarcopenia in elderly women with multiple comorbidities. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(4):245–253. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-026.

Received 25 February 2021; revised 7 May 2021; accepted 12 May 2021; published online 20 May 2021

**Dmitriy P. Kurmayev** – Assistant, Chair of Geriatrics and Ageing Endocrinology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>. E-mail: [geriatry@mail.ru](mailto:geriatry@mail.ru)

**Svetlana V. Bulgakova** – MD, PhD, Associate Professor, Head of Chair of Geriatrics and Ageing Endocrinology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>

✉ 89 Chapaevskaya ul., Samara, 443099, Russian Federation. Tel.: +7 (927) 712 83 57. E-mail: [osteoporosis63@gmail.com](mailto:osteoporosis63@gmail.com)

**Natalya O. Zakharova** – MD, PhD, Professor, Chair of Geriatrics and Ageing Endocrinology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7501-830X>. E-mail: [nozakarova@mail.ru](mailto:nozakarova@mail.ru)

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

### Authors' contributions

D.P. Kurmayev, the study concept and design, data collection and management, statistical analysis, text writing; S.V. Bulgakova, the study concept and design, text editing; N.O. Zakharova, text writing and editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

<sup>1</sup> Samara State Medical University; 89 Chapaevskaya ul., Samara, 443099, Russian Federation



Оригинальная статья

# Эффективность лечения акромегалии в Республике Татарстан по данным регионального регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области

Вагапова Г.Р.<sup>1,2</sup> • Пашаев Б.Ю.<sup>2,3</sup> • Ашимова Р.Р.<sup>1</sup> • Хафизов А.Р.<sup>1</sup> • Мохова Ю.В.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Акромегалия – тяжелое прогрессирующее нейроэндокринное заболевание, развивающееся вследствие хронического воздействия на организм патологически повышенных концентраций соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста 1-го типа у людей с завершённым физиологическим ростом и приводящее к ранней инвалидизации и смерти пациентов. Пополняемый в динамике регистр больных акромегалией позволяет объединять и систематизировать всю имеющуюся информацию о заболевании, на ее основе оценивать эффективность используемых терапевтических алгоритмов и выбирать оптимальную лечебно-диагностическую тактику в конкретном регионе.

**Цель** – оценить эффективность различных методов лечения акромегалии на основании анализа данных регионального регистра пациентов с опухолями гипоталамо-гипофизарной области.

**Материал и методы.** Объектом исследования стала выборка из 217 больных с СТГ-продуцирующими аденомами гипофиза, внесенных в регистр пациентов с опухолями гипоталамо-гипофизарной области в Республике

Татарстан по состоянию на январь 2021 г. В анализ включены пациенты (181 человек), по которым имелись достаточные данные для оценки степени ремиссии и динамики заболевания.

**Результаты.** Эндоназальная эндоскопическая трансфеноидальная аденомэктомия в качестве метода лечения первой линии была проведена 93% (169/181) больных, из которых в 34% (57/169) случаев констатировали полную послеоперационную ремиссию. Эффективность хирургического лечения зависела от размеров опухоли, степени ее инвазивности и агрессивности. Медикаментозную терапию аналогом соматостатина длительного действия 1-го поколения (октреотид) получали 50% (91/181) пациентов (11 больных в качестве первой линии лечения и 80 пациентов – после аденомэктомии), частота биохимической ремиссии акромегалии на фоне медикаментозного лечения составила в целом 56% (51/91). Лучевое лечение было проведено 11,6% (21/181) больных акромегалией. Суммарная частота полной биохимической ремиссии акромегалии на фоне хирургического лечения, медикаментозной и лучевой терапии составила 60% (108/181).

**Заключение.** Эффективность лечения акромегалии в Республике Татарстан сопоставима с таковой по данным общероссийского и международных регистров. Тем не менее 40% больных акромегалией в регионе не имеют биохимического контроля заболевания, что свидетельствует о необходимости оптимизации медикаментозного лечения.

**Ключевые слова:** акромегалия, ремиссия, биохимический контроль, хирургическое лечение, медикаментозное лечение, аналоги соматостатина длительного действия

**Для цитирования:** Вагапова ГР, Пашаев БЮ, Ашимова РР, Хафизов АР, Мохова ЮВ. Эффективность лечения акромегалии в Республике Татарстан по данным регионального регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области. Альманах клинической медицины. 2021;49(4):254–260. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-040.

Поступила 01.08.2021; доработана 03.09.2021; принята к публикации 07.09.2021; опубликована онлайн 15.09.2021

**А**кромегалия – тяжелое прогрессирующее нейроэндокринное заболевание, развивающееся вследствие хронического воздействия на организм патологически повышенных концентраций соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (ИФР-1) у людей с завершённым физиологическим ростом [1]. Распространенность акромегалии в мире составляет от 2,8 до 13,7 случая на 100 000 населения, заболеваемость – от 0,2 до 1,1 новых случаев на 100 000 населения в год [1, 2]. Акромегалия характеризуется поражением многих органов и систем организма с развитием тяжелых прогрессирующих коморбидных заболеваний, приводящих к снижению качества жизни, высокому риску ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни больных по сравнению

с общей популяцией. Социальная значимость акромегалии определяет целесообразность создания регистров пациентов. Этот инструмент можно применять для принятия медицинских и управленческих решений, направленных на повышение результативности лечения заболевания и рациональности использования ресурсов здравоохранения.

Цель настоящего исследования – оценка эффективности различных методов лечения больных акромегалией на основании анализа регистра пациентов с опухолями гипоталамо-гипофизарной области в Республике Татарстан.

## Материал и методы

Проведено выборочное наблюдательное одномоментное неконтролируемое исследование пациентов с СТГ-продуцирующими аденомами гипофиза,



включенных в регистр опухолей гипоталамо-гипофизарной области (ОГГО) Республики Татарстан (РТ).

Объектом исследования стал регистр ОГГО РТ с выборочным анализом данных 217 больных акромегалией, внесенных в информационную базу по состоянию на январь 2021 г. В анализ включены пациенты (181 человек), по которым имелись данные, достаточные для оценки степени ремиссии и динамики заболевания. В информационную базу регистра вносились: демографические показатели пациентов; клинический диагноз, включающий осложнения акромегалии, коморбидные и сопутствующие заболевания; характеристики опухоли по результатам магнитно-резонансной томографии гипофиза с контрастным усилением (размеры, характер распространения, интенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях); результаты лабораторных анализов, отражающие гормональную активность аденомы и основные биохимические параметры пациентов; результаты иммуногистохимических исследований послеоперационного материала, включая гормональную экспрессию и маркеры агрессивности опухоли; данные о характере и степени выраженности зрительных и других нарушений, обусловленных опухолевой прогрессией; виды проводимого лечения и результаты его эффективности.

Исследование выполнено в 2021 г., проанализированы данные, внесенные в регистр ОГГО РТ с 1 января 2007 по 1 января 2021 г.

Основной конечной точкой исследования была частота достижения полной послеоперационной или биохимической ремиссии акромегалии в зависимости от метода и алгоритма проводимого лечения, клинических и морфологических характеристик опухоли.

Оценка эффективности лечения акромегалии проводилась в соответствии с принятыми российскими и международными алгоритмами, включающими определение базальных уровней ИФР-1 и СТГ в сыворотке крови и концентрации СТГ в сыворотке крови на 30, 60, 90, 120-й минутах стандартного перорального глюкозотолерантного теста, магнитно-резонансную томографию головного мозга с контрастным усилением [3, 4].

Послеоперационная ремиссия акромегалии констатировалась при нормализации базальной концентрации ИФР-1 в сыворотке крови в соответствии с половыми и возрастными нормами, а также супрессии СТГ на фоне стандартного перорального глюкозотолерантного теста ниже 1 нг/мл (<2,7 мЕд/л) минимум в одной точке измерения. Перечисленные гормональные тесты проводили при условии тотального или максимально

субтотального удаления опухоли на 7–10-е сутки после операции и при необходимости повторяли не ранее чем через 12 недель после оперативного вмешательства [3, 5].

Биохимическую ремиссию акромегалии на фоне терапии аналогами соматостатина 1-го поколения (АСС1) регистрировали при нахождении базального уровня ИФР-1 в границах нормальных значений, соответствующих полу и возрасту, а также при снижении базальной концентрации СТГ  $\leq 2,5$  нг/мл ( $\leq 1$  мкг/л при высокочувствительном методе определения) [3].

Расчет демографических показателей акромегалии (распространенность, заболеваемость, смертность) на территории Республики Татарстан выполняли на основании данных Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по региону (Татарстанстат) [6].

*Этическая экспертиза.* Публикация результатов анализа регистра ОГГО РТ была одобрена локальным этическим комитетом ГАОУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», протокол № 110 от 03.08.2021.

*Статистическая обработка данных.* Статистический анализ проводили с использованием Microsoft Excel® 2016 MSO. Для количественных данных использовали среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение. Для сравнения с данными общероссийского и международных регистров (МР) ОГГО применяли относительные величины.

## Результаты

Распространенность акромегалии

Расчетная распространенность акромегалии на территории РТ, согласно данным регистра ОГГО, составляет 5,6 случая на 100 000 населения, средняя заболеваемость – 0,3 случая на 100 000 населения в год, смертность – 0,2 случая на 100 000 населения.

Характеристика пациентов с акромегалией

Среди 217 больных акромегалией, включенных в регистр ОГГО РТ, соотношение мужчин и женщин составило 1:1,82. Средний возраст установления диагноза акромегалии был 46,9 года (у мужчин – 43 года, у женщин – 49 лет).

Характеристика СТГ-продуцирующих опухолей

Размер аденом оценивали согласно общепринятой классификации [7]: микроаденомы ( $\leq 1$  см) встречались в 23,2% (42/181), макроаденомы (от 1 до 3,9 см) – в 73,5% (133/181) и гигантские аденомы ( $\geq 4$  см) – в 3,3% (6/181) случаев.

Степень инвазии опухоли в кавернозные синусы определяли по классификации E. Knosp (1993)

**Вагапова Гульнар**

**Рифатовна** – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии<sup>1</sup>, врач-эндокринолог<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8493-7893>  
✉ 420101, г. Казань, ул. Карбышева, 12А, Российская Федерация. Тел.: +7 (917) 269 59 28. E-mail: g.r.vagapova@gmail.com

**Пашаев Бахтияр**

**Юсуфович** – врач-нейрохирург<sup>2</sup>, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3702-7488>

**Ашимова Регина**

**Рафикова** – клинический ординатор кафедры эндокринологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3342-9412>

**Хафизов Артур**

**Рафаэлевич** – клинический ординатор кафедры эндокринологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1448-4945>

**Мохова Юлия**

**Владимировна** – клинический ординатор кафедры эндокринологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1329-7953>

<sup>1</sup> Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Муштаря, 11, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГАОУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр»; 420101, г. Казань, ул. Карбышева, 12А, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Бултерова, 49, Российская Федерация

[8]. В большинстве случаев наблюдались неинвазивные аденомы градации Knosp 0 – 58% (105/181), Knosp 1 отмечена у 18,3% (33/181) и Knosp 2 – у 12,7% (23/181) пациентов. Инвазивные аденомы градаций Knosp 3 и Knosp 4 отмечались в 6% (11/181) и 5% (9/181) случаев соответственно.

По характеру распространения опухоли наиболее часто встречались аденомы с супраселлярным ростом – 40% (73/181) случаев, которые в 85% (62/73) наблюдений сопровождались развитием хиазмального синдрома разной степени выраженности. Реже отмечался эндоселлярный (28%, 51/181), параселлярный (27%, 49/181) и инфраселлярный (5%, 9/181) характер распространения опухолей.

Повышение уровня пролактина наблюдалось у 24% (44/181) пациентов, из которых у 79,5% (35/44) по клинико-лабораторным данным предполагалась гиперпролактинемия вследствие масс-эффекта опухоли (средний уровень пролактина –  $1462 \pm 156$  мМЕ/л) и у 20,5% (9/44) – смешанная секреция аденомой СТГ и пролактином (средний уровень пролактина –  $12854 \pm 10010$  мМЕ/л). Определение гормональной экспрессии иммуногистохимическим методом в образцах удаленной опухоли проведено у 4 из 9 пациентов с подозрением на смешанную продукцию СТГ и пролактина, из них повышенная экспрессия пролактина подтверждена в 4 случаях. Однако полученные результаты не позволяют делать каких-либо заключений в связи с малочисленностью выборки.

Нарушения гормональной функции гипофиза на момент диагностики акромегалии имели 6,5% (12/181) пациентов. Выпадение всех других тропных функций гипофиза диагностировано у 1% (2/181) больных, выпадение 1 или 2 тропных функций (парциальный гипопитуитаризм) – у 5,5% (10/181). Среди больных с парциальным гипопитуитаризмом было 6 человек со вторичным гипогонадизмом и по 1 – с изолированной вторичной надпочечниковой недостаточностью, изолированным вторичным гипотиреозом, сочетанием вторичного гипотиреоза с гипокортицизмом и сочетанием вторичного гипотиреоза с несхарным диабетом.

Степень агрессивности СТГ-продуцирующих аденом гипофиза оценивали по величине индекса пролиферации Ki-67. Аденома классифицировалась как агрессивная при повышении индекса Ki-67 > 3% [2]. Определение индекса Ki-67 было выполнено в 26,6% удаленных аденом (45/169). Средняя величина индекса Ki-67 составила  $2,1 \pm 0,3\%$ . Значение данного индекса выше 3% отмечено в 31% (14/45) исследованных опухолей, из которых 86% (12/14) были макроаденомами, однако лишь 3 из них демонстрировали разную степень инвазии в кавернозные

синусы и характеризовались средним уровнем СТГ  $46 \pm 12$  мМЕ/л и ИФР-1  $819,8 \pm 84$  нг/мл.

#### Нейрохирургическое лечение

Трансназальная хирургия аденом гипофиза в условиях нейрохирургического отделения ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр» г. Казани реализуется с 2007 г. Наличие мультидисциплинарной команды, включающей в соответствии с положением Гипофизарного общества (Pituitary Society) [9] нейрохирурга, эндокринолога, нейроофтальмолога и нейрорадиолога, позволяет выполнять нейрохирургические вмешательства большинству пациентов с акромегалией. Эндоназальная эндоскопическая трансфеноидальная аденомэктомия (ЭЭТА) стала методом первого выбора в алгоритме лечения акромегалии у 93% (169/181) больных.

После первого оперативного вмешательства полная клинико-лабораторная ремиссия акромегалии констатирована у 32,5% (55/169) пациентов. Еще у 17 из 114 пациентов с отсутствием послеоперационной ремиссии в связи с невозможностью одноэтапного полного удаления опухоли во время первой операции была проведена повторная ЭЭТА, после которой полная клинико-лабораторная ремиссия зарегистрирована в 2 случаях. Суммарно (в результате первой и повторной ЭЭТА) полная послеоперационная ремиссия акромегалии констатирована у 34% (57/169) прооперированных пациентов.

Эффективность хирургического лечения зависела от размеров опухоли, степени ее инвазивности и агрессивности. При микроаденомах полная послеоперационная ремиссия констатирована в 43,2% (16/37) случаев, при макроаденомах – в 31,7% (40/126) и среди пациентов с гигантскими аденомами (размером более 4 см) – в 16,7% (1/6) наблюдений.

Основное количество больных, достигших послеоперационной ремиссии акромегалии, составили пациенты с неинвазивными аденомами: 37,2% (48/129) градации Knosp 0–1 и 28,6% (6/21) Knosp 2. При инвазивных опухолях (градации Knosp 3 и Knosp 4) послеоперационная ремиссия акромегалии зафиксирована у 15,7% (3/19) пациентов.

При индексе пролиферации Ki-67 ниже 3% полная послеоперационная ремиссия была достигнута в 45% (14/31) случаев.

После первой ЭЭТА осложнения в виде развития послеоперационного парциального гипопитуитаризма и несхарного диабета наблюдались у 5,9% (10/169) пациентов. Из них изолированный



несахарный диабет отмечен у 6 пациентов, сочетание несахарного диабета с вторичной надпочечниковой недостаточностью или вторичным гипогонадизмом – у 2, сочетание вторичного гипотиреоза и вторичной надпочечниковой недостаточности – еще у 2.

Повторная ЭЭТА сопровождалась развитием послеоперационных гормональных нарушений еще у 5 пациентов, из них развитие дефицита лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов было отмечено в 1 случае, тиреотропного, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов – в 2 случаях, и адренкортикотропного гормона – еще в 2.

Средняя длительность наблюдения за пациентами, достигшими полной послеоперационной ремиссии, составила  $6 \pm 0,55$  года (от 1 года до 13 лет). Рецидивов акромегалии среди данной группы лиц на момент завершения исследования отмечено не было.

#### Медикаментозная терапия

По данным регистра ОГГО РТ, медикаментозное лечение АСС1 (октреотид) получали 50,3% (91/181) от общего числа больных акромегалией, из них в качестве терапии первого выбора – 12% (11/91) и второй линии после ЭЭТА – 88% (80/91) пациентов.

В качестве терапии первого выбора АСС1 назначались по общепринятым показаниям: при невозможности проведения ЭЭТА или отказе пациента от операции [3]. В этой подгруппе из 11 больных двое имели абсолютные противопоказания к хирургическому лечению и 9 человек отказались от операции, среди них преимущественно женщины в возрасте старше 55 лет (6/9), с микро- и небольшими аденомами размером менее 2,5 см (5/9), без хиазмального синдрома и с уровнем ИФР-1, не превышавшим двух верхних границ нормы (6/9). Биохимический контроль акромегалии на фоне терапии АСС1 в качестве первой линии был достигнут у 3/11 пациентов, из которых у 2 октреотид назначался в дозе до 30 мг 1 раз в 28 дней, и у 1 – в дозе выше 30 мг 1 раз в 28 дней. В 8/11 случаев биохимическая ремиссия отсутствовала, из них только 1 пациент получал октреотид в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней и имел возможность дальнейшей эскалации дозы; еще 2 пациента получали октреотид в дозе 30 мг 1 раз в 28 дней, и 5 пациентов – в дозе 40 мг 1 раз в 28 дней.

В 71,4% (80/112) случаев АСС1 назначались в отсутствие послеоперационной ремиссии акромегалии, при этом оставшимся 28,6% (32/112) больным не было назначено какого-либо медикаментозного лечения. Частота биохимической ремиссии в этой

группе пациентов составила 60% (48/80), при этом 77% (37/48) пациентов получали октреотид в дозе до 10–30 мг 1 раз в 28 дней и 23% (11/48) – в дозе 40 мг 1 раз в 28 дней. Среди 32 пациентов, не достигших биохимической ремиссии на фоне применения АСС1, 53% (17/32) пациентов получали октреотид в дозе 10–30 мг 1 раз в 28 дней и 47% (15/32) – в дозе 40 мг 1 раз в 28 дней.

Таким образом, назначение АСС1 вторым этапом после ЭЭТА позволило большему числу пациентов получить целевые показатели биохимического контроля акромегалии на фоне более редкого использования октреотида в дозах, превышающих рекомендованные в инструкции к препарату.

Полная или частичная резистентность к АСС1 (октреотиду) наблюдалась у 32% (29/91) от всех больных, получавших АСС1 первой или второй линией терапии. Среди мужчин резистентными к октреотиду были 46,7% (14/30) человек, среди женщин – 24,6% (15/61). У мужчин, резистентных к октреотиду, в 57,1% (8/14) случаев заболевание дебютировало в молодом возрасте (до 45 лет), и у 71% (10/14) причиной акромегалии были инвазивные макроаденомы.

#### Лучевое лечение

Лучевое лечение было проведено 11,6% (21/181) больных акромегалией, из них в 2 случаях – в качестве терапии первой линии и в 19 случаях – вторым этапом после ЭЭТА. Стереотаксическую радиохирургию выполняли в условиях ФГАУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России и назначали после ЭЭТА по общепринятым показаниям при агрессивных аденомах гипофиза с высоким уровнем индекса пролиферации Ki-67 и инвазией в кавернозные синусы [3]. Все пациенты после лучевого лечения продолжали получать терапию АСС1. Из них биохимический контроль акромегалии на фоне комбинации хирургического, лучевого и медикаментозного лечения был достигнут у 62% (13/21).

#### Обсуждение

Регистрируемая распространенность акромегалии в РТ (5,6 случая на 100 000 населения) не превышает средние показатели по Российской Федерации (РФ) и согласуется с международными данными (2,8–13,7 случая на 100 000 населения) [1, 2, 10, 11].

Акромегалия в РТ чаще встречается у женщин (1,82:1), так же как и по данным российского и международных регистров ОГГО, где соотношение женщин и мужчин составляет 2,58:1 и 1,24:1 соответственно [1, 5].

Средний возраст постановки диагноза акромегалии у больных в РТ был 46,9 года, что сопоставимо с данными российского регистра ОГГО – 45,8 года и МР – 45,2 года [1, 5].

По данным регистра ОГГО РТ, причиной акромегалии в 100% наблюдений служили СТГ-продуцирующие аденомы гипофиза, которые в 73,5% случаев были представлены макроаденомами, в 72% имели экстраселлярное распространение, в 17,4% проявляли признаки инвазивности и в 11% случаев – агрессивности. Полученные результаты согласуются с данными регистров ОГГО РФ и МР, в которых в 75 и 75,2% случаев соответственно причиной акромегалии были макроаденомы гипофиза [1, 5].

Частота диагностики гипопитуитаризма на момент установления диагноза акромегалии среди пациентов РТ составила 6,5%, что ниже, чем в регистре ОГГО РФ (14,3%), и выходит за рамки колебаний от 8,4 до 68%, указанных в МР. Возможно, в разных базах данных регистрировалась суммарная частота гипопитуитаризма, как выявленного на момент диагностики акромегалии, так и развившегося после хирургического или лучевого лечения.

Во всех регистрах превалирующим методом лечения акромегалии была эндоназальная эндоскопическая хирургия гипофиза: 93, 78,8 и 63,8% согласно регистрам ОГГО РТ, МР и РФ соответственно. Послеоперационная ремиссия акромегалии была констатирована у 40,47% (регистр ОГГО РФ), 35% (МР) и 34% (регистр ОГГО РТ) прооперированных больных [1, 5].

По разным данным, частота ремиссии после повторной ЭЭТА варьирует от 8 до 59%, что, вероятнее всего, наблюдается вследствие объединения результатов хирургии полностью резектабельных и нерезектабельных инвазивных опухолей [11, 12]. Двух- или трехэтапная ЭЭТА позволяет добиться тотального или максимально субтотального удаления опухоли с повышением вероятности достижения полной послеоперационной ремиссии либо лучшего биохимического контроля акромегалии на фоне последующего медикаментозного и лучевого лечения [11, 12].

Эффективность хирургического лечения, по данным регистра ОГГО РТ, зависела от размеров опухоли, степени ее инвазивности и агрессивности. Так, частота достижения послеоперационной ремиссии среди пациентов с микроаденомами составила 43,2%, у больных с макроаденомами – 31,7%, при неинвазивных аденомах (KnoSp 0–1) – 37,2%, при KnoSp 3–4 – 15,7%, при аденомах с индексом пролиферации Ki-67 менее 3% – 45%. Полученные результаты согласуются с международными

данными о превалировании частоты хирургической ремиссии при микроаденомах относительно макроаденом и резком снижении ее вероятности при гигантских размерах и инвазивном характере роста аденом [10, 11, 13].

Медикаментозная терапия назначалась 50% (регистр ОГГО РФ), 59,6% (МР) и 50,3% (регистр ОГГО РТ) больных акромегалией. Эффективность применения АСС1 в качестве терапии первой линии оказалась сопоставимой во всех регистрах акромегалии, где биохимический контроль заболевания был достигнут у 28,95% (РФ), 27,9% (МР) и 27,3% (РТ) пациентов [1, 5]. В отношении эффективности терапии октреотидом первой линией данные регистров дублируют результаты, полученные в референс-центрах и проспективных исследованиях, которые указывают на возможность достижения биохимического контроля акромегалии у 40% и 20–30% больных соответственно [11].

По данным регистра ОГГО РТ, назначение АСС1 (октреотид) вторым этапом после ЭЭТА увеличивало частоту достижения биохимического контроля акромегалии до 60%, что согласуется с мнением ряда авторов о повышении результативности применения АСС1 после хирургического сокращения объема опухолевой ткани (англ. debulking surgery) [11, 12].

Полная или частичная резистентность к АСС1 (октреотиду) наблюдалась у 46,7% мужчин с возрастом дебюта акромегалии до 45 лет (57,1%) и с инвазивными макроаденомами (71%). Полученные результаты согласуются с утверждением о том, что молодой возраст, мужской пол, наличие инвазивной аденомы больших размеров могут быть отнесены к клинико-биохимическим предикторам резистентности к АСС1 [11, 14].

По данным регистра ОГГО РТ, частота назначения лучевого лечения составила 11,6% от общего количества больных акромегалией, что сопоставимо с общемировой (26,8%) и общероссийской (15,7%) практикой [1, 5]. Лучевое лечение не является методом первого выбора при акромегалии и назначается по строгим показаниям, в основном для контроля роста резистентных, инвазивных и агрессивных аденом [11].

## Заключение

Анализ регистра ОГГО РТ показал, что ЭЭТА представляет собой эффективный метод лечения акромегалии, который в 34% случаев позволяет добиться полной и стойкой ремиссии заболевания. Назначение медикаментозного лечения аналогами соматостатина после проведенного нейрохирургического лечения способствует достижению биохимического контроля в 60% случаев. Согласно



выполненному анализу, 40% больных акромегалией в РТ не имеют биохимического контроля заболевания. Вследствие терапевтической инертности 28,6% (32/112) больных с отсутствием послеоперационной ремиссии акромегалии не было назначено какого-либо медикаментозного лечения. Кроме того, в регионе ограничен перечень лекарственных препаратов, доступных для контроля акромегалии (100% назначаемой медикаментозной терапии составляет АСС1 (октреотид); в 1,8% случаев

применялась комбинация октреотида с каберголином).

Вышесказанное свидетельствует о необходимости пересмотра алгоритма лечения больных акромегалией с включением дополнительных терапевтических опций, таких как применение АСС 1-го поколения (ланреотид), антагонистов рецепторов гормона роста (пэгвисомант), доказавших высокую эффективность при акромегалии в реальной клинической практике. ©

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Г.Р. Вагапова – лектор, участник экспертных советов компаний Ipsen, Pfizer.

### Участие авторов

Г.Р. Вагапова – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание и редактирование

текста; Б.Ю. Пашаев – набор клинического материала, анализ результатов исследования, написание текста; Р.Р. Ашимова – статистическая обработка данных, анализ результатов исследования, написание текста; А.Р. Хафизов – статистическая обработка данных, анализ результатов исследования, написание текста; Ю.В. Мохова – анализ результатов исследования, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Литература / References

- Белая ЖЕ, Голоунина ОО, Рожинская ЛЯ, Мельниченко ГА, Исаков МА, Луценко АС, Алексеева ТМ, Зенкова ТС, Пржицкая ЕГ, Панюшкина ГМ, Илюхина ОБ, Иванова ЕИ, Кришталь ЕА, Вачугова АА, Пигарова ЕА, Дзеранова ЛК, Марова ЕИ, Арапова СД, Мамедова ЕО, Гребенникова ТА, Анциферов МБ, Древал AV, Дедов ИИ. Эпидемиология, клинические проявления и эффективность различных методов лечения акромегалии по данным единого российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы. *Проблемы Эндокринологии*. 2020;66(1):93–103. doi: 10.14341/probl10333. [Belaya Zhe, Golounina OO, Rozhinskaya LYa, Melnichenko GA, Isakov MA, Lutsenko AS, Alekseeva TM, Zenkova TS, Przhivalkovskaya EG, Panyushkina GM, Ilukhina OB, Ivanova EI, Krishtal EA, Vachugova AA, Pigarova EA, Dzeranova LK, Marova EI, Arapova SD, Mamedova EO, Grebennikova TA, Antsiferov MB, Dreval AV, Dedov II. [Epidemiology, clinical manifestations and efficiency of different methods of treatment of acromegaly according to the United Russian Registry of Patients with Pituitary Tumors]. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):93–103. Russian. doi: 10.14341/probl10333.]
- Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1):4–9. doi: 10.1007/s11102-016-0754-x.
- Дедов ИИ, Молитвослова НН, Рожинская ЛЯ, Мельниченко ГА. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии. *Проблемы Эндокринологии*. 2013;59(6):4–18. doi: 10.14341/probl20135964-18. [Dedov II, Molitvoslovova NN, Rozhinskaya LYa, Mel'nichenko GA. [Russian Association of Endocrinologists National Practice Guidelines (clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment). *Acromegaly*]. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(6):4–18. Russian. doi: 10.14341/probl20135964-18.]
- Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L, Molitch ME, Samson SL, Strasburger CJ, van der Lely AJ, Melmed S. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2021;24(1):1–13. doi: 10.1007/s11102-020-01091-7.
- Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(2):101264. doi: 10.1016/j.beem.2019.02.001.
- Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Республике Татарстан. Численность населения муниципальных районов и городских округов Республики Татарстан на начало 2021 г. и в среднем за 2020 г. [Интернет]. 23.03.2021. Доступно на: <https://tatstat.gks.ru/naselenie>. [Territorial Federal State Statistics Service for Tatarstan. Population of municipal and urban districts of the Republic of Tatarstan at the beginning of 2021 and on average for 2020 [Internet]. 23.03.2021. Russian. Available from: <https://tatstat.gks.ru/naselenie>.]
- Астафьева ЛИ, Воронцов АВ, Воротникова СЮ, Григорьев АЮ, Дедов ИИ, Дзеранова ЛК, Кадашев БА, Липатенкова АК, Мельниченко ГА, Пигарова ЕА. Инцидентомы гипофиза: национальные клинические рекомендации. М., 2016. [Astafieva LI, Vorontsov AV, Vortnikova SYu, Grigoriev AYu, Dedov II, Dzeranova LK, Kadashev BA, Lipatenkova AK, Melnichenko GA, Pigarova EA. National Practice Guidelines. Pituitary incidentaloma. Moscow; 2016. Russian.]
- Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery*. 1993;33(4):610–617; discussion 617–618. doi: 10.1227/00006123-199310000-00008.
- Casanueva FF, Barkan AL, Buchfelder M, Klambanski A, Laws ER, Loeffler JS, Melmed S, Mortini P, Wass J, Giustina A; Pituitary Society, Expert Group on Pituitary Tumors. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitary*. 2017;20(5):489–498. doi: 10.1007/s11102-017-0838-2.
- Zahr R, Fleseriu M. Updates in Diagnosis and Treatment of Acromegaly. *Eur Endocrinol*. 2018;14(2):57–61. doi: 10.17925/EE.2018.14.2.57.
- Corica G, Ceraudo M, Campana C, Nista F, Cocchiara F, Boschetti M, Zona G, Criminelli D, Ferone D, Gatto F. Octreotide-Resistant Acromegaly: Challenges and Solutions. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:379–391. doi: 10.2147/TCRM.S183360.
- Wilson TJ, McKean EL, Barkan AL, Chandler WF, Sullivan SE. Repeat endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission and complications. *Pituitary*. 2013;16(4):459–464. doi: 10.1007/s11102-012-0457-x.



13. Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, Ben-Shlomo A, Biermasz N, Biller B, Boguszewski C, Bolanowski M, Bollerslev J, Bonert V, Bronstein MD, Buchfelder M, Casanueva F, Chanson P, Clemmons D, Fliseriu M, Formenti AM, Freda P, Gadelha M, Geer E, Gurnell M, Heaney AP, Ho KKY, Ioachimescu AG, Lamberts S, Laws E, Losa M, Maffei P, Mamelak A, Mercado M, Molitch M, Mortini P, Pereira AM,

Petersenn S, Post K, Puig-Domingo M, Salvatore R, Samson SL, Shimon I, Strasburger C, Swearingen B, Trainer P, Vance ML, Wass J, Wierman ME, Yuen KCJ, Zatelli MC, Melmed S. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):667–678. doi: 10.1007/s11154-020-09588-z.

14. Иловайская ИА. Современный взгляд на лечение акромегалии аналогами соматостатина. *Медицинский Совет.* 2017;(3): 75–79. doi: 10.21518/2079-701X-2017-3-75-79. [Ilovaiskaya IA. [Current views on the treatment of acromegaly with somatostatin analogues]. *Meditsinskiy sovet=Medical Council.* 2017;(3): 75–79. Russian. doi: 10.21518/2079-701X-2017-3-75-79.]

## The effectiveness of acromegaly treatment according to the Registry of patients with pituitary tumors in the Republic of Tatarstan

G.R. Vagapova<sup>1,2</sup> • B.Yu. Pashaev<sup>2,3</sup> • R.R. Ashimova<sup>1</sup> • A.R. Khafizov<sup>1</sup> • Iu.V. Mokhova<sup>1</sup>

**Background:** Acromegaly is a severe progressive neuroendocrine disease caused by chronic elevated concentrations of growth hormone and insulin-like growth factor 1 in individuals with completed physiological growth and leading to early disability and mortality. The Acromegaly Registry with its regular updates makes it possible to merge and systematize all the available information on the diseases, to assess the efficacy of treatment algorithms and to choose an optimal diagnostic and treatment strategy in a given territory.

**Aim:** To evaluate the efficacy of various treatments for acromegaly based on the analysis of the regional Registry of patients with pituitary tumors in the Republic of Tatarstan.

**Materials and methods:** The study was based on data from 217 patients with somatotropin producing pituitary adenomas entered in the Registry of patients with pituitary tumors in the Republic of Tatarstan as per January 2021. One hundred and eighty one (181 patients) with sufficient data to assess the remission rates and the disease course were included into the analysis.

**Results:** Endonasal endoscopic adenomectomy as a first-line treatment has been performed in 93% (169/181) of the patients, with 34% of the cases (57/169) being in the full postoperative remission. The efficacy of surgical treatment depended on the tumor size, invasion grade and aggressiveness. A 1<sup>st</sup> generation long-acting somatostatin analog

(octreotide) has been prescribed to 50% (91/181) of the patients (11 patients as first-line therapy and 80 patients after adenomectomy), with biochemical remission rate of 56% (51/91). Radiological treatment has been completed in 11,6% (21/181) of the patients. The complete remission rate after all treatment modalities (surgical, medical, and radiation therapy) was 60% (108/181).

**Conclusion:** The effectiveness of treatment for acromegaly in the Republic of Tatarstan is comparable to that in the all-Russian and international registries. Nevertheless, 40% of the patients with acromegaly in the region do not have their disease biochemically controlled indicating the need to optimize drug treatment.

**Key words:** acromegaly, remission rate, biochemical control, surgical treatment, medical therapy, somatostatin receptor ligands

**For citation:** Vagapova GR, Pashaev BYu, Ashimova RR, Khafizov AR, Mokhova IuV. The effectiveness of acromegaly treatment according to the Registry of patients with pituitary tumors in the Republic of Tatarstan. *Almanac of Clinical Medicine.* 2021;49(4):254–260. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-040.

Received 1 August 2021; revised 3 September 2021; accepted 7 September 2021; published online 15 September 2021

### Conflict of interests

G.R. Vagapova is a speaker and expert panel member for Ipsen and Pfizer.

### Authors' contributions

G.R. Vagapova, the study concept and design, data collection, management and analysis, text writing and editing; B.Yu. Pashaev, clinical data collection, analysis of the study results, text writing; R.R. Ashimova, statistical analysis, analysis of the study results, text writing; A.R. Khafizov, statistical analysis, analysis of the study results, text writing; Iu.V. Mokhova, analysis of the study results, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Gulnar R. Vagapova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Endocrinology; Endocrinologist<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8493-7893>  
✉ 12 Karbysheva ul., Kazan, 420101, Russian Federation. Tel.: +7 (917) 269 59 28. E-mail: g.r.vagapova@gmail.com

**Bakhtiyar Yu. Pashaev** – Neurosurgeon<sup>2</sup>; Assistant Professor, Chair of Neurology and Neurosurgery, Faculty of Advanced Training and Staff Retraining<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3702-7488>

**Regina R. Ashimova** – Resident Physician, Chair of Endocrinology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3342-9412>

**Artur R. Khafizov** – Resident Physician, Chair of Endocrinology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1448-4945>

**Iullia V. Mokhova** – Resident Physician, Chair of Endocrinology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1329-7953>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 11 Mushtari ul., Kazan, 420012, Russian Federation

<sup>2</sup>Interregional Clinical Diagnostic Center; 12A Karbysheva ul., Kazan, 420101, Russian Federation

<sup>3</sup>Kazan State Medical University; 49 Butlerova ul., Kazan, 420012, Russian Federation



Оригинальная статья

# Частота гипопитуитаризма у пациентов с макроаденомами гипофиза с различной гормональной активностью

Кривошеева Ю.Г.<sup>1</sup> • Иловайская И.А.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Частота распространения опухолей гипофиза, согласно данным последних эпидемиологических исследований, составляет 1 случай на 865–2688 человек взрослого населения. Сведения о частоте развития гипопитуитаризма при макроаденомах гипофиза существенно варьируют – в диапазоне от 37 до 85% среди впервые выявленных гормонально-неактивных макроаденом гипофиза (ГНАГ). Информация о частоте гипопитуитаризма в когорте впервые выявленных макроаденом с пролактинсекретирующей и соматотропинсекретирующей активностью практически отсутствует.

**Цель** – оценить частоту гипопитуитаризма у пациентов с макроаденомами гипофиза с различной гормональной активностью и выявить возможные прогностические факторы его развития.

**Материал и методы.** Проанализированы данные 293 пациентов с макроаденомами гипофиза с различной гормональной активностью: ГНАГ (n=121), пролактиномами (n=59) и соматотропиномами (n=113). Пациенты были обследованы до проведения какого-либо лечения.

**Результаты.** Частота выявления гипопитуитаризма составила 59/121 (39,9%) среди

пациентов с гормонально-неактивными опухолями гипофиза, 18/59 (27,3%) среди пролактином и 19/113 (14%) среди соматотропином ( $p < 0,001$ ). Признаки компрессии хиазмы, а также наличие хиазмального синдрома статистически значимо чаще встречались у пациентов с гипопитуитаризмом по сравнению с пациентами без этого состояния во всех обследованных подгруппах. Относительный риск развития гипопитуитаризма при наличии компрессии хиазмы составил для ГНАГ 2,10 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,50–2,95,  $p = 0,003$ ), для пролактином 1,667 (95% ДИ 1,29–2,18,  $p = 0,005$ ), для соматотропином 1,45 (95% ДИ 1,56–2,48,  $p = 0,001$ ). Относительный риск развития гипопитуитаризма при хиазмальном синдроме составил для ГНАГ 1,66 (95% ДИ 1,26–2,18,  $p = 0,009$ ), для пролактином 2,08 (95% ДИ 1,60–2,69,  $p = 0,001$ ), для соматотропином 1,97 (95% ДИ 1,56–2,48,  $p = 0,005$ ). В подгруппе ГНАГ наиболее часто встречался гипотиреоз – 36/59 (61,0%), в подгруппе пролактином – вторичный гипогонадизм, 34/59 (57,6%), однако формирование гипогонадизма служит одним из проявлений стойкой патологической гиперпролактинемии, которая характерна для пролактином; в подгруппе соматотропином вторичный гипотиреоз выявлен у 11/19 (57,9%) пациентов.

**Заключение.** Выявление гипопитуитаризма до какого-либо лечения зависело от типа гормональной активности опухоли гипофиза и с наибольшей частотой встречалось при ГНАГ. Факторами развития гипопитуитаризма были наличие компрессии хиазмы, наличие хиазмального синдрома, вертикальный размер опухоли гипофиза, объем опухоли гипофиза. Вторичная надпочечниковая недостаточность как наиболее опасная составляющая гипопитуитаризма встречалась наиболее редко.

**Ключевые слова:** макроаденомы гипофиза, гормонально-неактивные опухоли гипофиза, пролактиномы, соматотропиномы, гипопитуитаризм

**Для цитирования:** Кривошеева ЮГ, Иловайская ИА. Частота гипопитуитаризма у пациентов с макроаденомами гипофиза с различной гормональной активностью. Альманах клинической медицины. 2021;49(4):261–267. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-047.

Поступила 20.10.2021; доработана 29.10.2021; принята к публикации 03.11.2021; опубликована онлайн 10.11.2021

**Ч**астота распространения опухолей гипофиза, согласно данным последних эпидемиологических исследований, составляет 1 случай на 865–2688 человек взрослого населения [1–3]. Наиболее часто встречающиеся опухоли – пролактиномы (32–66% от всех опухолей гипофиза), гормонально-неактивные (15–54%) и соматотропиномы (8–16%) [1]. Доли микро- и макроаденом гипофиза в целом схожи и составляют примерно по 50% [1], хотя могут варьировать в зависимости от типа гормональной активности опухоли гипофиза: доля макроаденом среди соматотропином достигает 75–80%, тогда как среди пролактином – 40–45% [1, 4, 5].

Макроаденомы гипофиза представляют собой более грозное состояние, чем микроаденомы, за счет сдавления окружающих структур головного мозга, включая ножку гипофиза и перекрест зрительных нервов, что может стать причиной головных болей, нарушения зрения и развития гипопитуитаризма [6, 7].

Сведения о частоте гипопитуитаризма при макроаденомах гипофиза часто ограничиваются гормонально-неактивными макроаденомами, которые составляют от 37 до 85% [7–12]. Данные о частоте гипопитуитаризма среди впервые выявленных макроаденом с пролактинсекретирующей и СТГ-секретирующей активностью еще более малочисленны [4]. Гипопитуитаризм



(уменьшение продукции тропных гормонов гипофиза с последующим снижением функции соответствующих периферических эндокринных желез) часто не имеет ярких клинических проявлений; жалобы могут варьировать в зависимости от вида тропной недостаточности, но на начальных этапах заболевания часто неспецифичны и сводятся к общей утомляемости, слабости, снижению толерантности к физическим нагрузкам [13]. Однако без лечения состояние будет прогрессивно ухудшаться, что может осложнить наблюдение больного и/или исход лечения. Кроме того, гипопитуитаризм признан фактором повышенной смертности пациентов [8, 14]. Именно поэтому очень важно понимать частоту встречаемости и факторы развития гипопитуитаризма среди макроаденом гипофиза для своевременной диагностики и назначения заместительной терапии.

Цель – оценить частоту гипопитуитаризма у пациентов с макроаденомами гипофиза с различной гормональной активностью и выявить его возможные прогностические факторы.

## Материал и методы

В одномоментное исследование вошли пациенты, обследованные в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с 2004 по 2018 г. Были проанализированы данные историй болезни и амбулаторных карт 293 пациентов с макроаденомами гипофиза с различной гормональной активностью, среди которых были гормонально-неактивные макроаденомы гипофиза (ГНАГ,  $n = 121$ ), пролактиномы ( $n = 59$ ) и соматотропиномы ( $n = 113$ ). Пациенты были обследованы до проведения какого-либо лечения. Характеристика пациентов, включенных в исследование, дана в табл. 1.

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с прицельным исследованием гипофиза выполняли на высокопольном аппарате Intera Achieva (Philips) со сверхсильной напряженностью магнитного поля 3,0 Тл, внутривенным введением внеклеточных гадолинийсодержащих контрастных препаратов. Оценивали максимальный линейный размер (в миллиметрах) в вертикальной, сагиттальной (передне-задней) и фронтальной (поперечной) плоскостях. Для вычисления объема опухоли гипофиза использовали следующую формулу:  $ABC \times \pi \times \frac{4}{3}$ , где ABC – размеры полуосей (сагиттальной, вертикальной и фронтальной) опухоли. Характеризовали частоту и характер распространения опухоли за пределы турецкого седла.

**Кривошеева Юлия Григорьевна** – науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2061-5235>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (916) 470 60 41.  
E-mail: [yulya.k.89@inbox.ru](mailto:yulya.k.89@inbox.ru)

**Иловайская Ирэна Адольфовна** – д-р мед. наук, доцент, вед. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии, профессор курса частной эндокринологии кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>.  
Тел.: +7 (916) 677 26 45.  
E-mail: [irena.ilov@yandex.ru](mailto:irena.ilov@yandex.ru)

Пациентам выполняли гормональное обследование: определение уровней мономерного пролактина, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), соматотропного гормона (СТГ), тиреотропного гормона, свободного тироксина, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола у женщин и общего тестостерона у мужчин, адренкортикотропного гормона и кортизола утром, по показаниям – кортизола в ходе малой дексаметазоновой пробы. Гормональные обследования проводили в сывотке венозной крови натощак иммуноферментными методами на анализаторе Immulite 2000 (Diagnostic Products Corporation, Лос-Анджелес, США).

Помимо характерных клинических симптомов диагностическими критериями соматотропиномы были значимое повышение уровня ИФР-1 и отсутствие подавления концентрации СТГ менее 1 нг/мл в ходе теста с нагрузкой глюкозой; диагностическим критерием пролактиномы было значимое (более чем в 4 раза от верхней границы референсных значений) повышение уровня пролактина; гормонально-неактивными считались аденомы гипофиза у пациентов с нормальным уровнем ИФР-1 и повышением уровня пролактина не более чем в 2 раза от верхней границы референсных значений.

Диагностическими критериями гипопитуитаризма служили: вторичный гипотиреоз – уровень тиреотропного гормона не выше верхней границы референсных значений в сочетании со сниженным уровнем свободного тироксина; вторичный гипогонадизм – сниженные или низконормальные концентрации гонадотропинов в сочетании со снижением концентрации периферических половых стероидов, вторичный гипокортицизм – концентрация кортизола в 8 утра менее 250 нмоль/л в сочетании с уровнем адренкортикотропного гормона менее 5 пг/мл (референсные значения до 46 пг/мл).

Пациенты были осмотрены офтальмологом, проводились осмотр глазного дна (офтальмоскоп Heine Beta 200), периметрия (периметр Oculus Centerfield plus # SN 0801 8960). Критериями хиазмального синдрома считали наличие 3 клинических признаков: атрофии зрительного нерва, сужения полей зрения, снижения остроты зрения.

Исследование проведено в рамках диссертационной работы «Гормональные нарушения у пациентов с макроаденомами гипофиза», одобрено независимым комитетом по этике № 1 от 22.01.2015. Все пациенты подписали информированное согласие.

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



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

Показатель	Группа		
	гормонально-неактивные аденомы гипофиза (n = 121)	пролактиномы (n = 59)	соматотропиномы (n = 113)
Возраст пациентов (Me [Q25; Q75]), годы	59 [50; 64,5]	32 [27; 48,5]	53 [41; 60]
Соотношение женщин/мужчин, %	63,5/36,5	65/35	80/20

Критериями включения в исследование были наличие опухоли гипофиза с хотя бы одним размером более 10 мм и диагноз соматотропиномы, пролактиномы или гормонально-неактивной опухоли гипофиза после проведенного гормонального обследования.

Критериями исключения были отсутствие подавления уровня кортизола в ходе малой дексаметазоновой пробы (уровень кортизола более 50 нмоль/л) и невозможность дифференциальной диагностики гормонально-неактивной опухоли гипофиза с гиперпролактинемией и пролактиномой.

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 13.2 (Dell inc., США). Гипотезу о нормальности распределения количественных переменных проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Условия нормальности распределения и равенства дисперсий не выполнялись для исследуемых переменных, поэтому использовали критерии для непараметрических данных. Для количественных переменных рассчитывали медианы и квартили. Сравнение трех групп проводилось с помощью критерия Краскела – Уоллиса с дальнейшим апостериорным анализом с поправкой на множественные сравнения. Анализ качественных данных

проводили с помощью точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони при множественных попарных сравнениях. Для определения чувствительности и специфичности отрезных точек использовали ROC-анализ. Для определения статистической значимости различий категориальных переменных в независимых группах применяли тест хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Критический уровень значимости при статистической проверке гипотез в данном исследовании был принят равным 0,05. Относительный риск рассчитывали при помощи онлайн-калькулятора (<https://medstatistic.ru/calculators/calcrisk.html>).

## Результаты

Сравнительный анализ половозрастных характеристик пациентов и особенности опухолей гипофиза в зависимости от наличия/отсутствия гипопитуитаризма представлены в табл. 2–4.

Распределение пациентов по полу было сравнимо в подгруппах с пролактиномами и соматотропиномами, но не с ГНАГ, – доля мужчин с гипопитуитаризмом была выше (см. табл. 2). Относительный риск развития гипопитуитаризма у больных с ГНАГ мужского пола составил 1,575 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,212–2,047). Статистически значимых различий возраста пациентов с гипопитуитаризмом и без такового выявлено не было (см. табл. 2–4).

Частота компрессии хиазмы по данным МРТ зависела от типа гормональной активности опухоли гипофиза, различия были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ). Признаки компрессии хиазмы по данным МРТ, а также хиазмального синдрома статистически значимо чаще встречались у пациентов с гипопитуитаризмом по сравнению с пациентами без этого состояния во всех обследованных подгруппах (см. табл. 2–4). Относительный риск развития гипопитуитаризма при наличии компрессии хиазмы составил для ГНАГ 2,10 (95% ДИ 1,50–2,95,  $p = 0,003$ ), для

**Таблица 2.** Характеристики гормонально-неактивных опухолей гипофиза в зависимости от наличия/отсутствия гипопитуитаризма

Показатель	Гипопитуитаризм есть (n = 59)	Гипопитуитаризма нет (n = 62)	Значение p
Соотношение женщин/мужчин, %	57,6/42,4	79/21	0,012
Возраст пациентов (Me [Q25; Q75]), годы	59 [50; 66,5]	57 [50; 64]	0,666
Признаки компрессии хиазмы по данным МРТ, %	72,4	38,3	< 0,001
Наличие хиазмального синдрома, %	52,5	27,4	0,011
Вертикальный размер (Me [Q25; Q75]), мм	25 [19; 33,3]	17,9 [12,8; 24,3]	< 0,001
Объем опухоли (Me [Q25; Q75]), мм <sup>3</sup>	6119,5 [3118,5; 12375]	2345 [1155; 5945,3]	< 0,001

МРТ – магнитно-резонансная томография

**Таблица 3.** Характеристики пролактином в зависимости от наличия/отсутствия гипопитуитаризма

Показатель	Гипопитуитаризм есть (n = 18)	Гипопитуитаризма нет (n = 41)	Значение p
Соотношение женщин/мужчин, %	67/33	70,7/29,3	0,991
Возраст пациентов (Me [Q25; Q75]), годы	43 [31,5; 54]	30 [24; 42,3]	0,086
Признаки компрессии хиазмы по данным МРТ, %	50	25	< 0,001
Наличие хиазмального синдрома, %	50	14,6	< 0,001
Вертикальный размер (Me [Q25; Q75]), мм	22,7 [18,5; 30]	17 [12; 24]	0,029
Объем опухоли (Me [Q25; Q75]), мм <sup>3</sup>	7296 [3093,75; 11272,5]	2490 [1010,6; 7784]	0,022

МРТ – магнитно-резонансная томография

**Таблица 4.** Характеристики соматотропином в зависимости от наличия/отсутствия гипопитуитаризма

Показатель	Гипопитуитаризм есть (n = 19)	Гипопитуитаризма нет (n = 94)	Значение p
Соотношение женщин/мужчин, %	84,2/15,8	75,5/24,5	0,414
Возраст пациентов (Me [Q25; Q75]), годы	42 [29; 54]	54 [43,5; 62]	0,119
Признаки компрессии хиазмы по данным МРТ, %	26,3	12,6	0,021
Наличие хиазмального синдрома, %	31,6	6,4	< 0,001
Вертикальный размер (Me [Q25; Q75]), мм	19,5 [15,75; 28,18]	15 [12; 22]	0,028
Объем опухоли (Me [Q25; Q75]), мм <sup>3</sup>	4127,17 [1851,75; 16291,8]	2394 [1102,9; 4324]	0,043

МРТ – магнитно-резонансная томография

пролактином 1,667 (95% ДИ 1,29–2,18,  $p=0,005$ ), для соматотропином 1,45 (95% ДИ 1,56–2,48,  $p=0,001$ ). Наличие хиазмального синдрома также было важным предиктором гипопитуитаризма, относительный риск развития последнего при данном синдроме составил для ГНАГ 1,66 (95% ДИ 1,26–2,18,  $p=0,009$ ), для пролактином 2,08 (95% ДИ 1,60–2,69,  $p=0,001$ ), для соматотропином 1,97 (95% ДИ 1,56–2,48,  $p=0,005$ ).

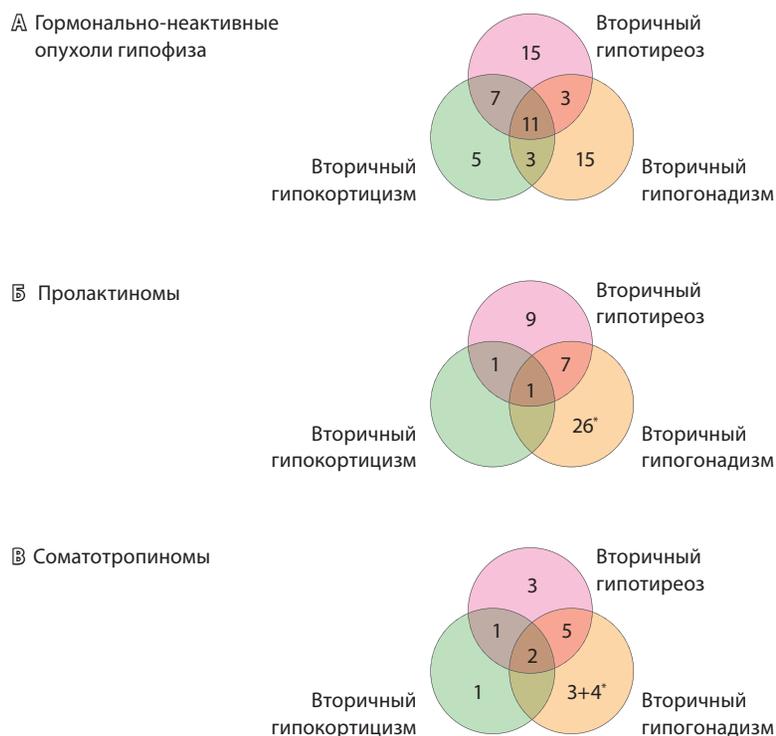
Вертикальный размер опухоли и ее объем также были статистически значимо больше у пациентов с гипопитуитаризмом (см. табл. 2–4). Вертикальный размер опухоли более 22,5 мм (площадь под ROC-кривой (англ. area under curve, AUC) 0,7209,  $p<0,0001$ ) и объем опухоли более 4472 мм<sup>3</sup> (AUC ROC-кривой 0,7066,  $p<0,0001$ ) были статистически значимыми отрезными точками для наличия гипопитуитаризма, хотя и с невысокими чувствительностью и специфичностью (чувствительность 55,91 и 62,77%, специфичность 73,44 и 70,16% соответственно).

Доля различных видов гипофизарных недостаточностей в обследованных подгруппах пациентов варьировала в зависимости от вида опухоли гипофиза. В подгруппе ГНАГ наиболее часто встречался гипотиреоз. Его частота составила 36/59 (61,0%); частота вторичного гипогонадизма

и вторичного гипокортицизма была 31/59 (52,5%) и 26/59 (44,1%) соответственно (рис. 1А).

В подгруппе пролактином с наибольшей частотой встречался вторичный гипогонадизм – 34/59 (57,6%), однако формирование гипогонадизма считается одним из проявлений стойкой патологической гиперпролактинемии, которая характерна для пролактином. В рамках настоящего исследования было невозможно оценить, был ли гипогонадизм следствием гиперпролактинемии или «масс-эффекта» опухоли, поэтому мы рассматривали пациентов с изолированным гипогонадизмом на фоне значительной гиперпролактинемии как не имеющих гипопитуитаризм. Таким образом, в подгруппу больных с пролактиномами и гипопитуитаризмом вошли 18 больных, у которых кроме гипогонадизма отмечался вторичный гипотиреоз (18/18, 100%), из них у 2 был дополнительно диагностирован вторичный гипокортицизм (2/18, 11,1%); случаев изолированного вторичного гипокортицизма в этой подгруппе не регистрировали (рис. 1Б).

В подгруппе соматотропином, как и среди пролактином, наиболее часто встречался вторичный гипогонадизм – в 14/19 (73,7%) случаев, однако у 4 пациенток был изолированный центральный гипогонадизм на фоне гиперпролактинемии. Вторичный гипогонадизм на фоне нормального



Распределение видов тропных недостаточностей у пациентов с макроаденомами гипофиза с различной гормональной активностью; \* пациенты с гиперпролактинемией, не учитывались при подсчете частоты гипопитуитаризма

уровня пролактина выявлен у 10/19 (52,6%), вторичный гипотиреоз – у 11/19 (57,9%), вторичная надпочечниковая недостаточность – у 4/19 (21,0%) больных (рис. 1B).

## Обсуждение

В целом гипопитуитаризм выявлен у 96 из 293 (32,8%) обследованных пациентов с макроаденомами гипофиза. Частота выявления гипопитуитаризма различалась в подгруппах пациентов с различной гормональной активностью и составила 59/121 (48,8%) в подгруппе ГНАГ, 18/59 (30,5%) в подгруппе пролактином и 19/113 (16,8%) в подгруппе соматотропином ( $p < 0,001$ ). Относительный риск развития гипопитуитаризма был в 1,45–2,1 раза выше при признаках компрессии хиазмы по данным МРТ и в 1,66–2,08 раза выше при наличии хиазмального синдрома. При ГНАГ риск развития гипопитуитаризма был в 1,58 раза выше у мужчин. Вертикальный размер опухоли гипофиза более 22,5 мм и объем опухоли гипофиза более 4472 мм<sup>3</sup> также указывали на вероятное наличие гипопитуитаризма.

Частота гипопитуитаризма при ГНАГ в нашей когорте пациентов соответствует данным, полученным в аналогичных исследованиях [9, 11, 12].

Статистически значимые различия по возрасту пациентов в нашем исследовании получены не были.

Частота компрессии хиазмы по данным МРТ зависела от типа гормональной активности опухоли гипофиза и варьировала от 26,3 до 72,4% ( $p < 0,001$ ), частота хиазмального синдрома была несколько ниже (31,6–52,5%) и также зависела от типа гормональной активности ( $p = 0,005$ ). В нашем исследовании частота хиазмального синдрома не коррелировала с частотой признаков компрессии хиазмы, что совпадает с данными работы I.H. Lee и соавт., где частота компрессии хиазмы по результатам МРТ также превалировала над зрительными нарушениями – 84,8 против 42,6% [15]. Тем не менее и наличие компрессии хиазмы, и наличие хиазмального синдрома выступали независимыми прогностическими факторами развития гипопитуитаризма.

В работе D. Margaritopoulos и соавт. была схожая когорта пациентов с ГНАГ ( $n = 148$ ), при этом гипопитуитаризм встречался у 66,2% пациентов, что несколько чаще, чем в настоящем исследовании (48,8%). Факторами развития гипопитуитаризма были более старший возраст пациентов, максимальный размер опухоли гипофиза, компрессия хиазмы [9]. В нашей работе пациенты с гипопитуитаризмом и без такового не различались по возрасту, однако другие факторы были аналогичными.

*Ограничения исследования.* В нашей работе невозможно было оценить частоту СТГ-недостаточности в связи с отсутствием достаточного количества данных в анализируемой медицинской документации в группах с ГНАГ и пролактиномами. В подгруппах пролактином и соматотропином были пациенты с изолированным гипогонадизмом на фоне гиперпролактинемии (в подгруппе ГНАГ таких пациентов не было). Отличить гиперпролактинемический гипогонадизм от вторичного гипогонадизма вследствие «масс-эффекта» опухоли гипофиза возможно после нормализации уровня пролактина, однако это не входило в задачи данного исследования. Именно поэтому эти больные не были учтены как пациенты с гипопитуитаризмом. Возможно, данные ограничения несколько снизили частоту гипопитуитаризма в нашей группе.

## Заключение

Гипопитуитаризм не имеет четких клинических проявлений, и для его диагностики следует проводить гормональное обследование, которое должно быть обосновано. В ходе нашей работы было показано, что обследование для исключения



гипопитуитаризма необходимо проводить больным с макроаденомами гипофиза при наличии следующих факторов: при гормонально-неактивных аденомах гипофиза – мужской пол; вне зависимости от гормональной активности – признаки компрессии хиазмы, хиазмальный синдром, вертикальный размер опухоли более 22,5 мм, объем опухоли более 4472 мм<sup>3</sup>.

Гипопитуитаризм представляет собой жизнеугрожающее осложнение макроаденом гипофиза. При необходимости нейрохирургического

лечения макроаденомы некомпенсированный гипопитуитаризм повышает анестезиологический риск и осложняет течение послеоперационного периода. Вне зависимости от выбранной тактики дальнейшего лечения макроаденомы гипофиза гипопитуитаризм без лечения значительно снижает качество жизни пациентов и сокращает ее продолжительность. Своевременная диагностика гипопитуитаризма и назначение заместительной терапии позволят избежать этих проблем при курации пациентов с опухолями гипофиза. ☺

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Авторы не сообщают о конфликте интересов.

### Участие авторов

Оба автора внесли равный вклад в написание статьи. Оба автора прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют,

что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

### Благодарности

Авторы выражают благодарность научному сотруднику лаборатории медико-физических исследований ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского к.м.н. А.А. Глазкову за помощь в статистической обработке результатов, сотруднику отделения рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии д.м.н. Г.А. Сташук и врачу-офтальмологу Ю.Н. Бардеевой за помощь в сборе материала для данной публикации.

## Литература / References

1. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*. 2017;317(5): 516–524. doi: 10.1001/jama.2016.19699.
2. Chen C, Hu Y, Lyu L, Yin S, Yu Y, Jiang S, Zhou P. Incidence, demographics, and survival of patients with primary pituitary tumors: a SEER database study in 2004–2016. *Sci Rep*. 2021;11:15155. doi: 10.1038/s41598-021-94658-8.
3. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018;21(2):111–118. doi: 10.1007/s11102-018-0869-3.
4. Белая ЖЕ, Голоунина ОО, Рожинская ЛЯ, Мельниченко ГА, Исаков МА, Луценко АС, Алексеева ТМ, Зенкова ТС, Пржиялковская ЕГ, Панюшкина ГМ, Илюхина ОБ, Иванова ЕИ, Кришталь ЕА, Вачугова АА, Пигарова ЕА, Дзеранова ЛК, Марова ЕИ, Арапова СД, Мамедова ЕО, Гребенникова ТА, Анциферов МБ, Древал АВ, Дедов ИИ. Эпидемиология, клинические проявления и эффективность различных методов лечения акромегалии по данным единого российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы. *Проблемы Эндокринологии*. 2020;66(1):93–103. doi: 10.14341/probl10333. [Belaya ZhE, Golounina OO, Rozhinskaya LYa, Melnichenko GA, Isakov MA, Lutsenko AS, Alekseeva T, Zenkova TS, Przhialkovskaya EG, Panyushkina GM, Ilukhina OB, Ivanova EI, Krishstal EA, Vachyugova AA, Pigarova EA, Dzeranova LK, Marova EI, Arapova SD, Mamedova EO, Grebennikova TA, Antsiferov MB, Dreval AV, Dedov II. [Epidemiology, clinical manifestations and efficiency of different methods of treatment of acromegaly according to the United Russian Registry of Patients with Pituitary Tumors]. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):93–103. Russian. doi: 10.14341/probl10333.]
5. Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(2):101264. doi: 10.1016/j.beem.2019.02.001.
6. Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavin ML, Selman WR. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(5):1789–1793. doi: 10.1210/jcem.85.5.6611.
7. Mercado M, Melgar V, Salame L, Cuenca D. [Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects]. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64(7): 384–395. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2017.05.009.
8. Pappachan JM, Raskauskiene D, Raman Kutty V, Clayton RN. Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1405–1411. doi: 10.1210/jc.2014-3787.
9. Margaritopoulos D, Vassiliadi DA, Markou M, Evangelatou E, Tzanela M, Tsagarakis S. Suprasellar extension independently predicts preoperative pituitary hormone deficiencies in patients with nonfunctioning pituitary macroadenomas: a single-center experience. *Hormones (Athens)*. 2020;19(2):245–251. doi: 10.1007/s42000-020-00183-0.
10. Zhang R, Wang Z, Gao L, Guo X, Feng C, Deng K, Lian W, Yao Y, Feng M, Bao X, Wang R, Xing B. Clinical Characteristics and Postoperative Recovery of Hypopituitarism in Patients with Nonfunctional Pituitary Adenoma. *World Neurosurg*. 2019;126:e1183–e1189. doi: 10.1016/j.wneu.2019.03.062.
11. Fleseriu M, Bodach ME, Tumialan LM, Bonert V, Oyesiku NM, Patil CG, Litvack Z, Aghi MK, Zada G. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline for Pretreatment Endocrine Evaluation of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*. 2016;79(4):E527–E529. doi: 10.1227/NEU.0000000000001387.
12. Araujo-Castro M, Pascual-Corralles E, Acitores Cancela A, García Duque S, Ley Urzaiz L, Rodríguez Berrocal V. Status and clinical and radiological predictive factors of presurgical anterior pituitary function in pituitary adenomas. Study of 232 patients. *Endocrine*. 2020;70(3):584–592. doi: 10.1007/s12020-020-02455-6.
13. Yeliosof O, Gangat M. Diagnosis and management of hypopituitarism. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(4):531–536. doi: 10.1097/MOP.0000000000000779.



14. Jasim S, Alahdab F, Ahmed AT, Tamhane S, Prokop LJ, Nippoldt TB, Hassan Murad M. Mortality in adults with hypopituitarism: a systematic review and meta-analysis. *Affiliations*

*Expand Endocrine*. 2017;56(1):33–42. doi: 10.1007/s12020-016-1159-3.

15. Lee IH, Miller NR, Zan E, Tavares F, Blitz AM, Sung H, Yousem DM, Boland MV. *Visual De-*

*facts in Patients With Pituitary Adenomas: The Myth of Bitemporal Hemianopsia*. *Am J Roentgenol*. 2015;205(5):W512–W518. doi: 10.2214/AJR.15.14527.

## The prevalence rate of hypopituitarism in patients with pituitary macroadenomas with various hormonal activities

Yu.G. Krivosheeva<sup>1</sup> • I.A. Ilovayskaya<sup>1</sup>

**Rationale:** According to the recent epidemiological studies, prevalence of pituitary tumors amounts to 1 per 865 to 2688 adults. The prevalence rates of hypopituitarism in pituitary macroadenomas are highly variable and comprise 37% to 85% among newly diagnosed non-functioning pituitary adenomas (NFPA). There is virtually no data on the prevalence of hypopituitarism in the cohort of newly diagnosed macroadenomas secreting prolactin and somatotrophic hormone.

**Aim:** To assess the prevalence of hypopituitarism in patients with pituitary macroadenomas with various hormonal activities and to identify its potential risk factors.

**Materials and methods:** We analyzed data from 293 patients with pituitary macroadenomas with various hormonal activities: NFPA (n=121), prolactinomas (n=59), and somatotropinomas (n=113). The patients had been examined before any treatment was commenced.

**Results:** The prevalence rate of hypopituitarism was 59/121 (39.9%) among the patients with NFPA, 18/59 (27.3%) among those with prolactinomas, and 19/113 (14%) among those with somatotropinomas ( $p < 0.001$ ). The symptoms of chiasmal compression and chiasmal syndrome were significantly more prevalent in the patients with hypopituitarism, than in those without it in all subgroups. The relative risk of hypopituitarism in the patients with chiasmal compression was 2.10 for NFPA (95% confidence interval (CI) 1.50–2.95,  $p = 0.003$ ), 1.667 for prolactinomas (95% CI 1.29–2.18,  $p = 0.005$ ), and 1.45 for somatotropinomas (95% CI 1.56–2.48,  $p = 0.001$ ). The relative risk of hypopituitarism in the patients with chiasmal

syndrome was 1.66 for NFPA (95% CI 1.26–2.18,  $p = 0.009$ ), 2.08 for prolactinomas (95% CI 1.60–2.69,  $p = 0.001$ ), and 1.97 for somatotropinomas (95% CI 1.56–2.48,  $p = 0.005$ ). The NFPA subgroup had the highest rate of hypothyroidism (36/59, 61.0%), whereas the prolactinoma subgroup had the highest rate of secondary hypogonadism (34/59, 57.6%); however, hypogonadism is one of the manifestations of persistent pathological hyperprolactinemia typical for prolactinomas. In the somatotropinoma subgroup, secondary hypothyroidism was found in 11/19 (57.9%) of the patients.

**Conclusion:** Identification of hypopituitarism before any treatment depended on the type of hormonal activity of a pituitary tumor and was most frequent in NFPA. The risk factors for hypopituitarism were chiasmal compression, chiasmal syndrome, vertical diameter of the pituitary tumor, and its volume. Secondary adrenal insufficiency, being the most hazardous component of hypopituitarism, manifested most rarely.

**Key words:** pituitary macroadenoma, non-functioning pituitary tumors, prolactinomas, somatotropinomas, hypopituitarism

**For citation:** Krivosheeva YuG, Ilovayskaya IA. The prevalence rate of hypopituitarism in patients with pituitary macroadenomas with various hormonal activities. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(4):261–267. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-047.

Received 20 October 2021; revised 29 October 2021; accepted 3 November 2021; published online 10 November 2021

**Yulia G. Krivosheeva** – Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2061-5235>  
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 470 60 41.  
E-mail: yulya.k.89@inbox.ru

**Irena A. Ilovayskaya** – MD, PhD, Associate Professor, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology; Professor, Course of Special Endocrinology, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>. Tel.: +7 (916) 677 26 45.  
E-mail: irena.ilov@yandex.ru

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

### Authors' contributions

Both authors have equally contributed to the manuscript, have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

### Acknowledgements

The authors would like to acknowledge A.A. Glazkov, MD, PhD, Research Fellow, Laboratory of Medical Physical Studies, MONIKI, for his assistance in the statistical analysis, G.A. Stashuk, MD, PhD, Department of Radiation Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging, Yu.N. Bardeeva, ophthalmologist, for their assistance in data collection for the study.

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



Оригинальная статья

# Факторы риска развития центрального несахарного диабета после трансназальной аденомэктомии

Михайлова Д.С.<sup>1,2</sup> • Дзеранова Л.К.<sup>1</sup> • Реброва О.Ю.<sup>1,3</sup> • Пигарова Е.А.<sup>1</sup> • Рожинская Л.Я.<sup>1</sup> • Марова Е.И.<sup>1</sup> • Азизян В.Н.<sup>1</sup> • Иващенко О.В.<sup>1</sup> • Григорьев А.Ю.<sup>1</sup>

**Михайлова Дарья Сергеевна** – аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий<sup>1</sup>, врач-эндокринолог<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2373-8043>

✉ 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42–4, Российская Федерация. Тел.: +7 (499) 999 31 31. E-mail: d.s.mikhaylova@mail.ru

**Дзеранова Лариса Константиновна** – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий, ученый секретарь<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>

**Реброва Ольга Юрьевна** – д-р мед. наук, доцент, профессор Института высшего и дополнительного профессионального образования<sup>1</sup>; профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики медико-биологического факультета<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>

**Пигарова Екатерина Александровна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий, и.о. директора Института высшего и дополнительного профессионального образования<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>

**Рожинская Людмила Яковлевна** – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>

**Марова Евгения Ивановна** – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5130-4157>

**Азизян Вилен Неронович** – канд. мед. наук, врач-нейрохирург отделения нейрохирургии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9718-6099>

**Иващенко Оксана Владимировна** – врач-нейрохирург отделения нейрохирургии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6109-7550>

**Григорьев Андрей Юрьевич** – д-р мед. наук, заведующий отделением нейрохирургии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9575-4520>

**Актуальность.** В настоящее время хирургическое лечение – один из основных методов лечения аденомы гипофиза, часто осложненный водно-электролитными нарушениями. Частота послеоперационного центрального несахарного диабета (ЦНД) может достигать 30%, однако факторы риска его развития не установлены.

**Цель** – оценить частоту и структуру ЦНД после трансназальной аденомэктомии и выявить факторы риска его развития.

**Материал и методы.** В ретроспективное исследование включены 96 пациентов в возрасте от 20 до 65 лет (медиана и квартили 43 [34,5; 53,5]), перенесшие в 2010–2011 гг. трансназальную аденомэктомию по поводу болезни Иценко – Кушинга, акромегалии, пролактиномы, гормонально-неактивной аденомы гипофиза. Всем пациентам проводили клинико-лабораторные исследования до и после операции. Катамнез оценен в течение 5–7 лет. В зависимости от выявленных нарушений пациенты были разделены на группы постоянного (n = 15) и транзиторного (n = 34) ЦНД; 47 пациентов составили группу без нарушений.

**Результаты.** Факторами, повышающими шансы транзиторного ЦНД, служат болезнь Иценко – Кушинга (отношение шансов (ОШ) 6,1, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,3–16,1), вторичная послеоперационная надпочечниковая недостаточность (ОШ 6,8, 95% ДИ 2,6–18,3), уровень адренокортикотропного гормона < 15,8 пг/мл (ОШ 5,0, 95% ДИ 1,9–13,5), микроаденома (ОШ 4,5, 95% ДИ 1,7–11,5), понижающим – макроаденома (ОШ 0,2, 95% ДИ 0,1–0,5). Кроме того, имеется статистическая тенденция к повышению вероятности транзиторной формы ЦНД при вторичном послеоперационном гипотиреозе, кортизоле < 200 нмоль/л, объеме опухоли по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) < 0,83 см<sup>3</sup>, к понижению – при

акромегалии, тропных нарушениях до операции. Факторов, статистически значимо ассоциированных с вероятностью постоянной формы послеоперационного ЦНД, не обнаружено, однако имеется статистическая тенденция к повышению вероятности постоянного ЦНД при наличии вторичного послеоперационного гипотиреоза, не визуализируемой на МРТ аденомы, повреждении аденогипофиза в ходе операции, к понижению шансов – при макроаденоме на МРТ.

**Заключение.** Частота постоянной формы послеоперационного ЦНД составила 16% (95% ДИ 9–24), транзиторной формы – 35% (95% ДИ 25–45). Наличие у пациентов болезни Иценко – Кушинга, микроаденомы, а также развитие вторичной надпочечниковой недостаточности и уровень адренокортикотропного гормона < 15,8 пг/мл после хирургического вмешательства увеличивают вероятность возникновения транзиторного ЦНД, а наличие макроаденомы ее уменьшает. В отношении постоянной формы ЦНД статистически значимых факторов риска не выявлено.

**Ключевые слова:** послеоперационный центральный несахарный диабет, трансназальная аденомэктомия, аденома гипофиза, болезнь Иценко – Кушинга, акромегалия, гипопитуитаризм

**Для цитирования:** Михайлова ДС, Дзеранова ЛК, Реброва ОЮ, Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Марова ЕИ, Азизян ВН, Иващенко ОВ, Григорьев АЮ. Факторы риска развития центрального несахарного диабета после трансназальной аденомэктомии. Альманах клинической медицины. 2021;49(4):268–276. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-045.

Поступила 06.10.2021; доработана 17.10.2021; принята к публикации 19.10.2021; опубликована онлайн 16.11.2021

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

<sup>2</sup> АО «Клиника К + 31»; 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42–4, Российская Федерация

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



**Х**ирургическое вмешательство – один из основных методов лечения образований хиазмально-селлярной области, частым осложнением которого становятся водно-электролитные расстройства. Частота центрального несахарного диабета (ЦНД) после удаления аденомы гипофиза обычно не превышает 30%; заболевание, как правило, носит транзиторный характер [1–3]. Риск его развития зависит от множества факторов: опыта хирурга, специализации учреждения на удалении определенного вида опухолей [4, 5], основного заболевания [6], размеров образования. В частности, распространенность водно-электролитных расстройств варьирует в пределах 10–20% при вмешательствах по поводу небольших образований и может достигать 60–80% при лечении гигантских опухолей, краниофарингиом по причине масс-эффекта или инвазивного роста [7–9]. Однако в ранее проведенных исследованиях не изучены факторы риска развития послеоперационного постоянного или транзиторного ЦНД у пациентов с аденомами гипофиза с различными видами гормональной активности.

Цель исследования – оценить частоту и структуру послеоперационного ЦНД, выявить факторы риска его развития.

## Материал и методы

Включение пациентов в исследование осуществлялось с мая 2010 по июль 2011 г. в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (ранее ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России), наблюдение пациентов выполняли до мая 2017 г. Протокол исследования рассмотрен на заседании комитета по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, рассматриваемая работа соответствовала требованиям этических стандартов добросовестной клинической практики (протокол № 18 от 10.11.2010).

В исследование включались пациенты старше 18 лет, которым планировалось проведение хирургического вмешательства на гипоталамо-гипофизарной области по поводу аденомы гипофиза. Критериями исключения были установленный диагноз ЦНД, этиологически не связанного с образованиями гипофиза или развившегося в результате масс-эффекта / ранее проведенного хирургического лечения образований хиазмально-селлярной области; нефрогенный несахарный диабет; тяжелые соматические заболевания (сердечная, печеночная или почечная недостаточность); декомпенсация нарушений углеводного обмена;

выраженная гипокалиемия; выбывание из катамнестического наблюдения в срок до 60 месяцев.

Первоначально в исследование было включено 152 пациента, катамнестическое наблюдение осуществляли в течение 5–7 лет, к окончанию исследования выбывание составило 36% (n = 56), завершили исследование 96 пациентов. Среди причин выбывания были потеря связи с пациентом (n = 44), летальный исход (n = 1, причина смерти – сердечно-сосудистое заболевание), повторное хирургическое вмешательство по причине отсутствия ремиссии основного заболевания (n = 5), гипонатриемия (n = 1).

Дизайн исследования – ретроспективное сравнительное исследование. По результатам наблюдения сформированы следующие группы пациентов:

- постоянный ЦНД (постЦНД): в группу вошли пациенты, у которых к моменту завершения наблюдения сохранялись водно-электролитные нарушения, требовавшие этиотропной терапии;
- транзиторный ЦНД (транзЦНД): в группу вошли пациенты, у которых возникшие послеоперационные водно-электролитные нарушения, требовавшие этиотропной терапии, спонтанно разрешились в сроки от 1 до 730 суток;
- пациенты без водно-электролитных нарушений: в группу вошли пациенты, у которых за время наблюдения не было выявлено признаков ЦНД.

## Методы исследования

Диагноз водно-электролитных нарушений устанавливался на основании жалоб, клинической картины и лабораторных данных: синдрома полиурии/полидипсии (3-часовой диурез более 350 мл или суточный более 4 л, низкий удельный вес и осмоляльность) и диснатриемии по данным лабораторных исследований (уровень натрия крови более 145 ммоль/л) [10].

Всем пациентам проводили клиничко-лабораторные исследования на до- и послеоперационных этапах: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, контроль лабораторных показателей крови и мочи (биохимические исследования крови и мочи, гормональные анализы крови), магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза с контрастным усилением по необходимости. После выписки из стационара в процессе динамического наблюдения оценивали катамнез (путем изучения медицинской документации и со слов пациентов). Лабораторные исследования проводились с использованием наборов фирмы Roche (Швейцария) на биохимическом анализаторе

Hitachi 912. Уровни пролактина, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, эстрадиола, тестостерона, кортизола крови определяли с помощью системы Vitros 3600 фирмы Johnson & Johnson (Нью-Джерси, США), тиротропного гормона и свободного тироксина – системы Architect фирмы Abbott (Иллинойс, США), аденокортикотропного гормона (АКТГ) – анализатора Elecsys фирмы Roche (Базель, Швейцария), соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста 1-го типа – системы Liaison фирмы DiaSorin (Салуджа, Италия). МРТ головного мозга выполнялась на томографе фирмы Siemens (Эрланген, Германия) с напряженностью магнитного поля 1 Тл, толщиной среза 3 мм для сагиттальных и фронтальных изображений и 4 мм для аксиальных изображений. Внутривенное контрастирование проводили с помощью внутривенного введения 0,1 мл/кг гадопентетовой кислоты (Schering, Германия).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica v.13 (TIBCO Software Inc., США) и (для ROC-анализа) PASW Statistics v.18 (IBM Corp., США). Количественные признаки представлены в виде медиан и квартилей в формате Me [Q1; Q3], качественные – в виде абсолютных и относительных частот. С помощью критерия Краскела – Уоллиса (ANOVA) выполняли сравнение двух независимых групп по количественным признакам. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием двустороннего точного критерия Фишера, критерия Фримана – Холтона, рассчитывалось отношение шансов и его 95% доверительный интервал (ДИ). Для количественных признаков – потенциальных факторов риска – выполнен ROC-анализ, в случае статистической значимости его результатов осуществлялся выбор отрезной точки по критерию баланса чувствительности и специфичности.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05, в случае множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. Значения *p* в диапазоне от скорректированного поправкой порогового уровня значимости до 0,05 рассматривались как статистическая тенденция.

## Результаты

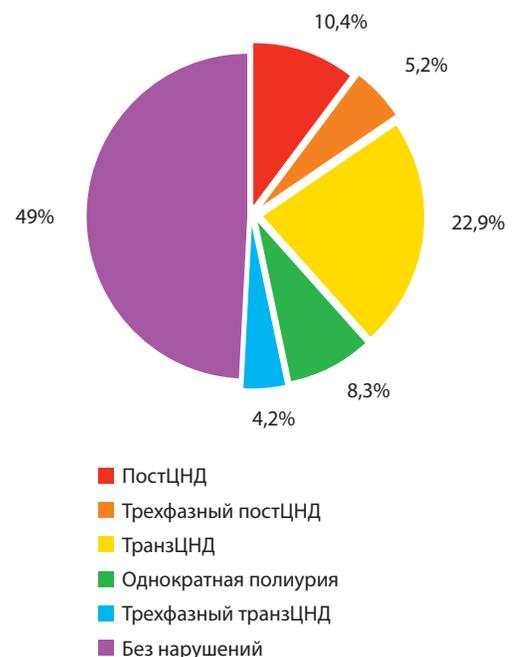
Всего обследовано 96 пациентов в возрасте от 20 до 65 лет (Me 43 [34,5; 53,5] года), перенесших трансазальную аденомэктомию по поводу болезни Иценко – Кушинга (*n* = 40), акромегалии (*n* = 52), пролактиномы (*n* = 2), гормонально-неактивной

аденомы гипофиза (*n* = 2). Из них состояние 15 (16%, 95% ДИ 9–24) пациентов было расценено как осложнившееся развитием постоянной формы послеоперационного ЦНД, в том числе у 5 (5% от всех пациентов, или 33% от пациентов с постЦНД) нарушения развивались по типу трехфазных расстройств (включавших фазу транзиторного несахарного диабета, фазу нормо- или антидиуреза и заключительную фазу ЦНД). У 34 (35%, 95% ДИ 25–45) пациентов состояние было расценено как транзЦНД, при этом у 8 из них (8% от всех пациентов, или 24% от пациентов с транзЦНД) нарушения проявлялись в виде однократного эпизода полиурии, купированного введением десмопрессина, а у 4 (4,2% от всех пациентов и 11,8% от пациентов с транзЦНД) – по типу трехфазных расстройств. У 47 (49%) пациентов, перенесших вмешательство в объеме трансазальной аденомэктомии, не отмечалось развития водно-электролитных нарушений (рисунок).

Нозологический состав групп пациентов с различными водно-электролитными нарушениями представлен в табл. 1.

Между пациентами трех групп различий по возрасту, полу и длительности основного заболевания выявлено не было (табл. 2).

Сопоставлены 18 показателей в каждой из групп ЦНД с группой пациентов без



Структура водно-электролитных нарушений (*n* = 96); постЦНД – постоянный центральный несахарный диабет, транзЦНД – транзиторный центральный несахарный диабет

**Таблица 1.** Нозологическая структура групп пациентов (n = 96)

Нозология	Постоянные нарушения (n = 15)		Транзиторные нарушения (n = 34)			Без нарушений (n = 47)
	постЦНД (n = 10)	трехфазный постЦНД (n = 5)	транзЦНД (n = 22)	однократная полиурия (n = 9)	трехфазный транзЦНД (n = 3)	
Болезнь Иценко – Кушинга	3	2	16	5	2	12
Акромегалия	6	2	6	4	1	33
Пролактинома	1	–	–	–	–	1
Гормонально-неактивная аденома гипофиза	–	1	–	–	–	1

постЦНД – постоянный центральный несахарный диабет, транзЦНД – транзиторный центральный несахарный диабет

**Таблица 2.** Характеристика пациентов

Параметр	Постоянный ЦНД (n = 15)	Транзиторный ЦНД (n = 34)	Без нарушений (n = 47)	Значение p
Возраст, годы	41 [32; 51]	39,5 [29; 54]	46 [39; 57]	0,053*
Пол (м/ж), абс.	3/12	6/28	13/34	0,546**
Длительность заболевания, годы	5 [2; 10]	5 [4; 10]	7 [4; 11]	0,220*

ЦНД – центральный несахарный диабет

Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [Q1; Q3])

\* ANOVA, ранговый дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса

\*\* Критерий Фримана – Холтона

**Таблица 3.** Сопоставление потенциальных факторов риска центрального несахарного диабета в изучаемых группах

Фактор риска	Постоянный ЦНД (n = 15), абс.	Транзиторный ЦНД (n = 34), абс.	Без нарушений (n = 47), абс.	Значение p (точный критерий Фишера)	ОШ (95% ДИ)
<b>Нозология</b>					
Болезнь Иценко – Кушинга	5	23	12	0,740*	–
Другая	10	11	35	< 0,001**	6,1 (2,3–16,1)**
Акромегалия	8	11	33	0,347*	–
Другая	7	23	14	0,001**	0,2 (0,1–0,5)**
<b>Нарушения тропных функций гипофиза</b>					
<b>Тропные нарушения до операции</b>					
да	2	2	13	0,322*	–
нет	13	32	34	0,019**	0,2 (0,1–0,5)**
<b>Вторичная надпочечниковая недостаточность</b>					
да	5	23	11	0,505*	–
нет	10	11	36	< 0,001**	6,8 (2,6; 18,3)**
<b>Вторичный гипотиреоз</b>					
да	6	8	3	0,005*	9,6 (2,0–45,5)*
нет	9	24	43	0,043**	4,8 (1,2–19,7)**



Гипогонадотропный гипогонадизм					
да	8	12	16	0,235*	–
нет	7	19	30	0,811**	–
Пангипопитуитаризм					
да	3	5	2	0,086*	–
нет	12	29	45	0,124**	–
Гормоны					
АКТГ, пг/мл	19,4 [5,6; 44,7]	7,7 [4,3; 19,3], n = 31	21,65 [12,5; 35,85], n = 44	0,651* <sup>†</sup> 0,001** <sup>†</sup>	– 5,0 (1,9–13,5)** для АКТГ < 15,8 пг/мл
Кортизол, нмоль/л	363,5 [55,5; 529,3]	59,1 [25,6; 449,9]	429,3 [115,2; 595,4]	0,571* <sup>†</sup> 0,003** <sup>†</sup>	– 7,0 (2,6–18,8)** для кортизола < 200 нмоль/л
Результаты МРТ					
Аденома на МРТ не визуализирована	3	2	1	0,041* <sup>‡</sup> 0,569** <sup>‡</sup>	11,5 (1,1–120,7)* <sup>‡</sup> –
Микроаденома	7	23	15	0,359* <sup>‡</sup> 0,002** <sup>‡</sup>	– 4,5 (1,7–11,5)** <sup>‡</sup>
Макроаденома	5	9	31	0,036* <sup>‡</sup> 0,001** <sup>‡</sup>	0,3 (0,1–0,9)* <sup>‡</sup> 0,2 (0,1–0,5)** <sup>‡</sup>
Объем опухоли по МРТ, см <sup>3</sup>	0,23 [0,00; 2,59], n = 11	0,23 [0,08; 0,95], n = 25	1,77 [0,55; 4,64], n = 41	0,038* <sup>‡</sup> 0,005** <sup>‡</sup>	– 4,1 (1,4–11,8)** для объема < 0,83 см <sup>3</sup>
Особенности хирургического лечения					
Операция					
повторная	3	5	8	1*	–
первичная	12	29	39	1**	–
Повреждение аденогипофиза					
да	11	20	17	0,017*	4,9 (1,3–17,6)*
нет	4	14	30	0,070**	–
Повреждение нейрогипофиза					
да	2	6	2	0,244*	–
нет	13	28	45	0,063**	–
Объем удаленной опухоли	1 [1; 3]	1 [0,5; 2]	2 [1; 4]	0,095†	–
Радикальность операции					
да	13	32	36	0,493*	–
нет	2	2	11	0,063**	–

АКТГ – адренокортикотропный гормон, ДИ – доверительный интервал, МРТ – магнитно-резонансная томография, ОШ – отношение шансов, ЦНД – центральный несахарный диабет

\* При сравнении пациентов с постЦНД и без нарушений

\*\* При сравнении пациентов с транзЦНД и без нарушений

† ROC-анализ

‡ Относительно других видов аденом

**Таблица 4.** Результаты ROC-анализа

Показатель	Анализируемые группы	AUC ROC	Значение <i>p</i>	Баланс чувствительности и специфичности для выбранной отрезной точки	Отрезная точка
АКТГ, пг/мл	ТранзЦНД vs. БН	0,728	0,001	66%	15,8
Кортизол, нмоль/л	ТранзЦНД vs. БН	0,691	0,003	72%	200
Объем опухоли по МРТ, см <sup>3</sup>	ТранзЦНД vs. БН	0,705	0,005	60%	0,83
	ПостЦНД vs. БН	0,705	0,038	62%	1,02

AUC – area under the curve (площадь под кривой), АКТГ – адренкортикотропный гормон, БН – без нарушений, МРТ – магнитно-резонансная томография, постЦНД – постоянный центральный несхарный диабет, транзЦНД – транзиторный центральный несхарный диабет

водно-электролитных нарушений (табл. 3). Для бинарных показателей, по которым обнаружены статистически значимые различия после применения поправки Бонферрони ( $p_0 = 0,05 / 18 \approx 0,0027$ ) или статистические тенденции, рассчитаны отношения шансов. Для количественных показателей выполнен ROC-анализ и выбраны отрезные точки (табл. 4, 5), для показателей со статистически значимыми различиями также рассчитаны отношения шансов.

Факторов, статистически значимо ассоциированных с вероятностью возникновения постоянной формы послеоперационного ЦНД, не обнаружено, однако имеется статистическая тенденция повышения вероятности развития постоянного

ЦНД при наличии вторичного послеоперационного гипотиреоза, не визуализируемой на МРТ аденомы, повреждении аденогипофиза в ходе операции, понижения вероятности – при макроаденоме на МРТ.

Факторами, повышающими вероятность транзиторного ЦНД, выступают болезнь Иценко – Кушинга, вторичная послеоперационная надпочечниковая недостаточность, микроаденома, уровень АКТГ < 15,8 пг/мл, понижающим – макроаденома. Кроме того, имеется статистическая тенденция к повышению вероятности транзиторной формы ЦНД при вторичном послеоперационном гипотиреозе, объеме опухоли по МРТ < 0,83 см<sup>3</sup>, кортизоле < 200 нмоль/л, к понижению – при акромегалии, тропных нарушениях до операции.

## Обсуждение

В нашем исследовании частота послеоперационных водно-электролитных нарушений составила 16% (95% ДИ 9–24) для постоянной, 35% (95% ДИ 25–45) – для транзиторной формы ЦНД. Полученные результаты несколько больше, чем сообщают данные литературы (частота послеоперационного ЦНД может составлять от 5 до 30%, наиболее вероятно – около 18% [2, 4, 5, 11, 12]), и совпадают с исследованиями ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (ранее – ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России), опубликованными в 2009 и 2019 гг. (согласно этим данным, частота послеоперационного ЦНД составила от 13 до 37% [13, 14]). Вышеуказанные различия могут

**Таблица 5.** Кросс-табуляция для выбранных отрезных точек и ее анализ

Показатель	ПостЦНД, абс.	ТранзЦНД, абс.	Без нарушений, абс.	Значение <i>p</i> , точный критерий Фишера	ОШ развития постЦНД/транзЦНД, 95% ДИ
АКТГ, пг/мл	< 15,8	21	13	0,002**	5,0 (1,9–13,5)**
	≥ 15,8	10	31		
Кортизол, нмоль/л	< 200	24	12	< 0,001**	7,0 (2,6–18,8)**
	≥ 200	10	35		
Объем опухоли по МРТ, см <sup>3</sup>	< 0,83	17	14	0,011**	4,1 (1,4–11,8)**
	≥ 0,83	8	27		
Объем опухоли по МРТ, см <sup>3</sup>	< 1,02	7	17	0,307*	–
	≥ 1,02	4	24		

АКТГ – адренкортикотропный гормон, ДИ – доверительный интервал, МРТ – магнитно-резонансная томография, ОШ – отношение шансов, постЦНД – постоянный центральный несхарный диабет, транзЦНД – транзиторный центральный несхарный диабет

\* Для постЦНД

\*\* Для транзЦНД



быть связаны с более тщательным контролем лабораторных показателей и длительным катамнезом в нашем исследовании.

При оценке влияния генеза основного заболевания на развитие послеоперационных водно-электролитных расстройств было выявлено увеличение вероятности развития транзиторной формы ЦНД у пациентов с болезнью Иценко – Кушинга и снижение – у пациентов с акромегалией, что сопоставимо с данными литературы и ранее проведенными в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России исследованиями [2, 13]. На вероятность развития нарушений оказывал влияние и размер аденомы: при наличии микроаденомы по данным МРТ в послеоперационном периоде чаще встречалась транзиторная форма ЦНД, что сопоставимо с исследованиями других авторов [2, 13, 14]. Кроме того, имела тенденция к увеличению вероятности его развития при объеме опухоли менее  $0,83 \text{ см}^3$ , но на этой особенности в других публикациях внимание не акцентировалось. В отсутствие визуализации аденомы постоянная форма ЦНД встречалась чаще, а при наличии макроаденомы – реже, что также сопоставимо с данными, опубликованными другими авторами и полученными в исследованиях, ранее проведенных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России [2, 13, 14]. Эти особенности могут быть обусловлены большей травматичностью вмешательства у пациентов с невизуализированной аденомой по причине необходимости интраоперационного поиска опухоли и частичной гипопифизэктомии [15, 16] или ревизией гипофиза для резекции микроаденомы [14]. Кроме того, именно у пациентов с болезнью Иценко – Кушинга наиболее часто аденома не определялась или присутствовала микроаденома, а наличие этого заболевания, по данным нашего и других исследований [11–13], уже было прогностически неблагоприятным фактором для развития послеоперационного ЦНД. Кортикотропиномы чаще расположены центрально, ближе к ножке гипофиза, а соматотропиномы – инфраселлярно [17–19], что может дополнительно увеличивать частоту развития водно-электролитных расстройств при болезни Иценко – Кушинга.

Наличие вторичной надпочечниковой недостаточности было фактором, увеличивающим вероятность развития транзиторных водно-электролитных нарушений: послеоперационный уровень АКТГ менее  $15,8 \text{ пг/мл}$  приводил к значимому увеличению таких шансов, уровень кортизола менее  $200 \text{ нмоль/л}$  способствовал аналогичной тенденции. Полученные результаты не противоречат

опубликованным данным других исследований, однако отрезные точки для гормональных показателей ранее обозначены не были [13]. Наличие вторичного гипотиреоза в послеоперационном периоде имеет тенденцию к положительной ассоциации как с постоянной, так и с транзиторной формами ЦНД, а наличие тропных нарушений до операции – к снижению.

Тенденция к увеличению вероятности развития постоянной формы ЦНД отмечалась при интраоперационном повреждении аденогипофиза, что соответствует ранее опубликованным исследованиям других авторов [4]. Однако различий при оценке объема удаленной опухоли получено не было, что сопоставимо с данными ранее проведенного в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России анализа [13]. Не выявлено значимых различий у пациентов, которым хирургическое лечение было проведено повторно, радикальность проведенного вмешательства также не влияла на риск развития послеоперационных нарушений.

*Ограничения исследования.* В настоящем исследовании набор пациентов осуществлялся в федеральном медицинском центре, что могло привести к смещению выборки, несмотря на госпитализацию в данное лечебно-профилактическое учреждение из различных регионов Российской Федерации. С учетом проведения вмешательства одной нейрохирургической бригадой экстраполировать полученные данные на всю популяцию страны не представляется возможным; кроме того, вероятно временное смещение из-за набора пациентов в течение 2 лет, связанное с накоплением опыта хирургами. Несмотря на сплошной способ включения в выборку, в исследование вошли всего 96 пациентов, что позволило ретроспективно сформировать лишь небольшие группы, а выбывание пациентов из исследования способствовало дальнейшему уменьшению групп.

## Заключение

Частота постоянной формы послеоперационного ЦНД составила 16% (95% ДИ 9–24), транзиторной формы – 35% (95% ДИ 25–45). Наличие у пациентов болезни Иценко – Кушинга как причины проведения хирургического вмешательства, микроаденомы по данным МРТ, развитие вторичной надпочечниковой недостаточности и уровень АКТГ  $< 15,8 \text{ пг/мл}$  после вмешательства увеличивают вероятность возникновения транзиторных нарушений, а наличие макроаденомы ее уменьшает. В отношении постоянной формы ЦНД статистически значимых факторов риска не выявлено. ©



## Дополнительная информация

### Финансирование

Исследование выполнено на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в рамках работы над кандидатской диссертацией (тема утверждена на ученом совете ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, протокол № 10 от 16.11.2010).

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

Д.С. Михайлова – сбор и обработка данных, написание текста; Л.К. Дзеранова – концепция и дизайн исследования, научное руководство на всех этапах работы, редактирование текста;

О.Ю. Реброва – дизайн исследования, статистическая обработка данных, редактирование текста; Е.А. Пигарова – концепция и дизайн исследования, консультации на всех этапах работы, редактирование текста; Л.Я. Рожинская – консультации на всех этапах работы, редактирование текста; Е.И. Марова – консультации по ведению пациентов, консультации на всех этапах работы, редактирование текста; В.Н. Азизян – проведение хирургического лечения пациентов, редактирование текста; О.В. Иващенко – проведение хирургического лечения пациентов, редактирование текста; А.Ю. Григорьев – проведение хирургического лечения пациентов, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Литература / References

- Ajlan AM, Abdulkader SB, Achrol AS, Aljamaan Y, Feroze AH, Katznelson L, Harsh GR. Diabetes insipidus following Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenoma. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2018;79(2):117–122. doi: 10.1055/s-0037-1604363.
- Nemergut EC, Zuo Z, Jane JA Jr, Laws ER Jr. Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients. *J Neurosurg*. 2005;103(3):448–454. doi: 10.3171/jns.2005.103.3.0448.
- Wang S, Li D, Ni M, Jia W, Zhang Q, He J, Jia G. Clinical Predictors of Diabetes Insipidus After Transcranial Surgery for Pituitary Adenoma. *World Neurosurg*. 2017;101:1–10. doi: 10.1016/j.wneu.2017.01.075.
- Jang JH, Kim KH, Lee YM, Kim JS, Kim YZ. Surgical Results of Pure Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery for 331 Pituitary Adenomas: A 15-Year Experience from a Single Institution. *World Neurosurg*. 2016;96:545–555. doi: 10.1016/j.wneu.2016.09.051.
- Qureshi T, Chaus F, Fogg L, Dasgupta M, Straus D, Byrne RW. Learning curve for the transsphenoidal endoscopic endonasal approach to pituitary tumors. *Br J Neurosurg*. 2016;30(6):637–642. doi: 10.1080/02688697.2016.1199786.
- Hollon TC, Parikh A, Pandian B, Tarpeh J, Orringer DA, Barkan AL, McKean EL, Sullivan SE. A machine learning approach to predict early outcomes after pituitary adenoma surgery. *Neurosurg Focus*. 2018;45(5):E8. doi: 10.3171/2018.8.FOCUS18268.
- Yuan W. Managing the patient with transsphenoidal pituitary tumor resection. *J Neurosci Nurs*. 2013;45(2):101–107; quiz E1–E2. doi: 10.1097/JNN.0b013e3182828e28.
- Schreckinger M, Szerlip N, Mittal S. Diabetes insipidus following resection of pituitary tumors. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(2):121–126. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.08.009.
- Kristof RA, Rother M, Neuloh G, Klingmüller D. Incidence, clinical manifestations, and course of water and electrolyte metabolism disturbances following transsphenoidal pituitary adenoma surgery: a prospective observational study. *J Neurosurg*. 2009;111(3):555–562. doi: 10.3171/2008.9.JNS08191.
- Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Пигарова ЕА, Дзеранова ЛК, Рожинская ЛЯ, Пржиялковская ЕГ, Белая ЖЕ, Григорьев АЮ, Воронцов АВ, Луценко АС, Астафьева ЛИ. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета у взрослых. Ожирение и метаболизм. 2018;15(2):56–71. doi: 10.14341/ОМЕТ9670. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa, Przhialkovskaya EG, Belaya ZhE, Grigoriev AYu, Vorontsov AV, Lutsenko AS, Astafyeva LI. [Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of diabetes insipidus in adults]. *Obesity and Metabolism*. 2018;15(2):56–71. Russian. doi: 10.14341/ОМЕТ9670.]
- Christ-Crain M. New diagnostic approaches for patients with polyuria-polydipsia syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2019;180:R11–R21. doi: 10.1530/EJE-19-0163.
- Mortini P, Barzaghi LR, Albano L, Panni P, Losa M. Microsurgical therapy of pituitary adenomas. *Endocrine*. 2018;59(1):72–81. doi: 10.1007/s12020-017-1458-3.
- Пигарова ЕА, Михайлова ДС, Дзеранова ЛК, Рожинская ЛЯ, Григорьев АЮ, Дедов ИИ. Центральный несахарный диабет в исходе трансфеноидального лечения опухолей гипоталамо-гипофизарной области. Лечение и профилактика. 2014;2(10):68–75. [Pigarova YeA, Mikhaylova DS, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa, Grigoryev AYu, Dedov II. [The central diabetes insipidus in outcome of transsphenoidal treatment of tumors of hypothalamic-pituitary area]. *Journal of Disease Treatment and Prevention*. 2014;2(10):68–75. Russian.]
- Smith TR, Hulou MM, Huang KT, Nery B, de Moura SM, Cote DJ, Laws ER. Complications after transsphenoidal surgery for patients with Cushing's disease and silent corticotroph adenomas. *Neurosurg Focus*. 2015;38(2):E12. doi: 10.3171/2014.10.FOCUS14705.
- Григорьев АЮ, Азизян ВН, Иващенко ОВ, Молитвослова НН, Колесникова ГС, Воронцов АВ, Владимирова ВП. Результаты хирургического лечения соматотропных аденом гипофиза. Эндокринная хирургия. 2008;2(1):6–9. [Grigor'ev AYu, Azizyan VN, Ivashchenko OV, Molitvoslova NN, Kolesnikova GS, Vorontsov AV, Vladimirova VP. [Results of surgical treatment of somatotrophic pituitary adenomas]. *Endocrine Surgery*. 2008;2(1):6–9. Russian.]
- Григорьев АЮ, Иващенко ОВ, Мельниченко ГА, Марова ЕИ, Воронцов АВ, Владимирова ВП, Колесникова ГС. Хирургическое лечение пациентов с болезнью Иценко-Кушинга. Эндокринная хирургия. 2007;1(1):24–27. [Grigor'ev AYu, Ivashchenko OV, Mel'nichenko GA, Marova EI, Vorontsov AV, Vladimirova VP, Kolesnikova GS. [Surgical treatment of patients with Cushing's disease]. *Endocrine Surgery*. 2007;1(1):24–27. Russian.]
- Lonser RR, Ksendzovsky A, Wind JJ, Vortmeyer AO, Oldfield EH. Prospective evaluation of the characteristics and incidence of adenoma-associated dural invasion in Cushing disease. *J Neurosurg*. 2012;116(2):272–279. doi: 10.3171/2011.8.JNS11456.
- Alhambra-Expósito MR, Ibáñez-Costa A, Moreno-Moreno P, Rivero-Cortés E, Vázquez-Borrego MC, Blanco-Acevedo C, Toledano-Delgado Á, Lombardo-Galera MS, Vallejo-Casas JA, Gahete MD, Castaño JP, Gálvez MA, Luque RM. Association between radiological parameters and clinical and molecular characteristics in human somatotropinomas. *Sci Rep*. 2018;8(1):6173. doi: 10.1038/s41598-018-24260-y.
- Иловайская ИА, Древалъ АВ, Кривошеева ЮГ, Астафьева ЛИ, Сташук ГА. Особенности роста макроаденом гипофиза с различной гормональной активностью. Альманах клинической медицины. 2016;44(4):451–456. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-451-456. [Ilovayskaya IA, Drevall' AV, Krivosheeva YuG, Astaf'eva LI, Stashuk GA. [Growth particulars of pituitary macroadenomas with various hormonal activities]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(4):451–456. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-451-456.]



## Risk factors of central diabetes insipidus after transnasal adenomectomy

D.S. Mikhaylova<sup>1,2</sup> • L.K. Dzeranova<sup>1</sup> • O.Yu. Rebrova<sup>1,3</sup> •  
E.A. Pigarova<sup>1</sup> • L.Ya. Rozhinskaya<sup>1</sup> • E.I. Marova<sup>1</sup> • V.N. Azizyan<sup>1</sup> •  
O.V. Ivashchenko<sup>1</sup> • A.Yu. Grigoriev<sup>1</sup>

**Background:** At present, surgical intervention is a major treatment strategy for pituitary adenomas. It is commonly complicated with water and electrolyte imbalance. The prevalence of post-surgical central diabetes insipidus (CDI) may amount to 30%; however, its risk factors have not been established.

**Aim:** To assess the rates and nosological distribution of CDI after transnasal adenomectomy and to identify its risk factors.

**Materials and methods:** This retrospective study included 96 patients aged 20 to 65 years (median [Q1; Q3] 43 [34.5; 53.5]), who had transnasal adenomectomy in 2010–2011 due to Cushing's disease, acromegaly, prolactinoma, non-functioning pituitary adenoma. All patients underwent clinical examination and laboratory work-up before and after surgery. Their post-surgical course was assessed for 5 to 7 years. Depending on identified manifestations, the patients were categorized into the permanent CDI (n = 15) and transient CDI (n = 34); 47 patients had no CDI.

**Results:** Cushing's disease (odds ratio (OR) 6.1, 95% confidence interval (CI) 2.3–16.1), secondary adrenal insufficiency (OR 6.8, 95% CI 2.6–18.3) and adrenocorticotropic hormone levels of < 15.8 pg/mL (OR 5.0, 95% CI 1.9–13.5), microadenoma (OR 4.5, 95% CI 1.7–11.5) promote transient postoperative CDI, whereas macroadenoma decrease this risk (OR 0.2, 95% CI 0.1–0.5). The transient CDI was also more common in patients with secondary hypothyroidism, cortisol level of < 200 nmol/L, adenoma's volume at magnetic resonance imaging of < 0.83 cm<sup>3</sup> at trend level and

more rare in patients with acromegaly and loss of tropic hormones before surgery at trend level as well. No significant risk factors were identified for permanent CDI, but it could be more often associated with secondary hypothyroidism, absence of any adenoma at magnetic resonance imaging and pituitary injury during the surgery and less frequent in patients with macroadenomas at trend level.

**Conclusion:** The proportion of permanent postoperative CDI was 16% (95% CI 9–24), and that of the transient form 35% (95% CI 25–45). Cushing's disease, microadenoma, development of secondary adrenal insufficiency and adrenocorticotropic hormone levels of < 15.8 pg/mL after surgery increase the probability of transient CDI, whereas macroadenoma does decrease this risk. No significant risk factors were identified for permanent CDI.

**Key words:** postoperative central diabetes insipidus, transnasal adenomectomy, pituitary adenoma, Cushing's disease, acromegaly, hypopituitarism

**For citation:** Mikhaylova DS, Dzeranova LK, Rebrova OYu, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Marova EI, Azizyan VN, Ivashchenko OV, Grigoriev AYu. Risk factors of central diabetes insipidus after transnasal adenomectomy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(4):268–276. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-045.

Received 6 October 2021; revised 17 October 2021; accepted 19 October 2021; published online 16 November 2021

### Funding

The study was performed in the Endocrinology Research Center, as a part of an MD thesis (approved by the Research Council of the Endocrinology Research Center, protocol #10 from 16.11.2010).

### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

### Authors' contributions

D.S. Mikhaylova, data collection and management, text writing; L.K. Dzeranova, the study concept and design, scientific advice at all study periods, text editing; O.Yu. Rebrova, design of the study, statistical analysis, text editing; E.A. Pigarova, the study concept and design, scientific advice at all study periods, text editing; L.Ya. Rozhinskaya, scientific advice at all study periods, text editing; E.I. Marova, medical advice, scientific advice at all study periods, text editing; V.N. Azizyan, surgical procedures, text editing; O.V. Ivashchenko, surgical procedures, text editing; A.Yu. Grigoriev, surgical procedures, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

**Daria S. Mikhaylova** – Postgraduate Student, Department of Neuroendocrinology and Osteopathy<sup>1</sup>, Endocrinologist<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2373-8043>

✉ 42–4 Lobachevskogo ul., Moscow, 119415, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 999 31 31. E-mail: [d.s.mikhaylova@mail.ru](mailto:d.s.mikhaylova@mail.ru)

**Larisa K. Dzeranova** – MD, PhD, Chief Research Fellow, Department of Neuroendocrinology and Osteopathy, Scientific Secretary<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>

**Olga Yu. Rebrova** – MD, PhD, Associate Professor, Professor of Institute of Higher and Additional Professional Education<sup>1</sup>; Professor, Chair of Medical Cybernetics and Informatics, Medical and Biology Faculty<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>

**Ekaterina A. Pigarova** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Neuroendocrinology and Osteopathy, Acting Director of Institute of Higher and Additional Professional Education<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>

**Liudmila Ya. Rozhinskaya** – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Neuroendocrinology and Osteopathy<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>

**Eugenia I. Marova** – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Neuroendocrinology and Osteopathy<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5130-4157>

**Vilen N. Azizyan** – MD, PhD, Neurosurgeon, Department of Neurosurgery<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9718-6099>

**Oksana V. Ivashchenko** – Neurosurgeon, Department of Neurosurgery<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6109-7550>

**Andrey Yu. Grigoriev** – MD, PhD, Head of Department of Neurosurgery<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9575-4520>

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

<sup>2</sup>Clinic K + 31; 42–4 Lobachevskogo ul., Moscow, 119415, Russian Federation

<sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation



Оригинальная статья

# Исследование стероидных профилей мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии у больных аденокортикальным раком в динамике лечения

Великанова Л.И.<sup>1</sup> • Ворохобина Н.В.<sup>1</sup> • Шафигуллина З.Р.<sup>1</sup> • Бохан В.Ю.<sup>2</sup> • Стилиди И.С.<sup>2</sup> • Калугина В.В.<sup>1</sup> • Малеваная Е.В.<sup>1</sup> • Стрельникова Е.Г.<sup>1</sup> • Кушлинский Н.Е.<sup>2</sup>

**Актуальность.** Аденокортикальный рак (АКР) – редкое и агрессивное заболевание. Диагностические возможности исследования стероидных профилей мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХМС) у больных АКР после проведенного оперативного лечения оцениваются в единичных работах. Необходимо проведение углубленного исследования для поиска наиболее информативных маркеров рецидива заболевания.

**Цель** – изучить метаболизм стероидов мочи методом ГХМС у больных АКР в динамике лечения для выявления ранних признаков развития метастазов и рецидива заболевания.

**Материал и методы.** Обследовано 39 пациентов с АКР до операции и после проведения хирургического лечения – в раннем послеоперационном (до 1 года) и позднем послеоперационном (через 2–5 лет после операции) периодах. В период до 1 года после операции у 10 больных АКР метастазы отсутствовали. У 29 больных выявлены метастазы в легких и других органах: у 14 – в течение 1 года после операции, у 15 – через 2–5 лет. Группу контроля составили 25 больных с гормонально-неактивной аденомой коры надпочечников без злокачественного потенциала по данным гистологического исследования. Методом ГХМС исследовали стероидные

профили мочи на газовом хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP2020.

**Результаты.** Методом ГХМС получены 16 основных биомаркеров АКР в дооперационном периоде: этиохоланолон, дегидроэпиандростерон (DHEA) и его метаболиты, прегнадиол, прегнантриол, 5-ene-прегнены и тетрагидро-11-дезоксикортизол (THS), экскреция с мочой которых была увеличена в сравнении с показателями больных с гормонально-неактивной аденомой ( $p < 0,002$ ). Определен неклассический 5-ene-прегнен, 3β,16,20-прегнентриол (3β,16,20-dP3), экскреция с мочой которого более 500 мкг/сут характерна для больных АКР. Снижение экскреции с мочой THS ( $p < 0,0001$ ) и 3β,16,20-dP3 ( $p < 0,0001$ ), увеличение соотношения 3α,16,20-dP3/3β,16,20-dP3 ( $p = 0,003$ ) в сравнении с показателями больных АКР до операции служат признаками отсутствия метастазов после операции. Отсутствие различий экскреции с мочой THS и соотношения 3α,16,20-dP3/3β,16,20-dP3 с соответствующими показателями больных АКР до операции ( $p > 0,05$ ) служат признаками развития метастазов у больных АКР до 1 года после операции, рецидива заболевания через 2–5 лет после операции и проведения химиотерапии. Кроме этого, у больных АКР с метастазами до 1 года после операции повышена экскреция с мочой прогестагенов, а при

рецидиве заболевания после химиотерапии – экскреция с мочой DHEA и его метаболитов, которая не отличалась от показателей больных АКР до оперативного лечения ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** Определение методом ГХМС экскреции с мочой THS, DHEA и его метаболитов, этиохоланола, 5-ene-прегненов, 3β,16,20-dP3 и соотношения 3α,16,20-dP3/3β,16,20-dP3 имеет наибольшее значение в мониторинге лечения АКР и ранней диагностике прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова:** аденокортикальный рак, послеоперационный период, метастазы, газовая хромато-масс-спектрометрия, метаболомика стероидов

**Для цитирования:** Великанова ЛИ, Ворохобина НВ, Шафигуллина ЗР, Бохан ВЮ, Стилиди ИС, Калугина ВВ, Малеваная ЕВ, Стрельникова ЕГ, Кушлинский НЕ. Исследование стероидных профилей мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии у больных аденокортикальным раком в динамике лечения. Альманах клинической медицины. 2021;49(4):277–284. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-041.

Поступила 08.07.2021; доработана 19.09.2021; принята к публикации 21.09.2021; опубликована онлайн 01.10.2021

**А**денокортикальный рак (АКР) – редкое и агрессивное заболевание [1]. Частота рецидивов высока даже у пациентов после проведения радикального хирургического удаления (R0) опухоли [2, 3]. Современный подход к ведению данной группы пациентов предусматривает проведение компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза каждые 3 месяца в течение первых 2 лет, затем каждые 3–6 месяцев в течение последующих 3 лет и далее – ежегодное обследование на протяжении не менее 5 лет [4].

**Великанова Людмила Иосифовна** – д-р биол. наук, профессор, заведующая научно-исследовательской лабораторией хроматографии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9352-4035>  
✉ 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (921) 379 32 95.  
E-mail: [velikanova46@gmail.com](mailto:velikanova46@gmail.com)

Протокол наблюдения пациентов, основанный на методах лучевой диагностики, ассоциирован с высокой стоимостью, избыточной дозой ионизирующего излучения, и часто служит источником неточных данных на ранних стадиях рецидива заболевания [5]. Большинство аденокарцином относятся к гормонально-активным опухолям. Для них типично преобладание синтеза метаболитов предшественников стероидных гормонов, а не конечных продуктов стероидогенеза [6]. Эта особенность приписывается относительной дифференцировке опухолевых клеток [6, 7]. Большинство

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация



этих соединений не могут быть детектированы с помощью рутинных биохимических методов.

Анализ стероидных профилей мочи (СПМ) методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХМС) может идентифицировать и количественно определить подавляющее большинство стероидов надпочечникового происхождения [6, 8]. Недавние ретроспективные исследования показали возможности использования СПМ в качестве инструмента дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований коры надпочечников [6–8]. При этом диагностический потенциал определения СПМ для выявления рецидива АКР у пациентов после радикального хирургического удаления первичной опухоли исследовали лишь в единичных работах [9–11]. Так, в 2020 г. V. Chortis и соавт. ретроспективно оценили возможности исследования СПМ у 135 пациентов после полного удаления гистологически подтвержденного АКР с целью раннего выявления рецидива заболевания [11]. Одним из важнейших выводов исследования было подтверждение значительного сходства между стероидным профилем пациента с рецидивом заболевания и стероидным профилем образца суточной мочи, собранной у того же больного в предоперационном периоде. Стероидными маркерами АКР оказались повышенные уровни тетрагидро-11-дезоксикортизола (THS), тетрагидро-11-дезоксикортикостерона (THDOC), прегнендиола (dP2), прегнентриола (dP3), прегнандиола (P2) и прегнантриола (P3). По данным авторов, концентрация вышеперечисленных стероидов в суточной моче на момент рецидива АКР была увеличена в меньшей степени в сравнении с предоперационным периодом. Ретроспективно при оценке серий слепых образцов суточной мочи эксперты могли выявить рецидив заболевания на этапе манифестации процесса, установленного с помощью лучевых методов исследования, с высокой чувствительностью в случаях, когда присутствовал образец мочи, собранный в предоперационном периоде [11]. Это подчеркивает важность получения предоперационного, базового образца мочи и последующих образцов с определенной частотой в динамике после проведенного хирургического вмешательства для персонализированного ведения пациентов. Таким образом, изучение метаболизма стероидов мочи методом ГХМС у больных АКР в динамике хирургического

**Ворохобина Наталья Владимировна** – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>

**Шафигуллина Зульфия Ривгатовна** – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8292-8504>

**Бохян Ваган Юрикович** – д-р мед. наук, заведующий хирургическим отделением № 5 (эндокринной онкологии)<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9066-5190>

**Стилиди Иван Сократович** – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

**Калугина Валентина Викторовна** – аспирант кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2812-6911>

**Малеваная Екатерина Валерьевна** – канд. хим. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории хроматографии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0880-0814>

**Стрельникова Елена Геннадьевна** – канд. хим. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории хроматографии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1208-8092>

**Кушлинский Николай Евгеньевич** – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

лечения представляет особую важность для выявления ранних признаков развития локального рецидива заболевания или метастазов.

## Материал и методы

Обследовали пациентов в возрасте старше 18 лет с новообразованиями коркового вещества надпочечников – АКР или адренокортикальной аденомой по данным гистологического послеоперационного исследования удаленных опухолей. Мы проанализировали СПМ пациентов методом ГХМС до операции и после хирургического вмешательства. Обследование проводили в раннем послеоперационном (до 1 года) и позднем послеоперационном (от 2 до 5 лет) периодах. Медиана возраста 39 пациентов с АКР после хирургического удаления новообразования (сумма баллов более 3 по шкале L.M. Weiss [12]) составила 47 (41–60) лет. У 10 из них в раннем послеоперационном периоде метастазы обнаружены не были. У 29 больных выявлены метастазы в легких, печени и других органах: в раннем послеоперационном периоде до проведения химиотерапии – у 5, после химиотерапии – у 9, в позднем послеоперационном периоде до проведения химиотерапии – у 9, после химиотерапии с рецидивом заболевания – у 6 больных. Группу контроля составили 25 больных с гормонально-неактивной аденомой коры надпочечников (медиана возраста – 52 (47–61) года) без злокачественного потенциала по данным гистологического исследования.

СПМ исследовали методом ГХМС на газовом хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP2020. Определено более 70 стероидов. Процедура пробоподготовки состояла из 3 этапов: проведение гидролиза конъюгатов стероидов с помощью фермента сульфатазы, полученной от *Helix pomatia*, жидкостная экстракция аналитов и их последующая дериватизация. Метоксиамины гидрохлорид и 1-(триметилсилил)имидазол использовали в качестве дериватизирующих агентов [13].

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программного пакета STATISTICA for Windows (версия 10). Основные количественные характеристики исследованных показателей больных представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>). Для сравнения результатов применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. Статистически

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23, Российская Федерация



значимым считали критерий  $p < 0,017$  с учетом поправки Бонферрони. Чувствительность и специфичность рассчитаны по программе MedCalc с использованием метода ROC-кривых (англ. receiver operating characteristic), в том числе площади под ROC-кривыми (англ. area under curve, AUC).

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России (протокол № 7 от 07.10.2020). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

## Результаты

В результате анализа СПМ методом ГХМС у больных АКР до операции определены 15 стероидов, важных для диагностики заболевания: THS, андрогены (этиохоланолон (Et), дегидроэпиандростерон (DHEA), 16-ОН-DHEA-3 $\alpha$ , 16-ОН-DHEA-3 $\beta$ , андростендиол-17 $\beta$  (dA2-17 $\beta$ ), 16-охо-dA2, андростентриол (dA3)), прогестагены и их метаболиты (17-ОН-прегнанолон (17-ОНП), P2, P3, 17-ОН-прегненолон (17-ОН-dP), dP2, dP3, 3 $\alpha$ ,16,20-dP3). Повышение экскреции с мочой каждого показателя в сравнении с данными пациентов с гормонально-неактивной аденомой в сочетании с определением неклассических 5-ене-прегненов (16-ОН-dP, 21-ОН-dP, 21-ОН-dP2, 11-ОН-dP3, 3 $\beta$ ,16,20-dP3, 3 $\beta$ ,17,20-dP3) подтверждает наличие злокачественного процесса (табл. 1). У больных АКР экскреция с мочой основного неклассического 5-ене-прегнена, 3 $\beta$ ,16,20-dP3, не определяемая у пациентов с аденомой, была более 500 мкг/сут, соотношение 3 $\alpha$ ,16,20-dP3/3 $\beta$ ,16,20-dP3 составило 1,8 (1,5–2,5) (см. табл. 1).

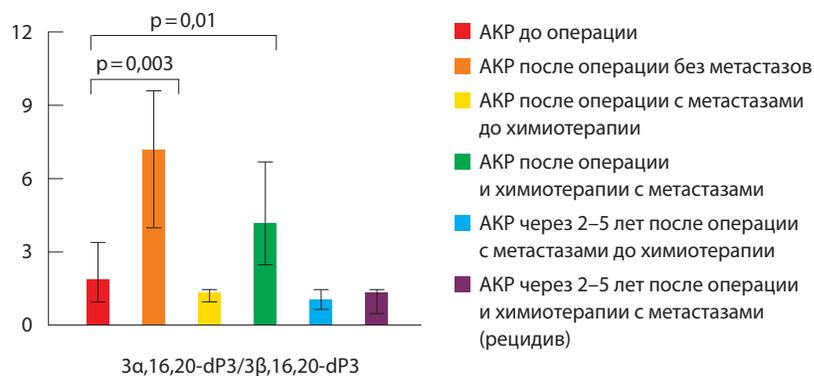
У больных АКР без метастазов до 1 года после операции выявлено повышение в сравнении с показателями группы контроля экскреции с мочой THS, метаболитов DHEA (16-ОН-DHEA-3 $\alpha$ , 16-ОН-DHEA-3 $\beta$ ), прогестагенов (17-ОНП, 3 $\alpha$ ,16,20-dP3). Однако экскреция андрогенов (Et, DHEA, 16-ОН-DHEA-3 $\alpha$ , dA2-17 $\beta$ , dA3), 17-ОНП, P2, P3 и 5-ене-прегненов (17-ОН-dP, dP2, 3 $\alpha$ ,16,20-dP3, 3 $\beta$ ,16,20-dP3, dP3) была снижена в сравнении с показателями больных АКР до операции (см. табл. 1). Экскреция с мочой THS была уменьшена более чем на 90% (менее 300 мкг/сут) в сравнении с показателями больных АКР до операции. Чувствительность снижения экскреции с мочой 3 $\beta$ ,16,20-dP3 с критерием менее 194 мкг/сут составила 100%, специфичность – 96%, AUC=0,99. Соотношение 3 $\alpha$ ,16,20-dP3/3 $\beta$ ,16,20-dP3 было уве-

личено до 7,2 (4,0–9,6) (рисунок). Чувствительность увеличения данного соотношения с критерием более 3,4 составила 85,7%, специфичность – 92%, AUC=0,87. Данные критерии могут использоваться для подтверждения отсутствия метастазов у больных после операции с высокой чувствительностью и специфичностью.

У больных АКР с метастазами до 1 года после операции, до проведения химиотерапии, получено повышение экскреции с мочой P3, 5-ене-прегненов (3 $\alpha$ ,16,20-dP3, dP3) и THS в сравнении с группой контроля. Экскреция с мочой андрогенов (Et, DHEA, 16-ОН-DHEA-3 $\alpha$ , dA2-17 $\beta$ , 16-охо-dA2, dA3) и 17-ОНП была снижена в сравнении с исходными показателями у этих больных (см. табл. 1). Экскреция с мочой THS, P2, P3 и 5-ене-прегненов, соотношение 3 $\alpha$ ,16,20-dP3/3 $\beta$ ,16,20-dP3 – 1,4 (1,0–1,5),  $p = 0,94$ , не отличались от показателей пациентов с АКР до операции (см. табл. 1, рисунок).

У больных АКР с метастазами через 2–5 лет после операции до проведения химиотерапии получено увеличение в сравнении с группой контроля экскреции с мочой THS, андрогенов (Et, DHEA и его метаболитов (16-ОН-DHEA-3 $\alpha$ , 16-ОН-DHEA-3 $\beta$ , dA2-17 $\beta$ , 16-охо-dA2 и dA3)), прогестагенов (17-ОНП, P2, P3) и 5-ене-прегненов (17-ОН-dP, dP2, 3 $\alpha$ ,16,20-dP3, 3 $\alpha$ ,17,20-dP3). Экскреция данных стероидов не отличалась от исходных показателей пациентов с АКР ( $p > 0,05$ ). Экскреция с мочой 3 $\beta$ ,16,20-dP3 и соотношение 3 $\alpha$ ,16,20-dP3/3 $\beta$ ,16,20-dP3 – 1,1 (0,7–1,5),  $p = 0,21$ , также не отличались от показателей данных больных до операции (см. табл. 1, рисунок).

В группе больных АКР с метастазами до 1 года после операции и химиотерапии экскреция с мочой THS, андрогенов (Et, DHEA и его метаболитов), а также их предшественников



Соотношение 3 $\alpha$ ,16,20-прегнентриола/3 $\beta$ ,16,20-прегнентриола (3 $\alpha$ ,16,20-dP3/3 $\beta$ ,16,20-dP3) у больных аденокарциномой надпочечника (АКР) в динамике послеоперационного лечения; p – статистическая значимость различий с показателями больных АКР до операции

**Таблица 1.** Экскреция с мочой основных биомаркеров аденокортикального рака в дооперационном и послеоперационном периодах у пациентов без метастазов и с метастазами до проведения химиотерапии

Стероид, мкг/сут	Группа обследуемых				
	группа контроля (n=25)	пациенты с АКР до операции (n=26)	пациенты с АКР после операции до 1 года, без метастазов (n=10)	пациенты с АКР после операции до 1 года, с метастазами до химиотерапии (n=5)	пациенты с АКР через 2–5 лет после операции, с метастазами до химиотерапии (n=9)
Этиохоланолон (Et)	588 (360–720)	2203 (1550–6445) p < 0,0001	448* (289–753) p = 0,98	768* (341–1258) p = 0,91	2675 (1429–5575) p = 0,0001
Андростендиол-17β (dA2-17β)	87 (45–117)	1513 (758–2419) p < 0,0001	100** (40–139) p = 0,86	132* (109–200) p = 0,085	1125 (673–1890) p < 0,0001
Дегидроэпиандростерон (DHEA)	57 (47–160)	6417 (1500–9820) p < 0,0001	226** (92–350) p = 0,17	68** (11–213) p = 0,62	8473 (2257–11894) p < 0,0001
16α-ОН-DHEA-3α	56 (23–86)	1358 (396–7542) p < 0,0001	250† (208–392) p = 0,001	56** (31–88) p = 93	310 (118–3812) p = 0,003
16α-ОН-DHEA-3β	142 (36–276)	1398 (718–3000) p < 0,0001	486 (310–1003) p = 0,014	340 (117–1286) p = 0,03	3799 (881–6500) p < 0,0001
16-охо-андростендиол (16-охо-dA2)	22 (15–28)	1227 (239–2022) p = 0,002	381 (99–642) p = 0,03	75* (52–98) p = 0,33	221 (185–239) p = 0,014
Андростенриол (dA3)	142 (96–279)	2000 (874–5226) p < 0,0001	362** (180–870) p = 0,04	409** (380–488) p = 0,03	2220 (346–5800) p = 0,006
17-ОН-прегнанолон (17-ОНP)	197 (104–267)	1363 (619–1834) p < 0,0001	418** (258–608) p = 0,016	532** (235–1216) p = 0,05	1244 (497–1520) p < 0,0001
Прегнандиол (P2)	443 (270–806)	3517 (1982–7281) p < 0,0001	419** (230–1286) p = 0,91	1095 (871–4825) p = 0,035	1996 (904–6936) p = 0,001
Прегнантриол (P3)	635 (553–812)	4035 (1259–5861) p < 0,0001	864** (394–1152) p = 0,49	1569 (1486–1923) p = 0,004	3631 (2130–9252) p < 0,0001
17-гидроксипрегненолон (17-ОН-dP)	11 (10–27)	585 (352–3344) p = 0,002	54† (21–87) p = 0,22	311 (125–2715) p = 0,03	1254 (190–5152) p = 0,01
Прегнендиол (dP2)	516 (236–761)	3741 (2143–6796) p < 0,0001	533† (228–731) p = 0,90	643 (488–8251) p = 0,32	3400 (1695–6818) p < 0,0001
3α,16,20-прегненнтриол (3α,16,20-dP3)	135 (76–210)	1299 (600–5552) p < 0,0001	254** (212–480) p = 0,005	475 (274–3764) p = 0,007	1522 (446–2652) p = 0,0009
3β,16,20-dP3	Не определен	946 (500–2140)	50† (38–55)	244 (232–1234)	1218 (300–2816)
3α,17,20-прегненнтриол (dP3)	167 (131–276)	4423 (1788–13621) p < 0,0001	232† (179–938) p = 0,21	1056 (794–2143) p = 0,002	5491 (3973–20046) p < 0,0001
Тетрагидро-11-дезоксикортизол (THS)	78 (35–111)	1326 (863–3999) p < 0,0001	242† (91–299) p = 0,010	3048 (2278–7290) p < 0,0001	1463 (1060–2370) p < 0,0001

p – статистическая значимость различий показателей больных АКР в сравнении с показателями группы контроля, АКР – аденокортикальный рак

Данные представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>)

\* p &lt; 0,017, \*\* p &lt; 0,01, † p &lt; 0,0001 – статистическая значимость различий показателей больных АКР после операции в сравнении с показателями больных АКР до операции

и метаболитов (17-ОНP, P2, P3, 17-ОН-dP, dP2, 3α,16,20-dP3, 3β,16,20-dP3, 3α,17,20-dP3) была снижена в сравнении с показателями этих больных до операции и не отличалась от группы контроля (табл. 2). Чувствительность и специфичность снижения экскреции с мочой 3β,16,20-dP3

с критерием меньше 100 мкг/сут составила 100%, AUC = 1,0, чувствительность увеличения соотношения 3α,16,20-dP3/3β,16,20-dP3 до 4,2 (2,5–6,7) с критерием более 2,7 составила 75%, специфичность – 88%, AUC = 0,81 в сравнении с исходными показателями больных АКР (см. рисунок).



**Таблица 2.** Экскреция с мочой основных биомаркеров аденокарциномы простаты у пациентов с метастазами после проведения химиотерапии в раннем и позднем послеоперационных периодах

Стероид, мкг/сут	Группа обследуемых			
	группа контроля (n = 25)	пациенты с АКР до операции (n = 26)	пациенты с АКР до 1 года после операции и химиотерапии, с метастазами (n = 9)	пациенты с АКР через 2–5 лет после операции и химиотерапии, с метастазами, с рецидивом заболевания (n = 6)
Этиохоланолон (Et)	588 (360–720)	2203 (1550–6445) p < 0,0001	267 (91–584)** p = 0,54	566 (275–1444)** p = 0,93
Андростендиол-17β (dA2-17β)	87 (45–117)	1513 (758–2419) p < 0,0001	69 (31–282)** p = 0,75	132 (114–242)** p = 0,05
Дегидроэпиандростерон (DHEA)	57 (47–160)	6417 (1500–9820) p < 0,0001	45 (23–188) <sup>†</sup> p = 0,43	1573 (364–1620) p = 0,009
16α-ОН-DHEA-3α	56 (23–86)	1358 (396–7542) p < 0,0001	55 (40–58) <sup>†</sup> p = 0,94	564 (235–564) p = 0,003
16α-ОН-DHEA-3β	142 (36–276)	1398 (718–3000) p < 0,0001	362 (231–495) <sup>†</sup> p = 0,08	1557 (117–2400) p = 0,045
16-охо-андростендиол (16-охо-dA2)	22 (15–28)	1227 (239–2022) p = 0,002	38 (11–92) <sup>†</sup> p = 0,64	214 (124–279) p = 0,016
Андростентриол (dA3)	142 (96–279)	2000 (874–5226) p < 0,0001	139 (76–401)** p = 0,85	978 (190–1659) p = 0,045
17-гидроксипрегненолон (17-ОНP)	197 (104–267)	1363 (619–1834) p < 0,0001	150 (46–210)** p = 0,37	151 (87–154) <sup>†</sup> p = 0,79
Прегнандиол (P2)	443 (270–806)	3517 (1982–7281) p < 0,0001	175 (73–233) <sup>†</sup> p = 0,017	523 (172–1560)** p = 0,97
Прегнантриол (P3)	635 (553–812)	4035 (1259–5861) p < 0,0001	181 (158–650)** p = 0,07	1051 (398–1800) <sup>†</sup> p = 0,53
Прегнендиол (dP2)	516 (236–761)	3741 (2143–6796) p < 0,0001	280 (140–857) <sup>†</sup> p = 0,65	1280 (628–1441)** p = 0,05
17-гидроксипрегненолон (17-ОН-dP)	11 (10–27)	585 (352–3344) p = 0,002	12 (10–75)** p = 0,45	197 (70–268) <sup>†</sup> p = 0,02
3α,16,20-прегнентриол (3α,16,20-dP3)	135 (76–210)	1299 (600–5552) p < 0,0001	118 (87–283) <sup>†</sup> p = 0,76	321 (180–732) <sup>†</sup> p = 0,014
3β,16,20-dP3	Не определен	946 (500–2140)	34 (18–84) <sup>†</sup>	354 (243–378) <sup>†</sup>
3α,17,20-прегнентриол (dP3)	167 (131–276)	4423 (1788–13621) p < 0,0001	383 (174–800) <sup>†</sup> p = 0,039	1202 (600–2426)** p = 0,0002
Тетрагидро-11-дезоксикортизол (THS)	78 (35–111)	1326 (863–3999) p < 0,0001	156 (121–288) <sup>†</sup> p = 0,035	1120 (1010–1200) p = 0,0002

p – статистическая значимость различий показателей больных АКР в сравнении с показателями группы контроля, АКР – аденокарциномы простаты

Данные представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>)

<sup>†</sup> p < 0,017, <sup>\*\*</sup> p < 0,01, <sup>†</sup> p < 0,0001 – статистическая значимость различий показателей больных АКР после операции в сравнении с показателями больных АКР до операции

Полученные критерии могут быть использованы для подтверждения эффективности лечения.

У больных АКР с метастазами через 2–5 лет после операции и химиотерапии с рецидивом заболевания получено повышение экскреции с мочой THS, DHEA и его метаболитов (16-ОН-DHEA-3α,

16-охо-dA2), 5-ene-прегненов (3α,16,20-dP3, 3α,17,20-dP3) в сравнении с группой контроля (см. табл. 2). Выявлено снижение экскреции с мочой метаболитов андрогенов (Et, dA2-17β), прогестагенов (17-ОНP, P2, P3), 5-ene-прегненов (17-ОН-dP, dP2, dP3, 3α,16,20-dP3, 3β,16,20-dP3)



в сравнении с показателями больных АКР до операции (см. табл. 2). Отметим, что экскреция с мочой основных биомаркеров АКР – THS ( $p=0,47$ ), DHEA ( $p=0,04$ ) и его метаболитов (dA3,  $p=0,06$ ; 16-*охо*-dA2,  $p=0,11$ ; 16-ОН-DHEA-3 $\alpha$ ,  $p=0,13$ ; 16-ОН-DHEA-3 $\beta$ ,  $p=0,35$ ), а также соотношение 3 $\alpha$ ,16,20-dP3/3 $\beta$ ,16,20-dP3, равное 1,4 (0,5–1,5;  $p=0,75$ ), не отличались от исходных показателей данных больных (см. табл. 2, рисунок).

## Обсуждение

В последние годы большую значимость приобретают исследования СПМ методом ГХМС, позволяющие провести дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных образований надпочечников [6–8]. Выявлению признаков метастазов и рецидива аденокарциномы посвящены единичные работы, авторы которых сделали вывод о важности применения данного метода обследования в дополнение к существующим протоколам наблюдения пациентов с АКР в послеоперационном периоде [11].

В отличие от исследования [11], в представленной нами работе только у 25% обследованных не было выявлено рецидива заболевания, группы исследования были сформированы в зависимости от лечения, оценивали экскреция 16 основных биомаркеров АКР. В результате проведенного исследования методом ГХМС определены биомаркеры, связанные с развитием метастазов у больных АКР после операции, рецидива заболевания у больных после хирургического лечения и химиотерапии. Выявлено 16 основных биомаркеров и дополнительных обнаружены неклассические 5-*ене*-прегнены, которые не определяются у пациентов с доброкачественными образованиями. Показано, что ключевую роль в мониторинге лечения АКР играет определение экскреции с мочой THS, DHEA и его метаболитов, Et, 5-*ене*-прегненов, среди которых особое значение имеет уровень экскреции 3 $\beta$ ,16,20-dP3 и соотношения 3 $\alpha$ ,16,20-dP3/3 $\beta$ ,16,20-dP3. Определение данных показателей позволяет на ранних этапах выявить признаки метастазов и диагностировать рецидив заболевания. С высокой чувствительностью и специфичностью получено снижение в сравнении с исходными значениями экскреции с мочой THS и 3 $\beta$ ,16,20-dP3, увеличение соотношения 3 $\alpha$ ,16,20-dP3/3 $\beta$ ,16,20-dP3 у больных АКР после операции без метастазов, что можно использовать в качестве критериев, подтверждающих отсутствие прогрессирования заболевания. У больных АКР с рецидивом заболевания через

2–5 лет экскреция с мочой основных биомаркеров злокачественного процесса не отличалась от показателей у пациентов до операции.

Полученные данные свидетельствуют о важности изучения СПМ больных АКР для выявления признаков рецидива заболевания и образования метастазов. В настоящее время работа в данном направлении продолжается. Однако полученные результаты уже сейчас дают основание полагать, что исследование СПМ больных АКР в сочетании с данными визуализирующих методов позволит проводить мониторинг состояния пациентов на всех этапах заболевания.

## Выводы

1. Увеличение экскреции с мочой андрогенов (этиохоланолон, дегидроэпиандростерон и его метаболитов), прегнандиола, прегнантриола, 5-*ене*-прегненов и тетрагидро-11-дезоксикортизола в сочетании с определением неклассических 5-*ене*-прегненов по данным газовой хромато-масс-спектрометрии свидетельствует о наличии АКР.
2. Основными хроматографическими признаками развития метастазов у больных АКР в послеоперационном периоде служат сохранение увеличения экскреции с мочой THS и 5-*ене*-прегненов в сравнении с показателями пациентов с гормонально-неактивными аденомами и отсутствие отличий данных показателей и соотношения 3 $\alpha$ ,16,20-dP3/3 $\beta$ ,16,20-dP3 от значений у больных АКР до операции.
3. По данным газовой хромато-масс-спектрометрии, снижение экскреции с мочой THS менее 300 мкг/сут, 3 $\beta$ ,16,20-dP3 менее 194 мкг/сут, увеличение соотношения 3 $\alpha$ ,16,20-dP3/3 $\beta$ ,16,20-dP3 более 3,4 в сравнении с показателями больных АКР до операции служат биомаркерами отсутствия метастазов после оперативного лечения по поводу АКР.
4. Об эффективности химиотерапии у больных АКР свидетельствуют снижение экскреции с мочой 3 $\beta$ ,16,20-dP3 и увеличение соотношения 3 $\alpha$ ,16,20-dP3/3 $\beta$ ,16,20-dP3 в сравнении с показателями до операции.
5. Признаками рецидива заболевания у больных АКР после проведения химиотерапии служат повышение экскреции с мочой THS, DHEA и его метаболитов (16-ОН-DHEA-3 $\alpha$ , 16-*охо*-dA2), 5-*ене*-прегненов в сравнении с группой контроля и отсутствие отличий основных биомаркеров АКР (DHEA, THS) и соотношения 3 $\alpha$ ,16,20-dP3/3 $\beta$ ,16,20-dP3 от показателей до операции. ©



## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа выполнена в рамках госзадания 2019–2021 гг. «Исследование метаболомики стероидов методами жидкостной и газовой хромато-масс-спектрометрии у больных с различными нарушениями адrenaльного стероидогенеза и формирование кластеров заболеваний надпочечников на основе анализа многомерных данных».

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

Л.И. Великанова – статистический анализ, оформление таблиц, анализ полученных результатов, написание текста; Н.В. Ворохобина – анализ полученных результатов, написание и редактирование текста; З.Р. Шафигуллина – ведение больных с новообразованиями надпочечников до операции и в послеоперационном периоде; В.Ю. Бохян – проведение операций больным adrenokortikalnym rakom, сбор клинического материала, ведение больных до операции и после операции в динамике лечения; И.С. Стилиди – редактирование текста; В.В. Калугина – ведение

больных, поиск и анализ литературы, написание текста; Е.В. Малеваная – проведение исследований методом газовой хромато-масс-спектрометрии, анализ масс-спектров; Е.Г. Стрельникова – проведение исследований методом газовой хромато-масс-спектрометрии; Н.Е. Кушлинский – анализ полученных результатов, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Литература / References

1. Мельниченко ГА, Стилиди ИС, Алексеев БЯ, Горбунова ВА, Бельцевич ДГ, Райхман АО, Кузнецов НС, Жуков НВ, Бохян ВЮ. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению adrenokortikalnogo рака. Проблемы Эндокринологии. 2014;60(2): 51–67. doi: 10.14341/probl201460251-67. [Melnichenko GA, Stilidi IS, Alekseev BYa, Gorbunova VA, Beltsevich DG, Raikhman AO, Kuznetsov NS, Zhukov NV, Bokhyan VYu. [Federal clinical practice guidelines on the diagnostics and treatment of adrenocortical cancer]. Problems of Endocrinology. 2014;60(2):51–67. Russian. doi: 10.14341/probl201460251-67.]
2. Pommier RF, Brennan MF. An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. Surgery. 1992;112(6):963–970; discussion 970–971.
3. Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, Nissan A, Marshall D, Dudas M, Cordon-Cardo C, Jaques DP, Brennan MF. Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterization. J Clin Oncol. 2002;20(4):941–950. doi: 10.1200/JCO.2002.20.4.941.
4. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berutti A, de Krijger R, Haak HR, Mihai R, Assie G, Terzolo M. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2018;179(4):G1–G46. doi: 10.1530/EJE-18-0608.
5. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? Eur J Endocrinol. 2009;161(4):513–527. doi: 10.1530/EJE-09-0234.
6. Arlt W, Biehl M, Taylor AE, Hahner S, Libé R, Hughes BA, Schneider P, Smith DJ, Stiekema H,

# Study of urine steroid profiles by gas chromatography-mass spectrometry in patients with adrenocortical cancer in the course of treatment

L.I. Velikanova<sup>1</sup> • N.V. Vorokhobina<sup>1</sup> • Z.R. Shafigullina<sup>1</sup> • V.Yu. Bokhian<sup>2</sup> • I.S. Stilidi<sup>2</sup> • V.V. Kalugina<sup>1</sup> • E.V. Malevanaya<sup>1</sup> • E.G. Strelnikova<sup>1</sup> • N.E. Kushlinskii<sup>2</sup>

**Background:** Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare and aggressive disease. There are only few studies evaluating the diagnostic value of gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) for detection of ACC recurrence after surgery. It is necessary to conduct an in-depth study to search for the most informative markers of the disease relapse.

**Aim:** To study urine steroid metabolism by GC-MS during treatment to identify early signs of metastatic disease and relapse.

**Materials and methods:** Thirty nine (39) ACC patients were examined before and after surgery, in the early postoperative period (< 1 year) and late postoperative period (at 2 to 5 years). Ten (10) patients were disease-free at less than 1 year after surgery. Twenty nine (29) patients had metastases in lungs and other organs: 14, within 1 year

after surgery, and 15, at 2 to 5 years. The control group included 25 patients with nonfunctioning adrenocortical adenomas (NAA) without malignant characteristics at histological examination. Urine steroid profiles were assessed with a gas chromatograph-mass spectrometer Shimadzu GCMS-QP2020.

**Results:** As assessed by GC-MS, 16 major ACC biomarkers were found before surgery, including etiocholanolone, dehydroepiandrosterone (DHEA) and its metabolites, pregnanediol, pregnanetriol, 5-ene-pregnanes, and tetrahydro-11-deoxycortisol (THS). Their urine excretion was increased compared to that in the patients with NAA ( $p < 0.002$ ). A non-classic 5-ene-pregnane, 3 $\beta$ ,16,20-pregnenetriol (3 $\beta$ ,16,20-dP3), was identified, with its urine excretion of > 500 mcg/day that was typical for ACC patients. After surgery,

decreased urinary excretion of THS ( $p < 0.0001$ ) and 3 $\beta$ ,16,20-dP3 ( $p < 0.0001$ ), increased 3 $\alpha$ ,16,20-dP3/3 $\beta$ ,16,20-dP3 ratio ( $p = 0.003$ ), compared to those before surgery, were indicative of the absence of any metastases. No difference of urine THS excretion and 3 $\alpha$ ,16,20-dP3/3 $\beta$ ,16,20-dP3 ratio from the corresponding values before surgery ( $p > 0.05$ ) is a sign of metastatic diseases in the ACC patients at less than 1 year after the surgery, of the disease relapse at 2 to 5 years, and of the disease relapse after chemotherapy. In addition, in the ACC patients with metastatic disease within 1 year after surgery, increased progesterone urine excretion was found. Urine excretion of DHEA and its metabolites in the patients with the disease relapse after chemotherapy was not different from those in the ACC patients before surgery ( $p > 0.05$ ).



Krone N, Porfiri E, Opocher G, Bertherat J, Mantero F, Allolio B, Terzolo M, Nightingale P, Shackleton CH, Bertagna X, Fassnacht M, Stewart PM. Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3775–3784. doi: 10.1210/jc.2011-1565.

7. Kerkhofs TM, Kerstens MN, Kema IP, Willemis TP, Haak HR. Diagnostic Value of Urinary Steroid Profiling in the Evaluation of Adrenal Tumors. *Horm Cancer.* 2015;6(4):168–175. doi: 10.1007/s12672-015-0224-3.

8. Velikanova LI, Shafigullina ZR, Lisitsin AA, Vorokhobina NV, Grigoryan K, Kukhianidze EA, Strelnikova EG, Krivokhizhina NS, Krasnov LM, Fedorov EA, Sablin IV, Moskvina AL, Bessonova EA. Different Types of Urinary Steroid Profiling Obtained by High-Performance Liquid Chromatography and Gas Chromatography-Mass Spectrometry in Patients with Adrenocortical Carcinoma. *Horm Cancer.* 2016;7(5–6):327–335. doi: 10.1007/s12672-016-0267-0.

9. Gröndal S, Eriksson B, Hagenäs L, Werner S, Curstedt T. Steroid profile in urine: a useful tool in the diagnosis and follow up of adrenocortical carcinoma. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1990;122(5):656–663. doi: 10.1530/acta.0.1220656.

10. Wängberg B, Khorram-Manesh A, Jansson S, Nilsson B, Nilsson O, Jakobsson CE, Lindstedt S, Odén A, Ahlman H. The long-term survival in adrenocortical carcinoma with active surgical management and use of monitored mitotane. *Endocr Relat Cancer.* 2010;17(1):265–272. doi: 10.1677/ERC-09-0190.

11. Chortis V, Bancos I, Nijman T, Gilligan LC, Taylor AE, Ronchi CL, O'Reilly MW, Schreiner J, Asia M, Riester A, Perotti P, Libé R, Quinkler M, Canu L, Paiva I, Bugalho MJ, Kastelan D, Denndy MC, Sherlock M, Ambroziak U, Vassiliadi D, Bertherat J, Beuschlein F, Fassnacht M, Deeks JJ, Biehl M, Arlt W. Urine Steroid Metabolomics as a Novel Tool for Detection of Recurrent Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):e307–e318. doi: 10.1210/clinem/dgz141.

12. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL Jr. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1989;13(3):202–206. doi: 10.1097/0000478-198903000-00004.

13. Velikanova LI, Strelnikova EG, Obedkova EV, Krivokhizhina NS, Shafigullina Z, Grigoryan K, Povarov VG, Moskvina AL. Generation of urinary steroid profiles in patients with adrenal incidentaloma using gas chromatography-mass spectrometry. *J Anal Chem.* 2016;71(7):748–754. doi: 10.1134/S1061934816070169.

**Ludmila I. Velikanova** – Doctor of Biol. Sci., Professor, Head of Scientific Laboratory of Chromatography<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9352-4035>  
 ✉ 41 Kirochnaya ul., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation. Tel.: +7 (921) 379 32 95. E-mail: [velikanova46@gmail.com](mailto:velikanova46@gmail.com)

**Natalia V. Vorokhobina** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Endocrinology named after academician V.G. Baranov<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>

**Zulfiya R. Shafigullina** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Endocrinology named after academician V.G. Baranov<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8292-8504>

**Vagan Yu. Bokhian** – MD, PhD, Head of Surgical Department No. 5 (Endocrine Oncology)<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9066-5190>

**Ivan S. Stilidi** – MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

**Valentina V. Kalugina** – Postgraduate Student, Chair of Endocrinology named after academician V.G. Baranov<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2812-6911>

**Ekaterina V. Malevanaya** – PhD (in Chem.), Senior Research Fellow, Scientific Laboratory of Chromatography<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0880-0814>

**Elena G. Strelnikova** – PhD (in Chem.), Senior Research Fellow, Scientific Laboratory of Chromatography<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1208-8092>

**Nikolay E. Kushlinskii** – MD, PhD, Professor, Member of Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory of Clinical Biochemistry<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

**Conclusion:** Determination of urine excretion of THS, DHEA and its metabolites, etiocholanolone, 5-ene-pregnenes, 3 $\beta$ ,16,20-dP3, and 3 $\alpha$ ,16,20-dP3/3 $\beta$ ,16,20-dP3 ratio by GC-MS is of utmost importance in the monitoring of treatment for ACC and early diagnosis of the disease progression.

**Key words:** adrenocortical carcinoma, postoperative period, metastases, gas chromatography-mass spectrometry, urine steroid metabolomics

**For citation:** Velikanova LI, Vorokhobina NV, Shafigullina ZR, Bokhian VYu, Stilidi IS, Kalugina VV, Malevanaya EV, Strelnikova EG, Kushlinskii NE. Study of urine steroid profiles by gas chromatography-mass spectrometry in patients with adrenocortical cancer in the course of treatment. *Almanac of Clinical Medicine.* 2021;49(4):277–284. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-041.

Received 8 July 2021; revised 19 September 2021; accepted 21 September 2021; published online 1 October 2021

#### Funding

The study was conducted as a part of the 2019–2021 State Project “Evaluation of steroid metabolomics by liquid and gas chromatography-mass spectrometry in patients with various abnormalities of adrenal steroidogenesis and differentiation of adrenal disease clusters based on the analysis of multidimensional data”.

#### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

#### Authors' contributions

L.I. Velikanova, statistical analysis, preparation of the tables, analysis of the results, text writing; N.V. Vorokhobina, analysis of the results, text writing and editing; Z.R. Shafigullina, pre- and postsurgical management of the patients with adrenal tumors; V.Yu. Bokhian, surgical procedures in the patients with adrenocortical carcinoma, clinical data collection, pre- and postsurgical patient management; I.S. Stilidi, text editing; V.V. Kalugina, patient management, literature search and analysis, text writing; E.V. Malevanaya, gas chromatography-mass spectrometry studies, analysis of the mass spectra; E.G. Strelnikova, gas chromatography-mass spectrometry studies; N.E. Kushlinskii, analysis of the results, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41 Kirochnaya ul., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

<sup>2</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation



Обзор

# Постпрандиальные гипогликемии после оперативных вмешательств на верхних отделах желудочно-кишечного тракта: распространенность и патогенез (часть 1)

Юкина М.Ю.<sup>1</sup> • Чернова М.О.<sup>1</sup> • Трошина Е.А.<sup>1</sup> • Евдошенко В.В.<sup>2,3</sup> • Платонова Н.М.<sup>1</sup>

**Юкина Марина Юрьевна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отдела терапевтической эндокринологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>

✉ 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, 11, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 668 20 73.  
E-mail: endo-yukina@yandex.ru

**Чернова Мария Олеговна** – ординатор по специальности «Эндокринология»<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-4588>

**Трошина Екатерина Анатольевна** – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института клинической эндокринологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

**Евдошенко Владимир Викторович** – д-р мед. наук, руководитель Клинического центра хирургии лишнего веса и метаболических нарушений<sup>2</sup>; профессор кафедры экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-4868>

**Платонова Надежда Михайловна** – д-р мед. наук, заведующая отделом терапевтической эндокринологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>

В настоящее время ожирение представляет собой одну из главных проблем здравоохранения во всем мире. Оперативное вмешательство – наиболее перспективный метод лечения морбидного ожирения. Различают два варианта бариатрических операций: направленные на уменьшение объема потребления пищи и ограничивающие всасывание питательных веществ. На фоне неоспоримых преимуществ бариатрической хирургии в снижении веса следует помнить о потенциальном риске тяжелых осложнений, таких как развитие гипогликемического синдрома через 2–3 часа после приема легкоусвояемых углеводов с адренергическими и нейрогликопеническими симптомами. По данным источников, распространенность постбариатрических постпрандиальных гиперинсулинемических гипогликемий (ПГГ) варьирует от 10 до 75%. ПГГ у постбариатрических пациентов следует дифференцировать с синдромом неинсулиномной панкреатогенной гипогликемии и с инсулиномой, однако отметим, что случаи этих заболеваний описаны и у пациентов после бариатрических операций.

Механизмы развития ПГГ в исходе шунтирующих бариатрических операций на данный момент не ясны. Согласно последним исследованиям, ведущую роль в неадекватной избыточной выработке инсулина поджелудочной железой играет гиперсекреция инкретинов

в ответ на ускоренное поступление углеводов в тонкую кишку. Существуют также предположения о более медленной нормализации выработки инсулина на фоне более быстрого снижения массы тела и регрессии инсулинорезистентности, роли дисфункции альфа-клеток, нарушении отрицательной связи между инсулином и грелином, компенсаторной гиперплазии и гипертрофии оставшихся энтероцитов (в том числе L-клеток), изменении характера кишечной микрофлоры, уровня и состава желчных кислот. Кроме того, предполагается ряд других механизмов, но они пока недостаточно хорошо изучены.

**Ключевые слова:** бариатрические операции, гастрощунтирование, постпрандиальные гипогликемии, демпинг-синдром, инсулин

**Для цитирования:** Юкина МЮ, Чернова МО, Трошина ЕА, Евдошенко ВВ, Платонова НМ. Постпрандиальные гипогликемии после оперативных вмешательств на верхних отделах желудочно-кишечного тракта: распространенность и патогенез (часть 1). Альманах клинической медицины. 2021;49(4):285–296. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-029.

Поступила 29.04.2021; доработана 16.05.2021; принята к публикации 17.05.2021; опубликована онлайн 08.06.2021

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

<sup>2</sup> АО «Институт пластической хирургии и косметологии»; 105066, г. Москва, ул. Ольховская, 27, Российская Федерация

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

**В** клинической практике врача недиабетические гипогликемии обычно ассоциируются с инсулинпродуцирующей опухолью поджелудочной железы. Однако генез гипогликемических состояний крайне разнообразен. В нашей работе мы рассматриваем гипогликемии как следствие оперативных вмешательств на верхних отделах желудочно-кишечного тракта, в первую очередь бариатрических при лечении ожирения. Учитывая отсутствие значимого влияния консервативных методов лечения на его течение, все большую актуальность приобретает бариатрическая хирургия, которая наряду с неоспоримыми преимуществами имеет ряд недостатков. Один из них – развитие так называемых постпрандиальных гиперинсулинемических гипогликемий (ПГГ).

В первой части обзора оценена распространенность ПГГ в зависимости от вариантов бариатрических операций и применяемых диагностических подходов. Освещены основные клинические проявления и вопросы дифференциально-диагностического поиска. Рассмотрены ключевые механизмы, а также ряд теорий патогенеза, требующих дальнейшего изучения.

### **Бариатрические операции как метод лечения морбидного ожирения**

В настоящее время ожирение представляет собой одну из главных проблем здравоохранения во всем мире. Распространенность ожирения, в том числе морбидного, неуклонно растет. Более 30% населения имеют избыточную массу тела или ожирение [1]. По современным оценкам, при сохранении имеющихся тенденций к 2030 г. 60% мировой популяции, то есть 3,3 млрд человек, будут страдать избыточным весом (2,2 млрд) или ожирением (1,1 млрд) [2]. С ожирением часто ассоциируются такие заболевания, как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, дислипидемия, острое нарушение мозгового кровообращения, синдром ночного апноэ, а также некоторые формы рака (эндометрия, молочной железы, толстой кишки) [3]. Еще в 1988 г. установлено, что ожирение, особенно морбидное, связано с прогрессивным ростом заболеваемости и смертности [4] и, соответственно, влечет за собой снижение ожидаемой продолжительности жизни [5].

В ходе долгосрочных исследований доказано отсутствие значимого влияния изменения образа жизни и консервативных методов лечения ожирения на основные показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [6–8], тогда как хирургическое вмешательство однозначно доказало

свою эффективность [9–11]. Сегодня хирургический метод признается наиболее перспективным способом лечения морбидного ожирения [12, 13]. Проведенное в Швеции нерандомизированное исследование SOS (Swedish Obese Subjects), наблюдавшее пациентов в течение 15 лет после бариатрических вмешательств, показало выраженное и стойкое снижение массы тела, а также положительный эффект на течение ассоциированных с ожирением заболеваний, в том числе снижение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых событий на 30 и 50% соответственно (при этом абсолютное снижение риска общей смертности было статистически незначимо – 1,26%; 95% доверительный интервал -0,17 – 2,69) [14–16]. В последние десятилетия число проводимых бариатрических вмешательств неуклонно растет [17–19].

Различают два варианта бариатрических операций: 1) гастроограничительные, или рестриктивные, направленные на уменьшение объема желудка (регулируемый желудочный бандаж, англ. adjustable gastric band, AGB), к которым относятся рукавная гастропластика (слив-резекция, продольная резекция, лапароскопическая вертикальная гастрэктомия), гастропликация и другие виды гастропластик, и 2) шунтирующие, ограничивающие всасывание питательных веществ за счет исключения части тонкой кишки: гастрощунтирование с анастомозом по Ру (англ. Roux-en-Y gastric bypass, RYGB), минигастрощунтирование, или гастрощунтирование с одним анастомозом (англ. one anastomosis gastric bypass, OAGB), билиопанкреатическое шунтирование (БПШ), одноанастомозное дуоденоилеощунтирование с продольной резекцией желудка (англ. single-anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy, SADI-S).

При БПШ из процесса пищеварения практически полностью исключаются вся двенадцатиперстная, тощая, часть подвздошной кишки [20]. Именно при этом варианте достигается наиболее выраженный и пролонгированный эффект: потеря до 75% массы тела и клинически значимое снижение уровня гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В то же время БПШ является технически самой сложной из бариатрических операций и характеризуется наибольшим количеством ранних и поздних осложнений [21].

RYGB было разработано в 1960-х для снижения массы тела на смену подвздошно-тощекишечному шунтированию и бандажированию желудка. С тех пор методика получила широкое распространение, на данный момент она составляет более половины всех шунтирующих операций по поводу ожирения



в мире [13]. Методика RYGB заключается в реконструкции желудочно-кишечного тракта путем создания анастомоза между сформированным желудочным мешком («малый желудок» объемом 20–50 мл) и участком тощей кишки в обход большей части желудка и двенадцатиперстной кишки. В отсутствие функционирования сфинктерного аппарата пилорического отдела желудка наблюдается быстрое поступление химуса в тонкую кишку. Предполагается, что снижение массы тела происходит за счет сокращения объема потребляемой пищи и снижения ее абсорбции в тонкой кишке, а также формирования раннего чувства насыщения в связи с выключением грелинпродуцирующей зоны желудка.

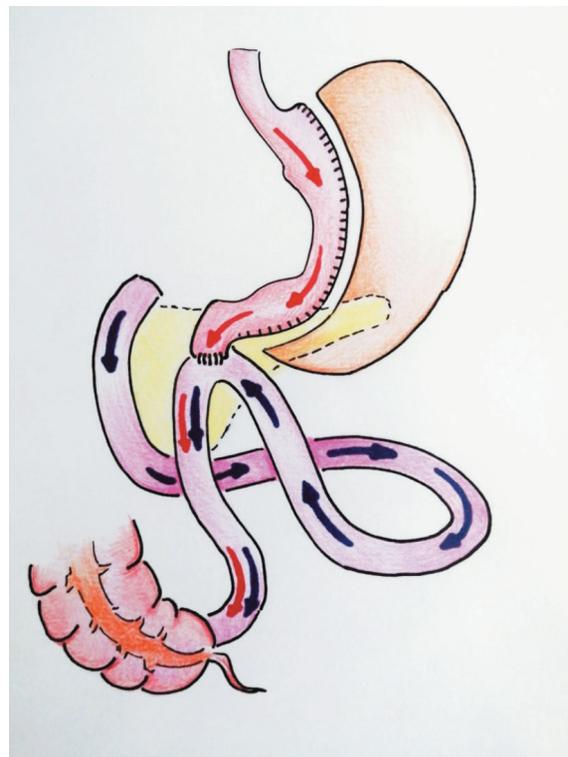
Техника SADI-S, внедренная в 2007 г. А. Sánchez-Pernaute и соавт., почти в 100% случаев обеспечивает компенсацию сахарного диабета 2-го типа [22] и ликвидацию коморбидных состояний [23]. Есть данные о том, что выполнение слив-резекции желудка снижает секрецию грелина, тем самым усиливая потенциальный метаболический эффект операции, а сохранение привратника минимизирует развитие раннего и позднего демпинг-синдромов [24, 25]. В настоящее время относительно несложная операция SADI-S (рисунок) показала свою высокую эффективность, сопоставимую с другими видами БПШ при меньшей частоте побочных эффектов и осложнений. Однако необходимо большее количество и длительность наблюдений для дальнейшего суждения о долгосрочном прогнозе [26].

Все пациенты, перенесшие бариатрические операции с шунтирующим компонентом, а также подобные операции по поводу рака желудка и осложненной язвенной болезни желудка, нуждаются в особенно тщательном послеоперационном наблюдении, пожизненной витаминно-минеральной терапии ввиду наличия синдрома мальабсорбции. Именно поэтому на фоне неоспоримых преимуществ бариатрической хирургии в снижении веса нельзя забывать о потенциальном риске развития тяжелых осложнений, о которых пациент должен быть информирован на этапе обсуждения операции. Увеличение количества проводимых бариатрических операций в мире приводит к росту случаев различных осложнений, таких как синдром мальабсорбции, дефицит витаминов, ранний демпинг-синдром.

Ранний демпинг-синдром развивается более чем у половины пациентов, перенесших гастрощунтирующие операции (прежде всего RYGB, при OAGB он практически отсутствует), и представляет собой характерный симптомокомплекс,

возникающий в течение 15 минут после употребления легкоусвояемых углеводов [27]. Механизм развития данного варианта демпинг-синдрома связан с ускоренной эвакуацией гиперосмолярных углеводов, в частности глюкозы, в тонкую кишку с последующим перемещением жидкости по градиенту концентрации из сосудистого русла в полость тонкой кишки, что обуславливает транзиторное падение артериального давления и компенсаторную активацию симпатической нервной системы с развитием нейрогенной симптоматики: тахикардии, болей в животе, тошноты и иногда диареи [28, 29]. Гипогликемия и, соответственно, тяжелые признаки нейрогликопении при раннем демпинг-синдроме отсутствуют.

Другое серьезное осложнение бариатрических операций – развитие через 2–3 часа после приема легкоусвояемых углеводов гипогликемического синдрома, который может протекать с адренергическими и, в тяжелых случаях, нейрогликопеническими симптомами. Данное состояние называют ПГГ, или поздним демпинг-синдромом [30]. Поздний демпинг-синдром развивается на фоне ускоренного недозированного поступления углеводсодержащей пищи из желудка в тонкую кишку (подвздошную кишку) по сформированному



Двенадцатиперстно-подвздошное шунтирование с одним анастомозом и рукавной гастрэктомией (SADI-S)



Клинические проявления гипогликемии

Нейрогенные проявления		Нейрогликопенические проявления
адренергические	ваготонические	
Учащенное сердцебиение	Потливость	Зрительные, речевые, двигательные, чувствительные нарушения Нарушения координации Фокальные или генерализованные судороги Снижение концентрации внимания Поведенческие нарушения Кома
Тремор	Чувство голода	
Возбуждение	Тошнота	
Раздражительность	Парестезии	

в результате оперативного вмешательства шунту, что приводит к избыточной стимуляции рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) бета-клеток поджелудочной железы возросшим пулом инкретинных гормонов, в частности ГПП-1, и как следствие – неадекватной гиперсекреции инсулина.

Гипогликемический синдром – симптомокомплекс, развивающийся вследствие дисбаланса в системе поддержания уровня глюкозы крови с возникновением гипогликемии и купирующийся введением глюкозы [31]. Клинические проявления гипогликемии неспецифичны и разделяются на вегетативные и нейрогликопенические симптомы (таблица). Вегетативные (автономные) симптомы возникают вследствие выброса, главным образом, адреналина [28]. Развитие нейрогликопенических симптомов связано с поражением головного мозга, для которого глюкоза служит главным источником энергии. Для подтверждения гипогликемии документируется триада Уиппла: симптомы, соответствующие гипогликемии, низкая концентрация глюкозы плазмы и устранение симптомов после повышения концентрации глюкозы [28].

ПГГ характеризуются развитием гипогликемических симптомов (см. таблицу) с подтвержденным снижением уровня глюкозы венозной крови менее 3,0 ммоль/л (< 55 мг/дл), обычно в течение 3 часов после приема углеводсодержащей пищи (часто с предшествующим подъемом гликемии). Известно, что рецидивирующие гипогликемии служат причиной энцефалопатии, деменции, снижают качество жизни, повышают общую смертность [32]. Кроме того, у людей, перенесших шунтирующие бариатрические операции, отмечается увеличение случаев внезапной смерти, что, предположительно, может быть результатом тяжелых гипогликемий [33].

Впервые случаи ПГГ были описаны в 1930-е гг. как осложнение резекции желудка и наложения гастроэнтероанастомоза по поводу язвенной болезни желудка, получив название позднего

демпинг-синдрома. В течение длительного времени, до появления блокаторов H2-гистаминовых рецепторов и ингибиторов протонной помпы, гастрэктомия была основным методом лечения язвенной болезни желудка и ее осложнений [34].

### Постпрандиальные гиперинсулинемические гипогликемии после бариатрических операций

Распространенность

По данным различных источников, распространенность постбариатрических ПГГ варьирует от 10 до 75%. Значительная вариативность данных об их распространенности связана с тем, что симптомы гипогликемии часто носят неспецифический характер, а пациенты могут быть и вовсе не осведомлены лечащим врачом о возможности развития данного осложнения и его признаках. Кроме того, отсутствуют единые диагностические стандарты определения ПГГ, включая лабораторные методы, референсные значения и пр. Принципиальное значение также имеет длительность послеоперационного периода [35–37].

C.J. Lee и соавт., используя опросник Эдинбургской шкалы гипогликемии, обнаружили, что более 30% пациентов, перенесших билиопанкреатическое шунтирование или гастрощунтирование, испытывали какие-либо симптомы гипогликемии, а 11,6% имели тяжелые эпизоды гипогликемии [36].

M. Pigeure и соавт. проводили пероральный глюкозотолерантный тест до и через 12 месяцев после бариатрических операций. ПГГ (глюкоза сыворотки крови менее 2,8 ммоль/л) была обнаружена в 10,4% случаев после RYGB и не выявлена у пациентов, перенесших бандажирование желудка [35]. В аналогичном исследовании, проведенном S.H. Kim и соавт. среди пациентов после RYGB с симптомами ПГГ и без них, выявлено снижение гликемии менее 2,8 ммоль/л у приблизительно 30% пациентов независимо от наличия или отсутствия симптомов гипогликемии [38]. M. Pigeure



и соавт. выполняли измерение глюкозы сыворотки крови двукратно: натощак и на 120-й минуте теста, а S.H. Kim и соавт. – через каждые 30 минут от начала теста до 180-й минуты после углеводной нагрузки. Различия во времени и частоте измерений глюкозы сыворотки крови отчасти объясняют расхождение в полученных результатах [39].

Применение системы непрерывного мониторинга (СНМ) глюкозы в интерстициальной жидкости у пациентов с шунтирующими бариатрическими операциями помогло выявить большее количество гипогликемий, в том числе бессимптомных, – в 33 и 75% случаев соответственно [37, 40].

R. Kefurt и соавт. провели скрининг на ПГГ у 40 прооперированных пациентов с помощью СНМ и теста со смешанной пищей (ТСП). В ходе ТСП уровень глюкозы сыворотки крови менее 3,0 ммоль/л был зафиксирован в 29% случаев, в то же время по данным СНМ в течение 5 суток гипогликемические значения выявлены у 75% пациентов [37]. N. Abrahamsson и соавт. выяснили, что только 22% эпизодов гипогликемий, зафиксированных СНМ, проявлялись симптоматически [32]. Данный факт указывает на широкую вариативность чувствительности к гипогликемическим значениям.

В исследовании R. Marsk и соавт. заболеваемость ПГГ после RYGB составила всего 0,2% [33]. Стоит отметить, что данные результаты отражают регистрацию случаев госпитализации по поводу тяжелых гипогликемий, проявлявшихся симптомами нейрогликопении. H. Sarwar и соавт. в ходе анкетирования 145 тыс. пациентов, перенесших RYGB, выявили ПГГ только у 0,1% случаев [41]. При этом данные опроса не были подтверждены лабораторными показателями глюкозы. C.J. Lee и соавт. проанализировали выборку из 1206 пациентов, перенесших RYGB, принимая за гипогликемию значение глюкозы крови менее 3,3 ммоль/л. Распространенность ПГГ через 1 год после операции составила 2,7%, через 5 лет – 13,3% [42]. В исследовании V. Raverdy и соавт. в ходе перорального глюкозотолерантного теста до бариатрического шунтирования распространенность гипогликемии составляла 0,5% от общего числа пациентов, через 1 год после операции – 9,1%, а через 5 лет – 7,9% ( $p < 0,001$ ) [43].

Таким образом, распространенность ПГГ у пациентов после гастрощунтирующих операций повышается с увеличением длительности послеоперационного периода и может достигать 75% при условии использования для диагностики непрерывного мониторинга глюкозы, которое

в большинстве случаев фиксирует бессимптомные эпизоды.

#### Дифференциальная диагностика

Необходимо дифференцировать поздний демпинг-синдром с заболеваниями, протекающими с ПГГ: синдромом неинсулиномной панкреатогенной гипогликемии (англ. noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome, NIPHS) и инсулиномой.

NIPHS обусловлен автономной гиперфункцией всех бета-клеток поджелудочной железы с гистологически верифицированной их пролиферацией и гипертрофией (вплоть до развития множественного микроаденоматоза). Описаны случаи NIPHS у пациентов и после шунтирующих бариатрических операций как с постпрандиальными, так и с тощачовыми гипогликемиями [44, 45]. Обычно данный синдром у таких пациентов в начале проявляется только эпизодами постпрандиальной гиперинсулинемической гипогликемии (поздний демпинг-синдром) с последующим присоединением гипогликемии натощак [45]. Патогенетически манифестация заболевания связана с длительной стимуляцией рецепторов ГПП-1 бета-клеток островков поджелудочной железы с последующим развитием автономии. NIPHS иногда ошибочно диагностируется как незидиобластоз [46, 47].

Следует отметить, что термин «незидиобластоз» в последние годы вышел из употребления. Он был предложен в 1938 г. G. Laidlaw (греч. *nesidio* – островки и *blastos* – росток) для обозначения трансформации протокового эпителия поджелудочной железы в бета-клетки. Гистологически незидиобластоз помимо бета-клеточной трансформации протокового эпителия характеризуется пролиферацией бета-клеток с увеличением и гиперхромией ядер, а также увеличением количества островков Лангерганса [48–50]. С 1975 г. описано менее 100 случаев незидиобластоза у взрослых (преимущественно у мужчин), при этом, в отличие от детской популяции, данных за ассоциированные генетические нарушения получено не было [28, 51]. Однако еще в 1999 г. F.J. Service и соавт., обнаружив признаки незидиобластоза в 36% случаев аутопсий без анамнестических данных о гипогликемии, высказали предположение о том, что незидиобластоз может быть вариантом нормы [49]. Кроме того, доказано, что подобная морфологическая картина является нормальной в младенческом возрасте и не служит причиной гиперинсулинизма.

Гипердиагностика незидиобластоза подтверждена рядом исследований. Так, B. Únal и соавт. при гистологическом и иммуногистохимическом

исследовании ткани поджелудочной железы пациентки после субтотальной панкреатэктомии по поводу тяжелых гипогликемий в исходе бариатрической операции определили наличие бета-клеток с большими гиперхромными ядрами с отрицательной реакцией на эпителиальный мембранный антиген, что исключало трансформацию протокового эпителия и диагноз незидиобластома [52].

Х. Chen и соавт. подробно описали случай ПГГ через 6 месяцев после бариатрического шунтирования с последующим развитием через 3 года гиперинсулинемических гипогликемий натощак. Консервативные методы лечения и реконструктивная операция имели кратковременный эффект. В ходе визуализирующего обследования была исключена инсулинома. По данным артериальностимулированного забора крови наблюдалось двукратное повышение уровня инсулина в печеночной вене при введении кальция в селезеночную и верхнюю брыжеечную артерии. Было выдвинуто предположение о незидиобластоме и проведена 80% резекция поджелудочной железы с положительным эффектом. В ходе гистологического исследования полученного материала выявлено диффузное увеличение островков поджелудочной железы, бета-клетки с большими гиперхромными ядрами с неправильными контурами [53]. Иммуногистохимическое исследование показало положительную реакцию на инсулин и отрицательную на глюкагон и соматостатин.

Инсулинома – редкая опухоль из бета-клеток, в большинстве случаев локализуемая в поджелудочной железе. Для этой опухоли патогномичны гипогликемии натощак, однако описаны и постпрандиальные гипогликемии [54]. Инсулинома служит самой частой причиной развития эндогенной гиперинсулинемической гипогликемии во взрослом возрасте, однако у пациентов, перенесших шунтирующие бариатрические операции, встречается крайне редко. Описано всего несколько подобных случаев [55–58].

В 2005 г. G.J. Service и соавт. из клиники Майо впервые описали у 6 пациентов после RYGB частую ПГГ с симптомами глубокой нейрогликопении, рефрактерную к модификации питания и медикаментозной коррекции. По данным визуализирующих исследований (трехфазная компьютерная томография и трансабдоминальное ультразвуковое исследование поджелудочной железы, сравнительный селективный забор крови из вен поджелудочной железы со стимуляцией кальцием, интраоперационное ультразвуковое исследование) у 5 пациентов диагностирована функциональная автономия бета-клеток поджелудочной железы

(авторами описана как незидиобластомы) и у 1 – инсулинома. Всем пациентам выполнена дистальная резекция поджелудочной железы с последующей гистохимической оценкой полученного материала, которая подтвердила наличие множественной инсулиномы в одном случае и функциональной автономии бета-клеток поджелудочной железы у остальных [47].

NIPHS и инсулинома имеют сходные лабораторные маркеры: повышенный уровень инсулина, С-пептида в сочетании с низким уровнем гликемии [49]. Но есть и некоторые отличительные признаки, описанные экспертами. Так, Е.Р. Серра и соавт. предложили в качестве дифференциальной диагностики рассматривать измерение проинсулина: для инсулиномы >5 пмоль/л, а для NIPHS (незидиобластома) <5 пмоль/л [59]. Однако большинство экспертов к таким параметрам относятся скептически.

Для инсулиномы в 78% случаев характерна гипогликемия натощак (для 56% – исключительно гипогликемия натощак и для 22% – сочетание). Особенность NIPHS заключается в присоединении гипогликемии натощак к ранее возникшим постпрандиальным гипогликемиям.

Пациенты с инсулиномой отличаются набором массы тела, однако у больных после бариатрических операций распознавание данного клинического симптома затруднительно. Постбариатрические пациенты с инсулиномой характеризуются меньшим снижением или отсутствием снижения, а иногда и увеличением массы тела [60, 61]. Это обусловлено как анаболическим эффектом инсулина, так и увеличением потребления пищи для купирования гипогликемий. Однако довольно часто встречается постепенное восстановление массы тела после бариатрических операций, что не специфично для гиперсекреции инсулина [62, 63].

Таким образом, дифференциальная диагностика ПГГ не представляет трудности с учетом известных анамнестических данных, однако для принятия решения о тактике дальнейшего ведения пациента все же необходимо исключить автономную секрецию инсулина (тощаковую гипогликемию), которая также может встречаться у постбариатрических пациентов. В связи с этим стандартная проба с голоданием, по нашему мнению, должна проводиться у всех пациентов.

#### Патогенез

Механизмы развития ПГГ в исходе шунтирующих бариатрических операций до конца не ясны. Согласно последним исследованиям, ведущую роль в неадекватной избыточной выработке



инсулина поджелудочной железой с последующим развитием постпрандиальной гипогликемии играет гиперсекреция инкретиннов в ответ на ускоренное поступление углеводов в тонкую кишку, где располагаются L-клетки, продуцирующие пептид YY и ГПП-1 [64–66]. При наличии глюкозы ГПП-1 воздействует на специфические рецепторы бета-клеток островков поджелудочной железы, стимулируя секрецию инсулина, и на альфа-клетки поджелудочной железы, тормозя секрецию глюкагона [46, 67].

Для подтверждения данного факта М. Salehi и соавт. вводили антагонист рецепторов ГПП-1 эксендин пациентам, перенесшим БПШ желудка, с постпрандиальными гипогликемиями и без них. На фоне введения эксендина прекратились эпизоды гипогликемий и значительно снизился уровень постпрандиальной гиперинсулинемии [68]. Кроме того, было показано, что уровень постпрандиального глюкагона повышается после БПШ и еще больше возрастает под действием эксендина, что подчеркивает влияние рецепторов ГПП-1 и на секрецию глюкагона [68]. Предполагается, что в условиях гиперстимуляции бета-клеток проглюкагоновыми пептидами, в частности ГПП-1, и развития гипогликемии реализуется контррегуляторный механизм, представляющий собой повышение секреции глюкагона в ответ на низкий уровень глюкозы для поддержания гомеостаза [69].

Существует также гипотеза о роли дисфункции альфа-клеток в развитии ПГГ. Есть мнение, что повышение уровня глюкагона обусловлено не гиперфункцией альфа-клеток поджелудочной железы, а кишечным (гастроинтестинальным) пулом глюкагона [70], поскольку глюкагон не является гормоном исключительно поджелудочной железы [71].

Свой вклад в развитие гипогликемии у постбариатрических пациентов вносит более медленная нормализация выработки инсулина на фоне более быстрого снижения массы тела и регрессии инсулинорезистентности. Это подтверждает исследование Т.А. Kellogg и соавт., в котором у пациентов с гиперинсулинемической гипогликемией и операцией желудочного шунтирования в анамнезе по данным гистологического исследования выявлено увеличение диаметра ядер бета-клеток, коррелировавшее с индексом массы тела до операции. На основании этих данных можно предположить, что гиперфункция бета-клеток, имеющая место до операции, сохраняется в послеоперационном периоде [72].

Вопрос относительно снижения инсулинорезистентности и его вклада в развитие

постбариатрических гипогликемий остается дискуссионным. Так, в исследовании J.P. Mordes и L.C. Alonso оценивались функция бета-клеток и чувствительность тканей к инсулину натощак с помощью индексов НОМА-IR, НОМА-2В и НОМА-2S [30, 73]. Результаты показали нормальный и высокий уровень чувствительности к инсулину, что согласуется с данными других авторов [64]. Однако М.Е. Patti и соавт. не обнаружили значимых различий в чувствительности тканей к инсулину у пациентов с ПГГ и без нее [74].

Кроме того, способствовать развитию гипогликемии также может нарушение отрицательной связи между инсулином и грелином (контринсулярный гормон, стимулирующий аппетит) в результате снижения уровня грелина после выключения грелинпродуцирующего фундального отдела желудка в рамках рестриктивного компонента желудочного шунтирования [47]. Этим можно объяснить более высокую частоту гипогликемий после шунтирующих бариатрических операций по сравнению с шунтированиями по поводу рака или язвенной болезни желудка.

Г. Tharakan и соавт. оценивали характер изменений углеводного обмена и гормонального статуса у пациентов с постпрандиальными гипогликемиями в исходе шунтирующих бариатрических операций. В ходе исследования проводили контроль глюкозы СНМ, ТСП и измерение концентрации инсулина, пептида YY, ГПП-1, глюкозозависимого инсулилотропного полипептида (ГИП), глюкагона и окситомодулина. Оценивался уровень секреции гормонов у пациентов с наличием/отсутствием признаков ПГГ в ходе ТСП. Кроме того, проводился сравнительный анализ вышеизложенных показателей с двумя контрольными группами: пациенты с ожирением без бариатрических операций и с перенесенными бариатрическими операциями без признаков ПГГ. Была обнаружена высокая вариабельность гликемии, а также статистически значимый ранний выраженный подъем инсулина, С-пептида, ГПП-1 и глюкагона у пациентов с гипогликемиями в ответ на углеводную нагрузку [66, 69]. Статистически значимых различий в уровне секреции окситомодулина, ГИП и пептида YY у пациентов с наличием/отсутствием гипогликемий в ответ на нагрузку выявлено не было [69]. Отсутствие значимого изменения секреции ГИП можно объяснить тем, что ГИП вырабатывается К-клетками преимущественно в слизистой оболочке двенадцатиперстной и в меньшей степени в проксимальной части тощей кишки, в которые пища в результате формирования обходного шунта не попадает.

М.Е. Patti и соавт. показали, что уровень стимулированной секреции инсулина у пациентов, перенесших БПШ, выше в ответ на пероральный прием углеводов (глюкозы), чем на внутривенную инфузию глюкозы в эквивалентной дозе. Данный факт указывает на ведущую роль в развитии неадекватного гормонального ответа именно пероральной стимуляции [74].

Несколько групп исследователей изучали различия в характере гормонального ответа у пациентов, перенесших БПШ, при пероральном приеме пищи и при кормлении через гастростому [75, 76]. Т. McLaughlin и соавт. показали, что при кормлении через гастростому снижается гиперсекреция инсулина, ГПП-1 и глюкагона и не отмечаются эпизоды ПГГ [75]. Аналогичный эффект при кормлении через гастростому был отмечен и в исследовании М. Salehi и соавт., однако снижения уровня постпрандиального ГПП-1 по сравнению с пероральным приемом пищи зафиксировано не было [76]. Исследование Т. McLaughlin и соавт. проводилось через 3 года после операции БПШ, а М. Salehi и соавт. – через 8 лет. Данный факт, предположительно, может объяснить различия в полученных результатах, поскольку проведенная резекция тонкой кишки приводит со временем к компенсаторной гиперплазии и гипертрофии оставшихся энтероцитов, в том числе L-клеток, а также к увеличению высоты кишечных ворсинок и глубины кишечных крипт [77].

В качестве механизма ускорения кишечной абсорбции глюкозы и, соответственно, этиологического фактора развития ПГГ описывают изменения характера кишечной микрофлоры, уровня и состава желчных кислот [78, 79]. Использование глюкозы с  $U^{13}$ -меченым углеродом в качестве углеводной нагрузки продемонстрировало ее ускоренное поступление в системный кровоток у пациентов с постбариатрическими ПГГ в отличие от неоперированных пациентов и лиц без признаков постбариатрических гипогликемий [68].

Иногда единственным эффективным методом коррекции тяжелых гипогликемий с нейрогликопеническими проявлениями в исходе бариатрического шунтирования выступает панкреатэктомия. При гистологическом исследовании послеоперационного материала выявляется увеличение размеров островков поджелудочной железы и диаметра ядер бета-клеток. М.Е. Patti и соавт. проанализировали показатели пролиферации, апоптоза и клеточного цикла, а также экспрессии фактора транскрипции в ткани поджелудочной железы у пациентов с тяжелыми постбариатрическими гипогликемиями, у пациентов

с нормогликемией, перенесших операцию на поджелудочной железе по поводу доброкачественных поражений, а также у больных с инсулиномой. Исследование показало, что уровни Ki-67, фосфогистона H3, маркеров апоптоза и клеточного цикла (M30, p27 и p21), PDX1 (фактор 1 промотора инсулина) и менина у пациентов с постбариатрическими гипогликемиями не превышали значений аналогичных показателей в контрольной группе пациентов с нормогликемией, тогда как уровень ядерного антигена пролиферирующих клеток (англ. proliferating cell nuclear antigen, PCNA) в инсулинпозитивных бета-клетках был в 4,5 раза выше при ПГГ по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ) и коррелировал с массой бета-клеток. Следует отметить, что показатели PCNA и Ki-67 были значительно ниже при ПГГ и в контрольной группе, чем в инсулиномах [80].

J.C. Fournet и С. Junien высказали предположение о возможной генетической основе развития ПГГ. Семейная гиперинсулинемическая гипогликемия у новорожденных ассоциирована с мутациями в нескольких генах, в том числе в гене *KCNJ11*, который кодирует калиевые каналы, и *ABCC8*, кодирующем рецептор сульфонилмочевины [81]. Однако у взрослых пациентов с неинсулиномой гиперинсулинемической гипогликемией, возникающей спонтанно или после шунтирования желудка, подобных мутаций не выявлено [46], что может быть связано с недостаточным объемом выборки и их гетерогенностью, в том числе в отношении степени тяжести гипогликемий.

Генетическая причина не исключается и при формировании у постбариатрических пациентов фокальной формы в виде инсулиномы. Возможно, в случае формирования солитарной инсулинпродуцирующей аденомы помимо вышеописанных патогенетических механизмов стимуляции бета-клеток включаются еще дополнительные генетические и эпигенетические факторы. Для верификации этого предположения необходимы долгосрочные наблюдения и тщательное изучение опухолевого материала.

## Заключение

Сегодня ожирение, служащее компонентом метаболического синдрома и ассоциированное с массой тяжелых сопутствующих заболеваний, становится одной из главных проблем здравоохранения во всем мире. Учитывая отсутствие значимого влияния изменения образа жизни и консервативных методов лечения на течение ожирения и основные показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, все большее



распространение получает бариатрическая хирургия, которая наряду с неоспоримыми преимуществами имеет ряд существенных недостатков. Один из них – развитие так называемых постбариатрических гипогликемий, характеризующихся высокой вариабельностью распространенности в зависимости от методик бариатрических операций и диагностических подходов, различной тяжестью течения – от бессимптомных вариантов до нейрогликопений, а также сложностью дифференциально-диагностического поиска.

Ключевым патогенетическим механизмом их развития, по мнению большинства специалистов, выступает избыточная стимуляция рецепторов бета-клеток поджелудочной железы возросшим пулом инкретиновых гормонов на фоне ускоренного недозированного поступления углеводсодержащей пищи из желудка в тонкую кишку по сформированному в результате оперативного вмешательства шунту. Кроме того, предполагается ряд других механизмов, но они пока не изучены. ☺

## 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

М.Ю. Юкина – концепция и дизайн статьи, сбор и обработка данных, написание текста; М.О. Чернова – анализ литературы, сбор

и обработка данных, написание текста; Е.А. Трошина – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; В.В. Евдошенко – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Н.М. Платонова – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Литература / References

- Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NM, Achoki T, AlBuhairan FS, Alemu ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anwar P, Banerjee A, Barquera S, Basu S, Bennett DA, Bhutta Z, Blore J, Cabral N, Nonato IC, Chang JC, Chowdhury R, Courville KJ, Criqui MH, Cundiff DK, Dabhadkar KC, Dandona L, Davis A, Dayama A, Dharmanratne SD, Ding EL, Durrani AM, Esteghamati A, Farzadfar F, Fay DF, Feigin VL, Flaxman A, Forouzanfar MH, Goto A, Green MA, Gupta R, Hafezi-Nejad N, Hankey GJ, Harewood HC, Havmoeller R, Hay S, Hernandez L, Husseini A, Idrisov BT, Ikeda N, Islami F, Jahangir E, Jassal SK, Jee SH, Jeffreys M, Jonas JB, Kabagambe EK, Khalifa SE, Kengne AP, Khader YS, Khang YH, Kim D, Kimokoti RW, Kinge JM, Kokubo Y, Kosen S, Kwan G, Lai T, Leinsalu M, Li Y, Liang X, Liu S, Logroscino G, Lotufo PA, Lu Y, Ma J, Mainoo NK, Mensah GA, Merriman TR, Mokdad AH, Moschandreas J, Naghavi M, Naheed A, Nand D, Narayan KM, Nelson EL, Neuhouser ML, Nisar MI, Ohkubo T, Oti SO, Pedroza A, Prabhakaran D, Roy N, Sampson U, Seo H, Sepanlou SG, Shibuya K, Shiri R, Shiue I, Singh GM, Singh JA, Skirbekk V, Stapelberg NJ, Sturua L, Sykes BL, Tobias M, Tran BX, Trasande L, Toyoshima H, van de Vijver S, Vasankari TJ, Veerman JL, Velasquez-Melendez G, Vlassov VV, Vollset SE, Vos T, Wang C, Wang X, Weiderpass E, Werdecker A, Wright JL, Yang YC, Yatsuya H, Yoon J, Yoon SJ, Zhao Y, Zhou M, Zhu S, Lopez AD, Murray CJ, Gakidou E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766–781. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
- Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1431–1437. doi: 10.1038/ijo.2008.102.
- Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2005;293(15):1861–1867. doi: 10.1001/jama.293.15.1861.
- Stunkard AJ. Obesity: risk factors, consequences and control. *Med J Aust*. 1988;148(S1):S21–S28. doi: 10.5694/j.1326-5377.1988.tb101156.x.
- Stunkard AJ. Current views on obesity. *Am J Med*. 1996;100(2):230–236. doi: 10.1016/S0002-9343(97)89464-8.
- Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricia J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF, Yanovski SZ. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145–154. doi: 10.1056/NEJMoa1212914.
- James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, Sharma AM, Shepherd GM, Rode RA, Renz CL; SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010;363(10):905–917. doi: 10.1056/NEJMoa1003114.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Rodés-Cabau J, Cannon CP, Deanfield JE, Després JP, Kastelein JJ, Steinhilb SR, Kapadia S, Yasin M, Ruzyllo W, Gaudin C, Job B, Hu B, Bhatt DL, Lincoff AM, Tuzcu EM; STRADIVARIUS Investigators. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(13):1547–1560. doi: 10.1001/jama.299.13.1547.
- Gazet JC, Pilkington TR. Surgery of morbid obesity. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295(6590):72–73. doi: 10.1136/bmj.295.6590.72.
- Sobel RJ, Gert B. Guidelines for surgery for morbid obesity. *Am J Clin Nutr*. 1987;45(4):797–799. doi: 10.1093/ajcn/45.4.797.
- Vallis MT, Ross MA. The Role of Psychological Factors in Bariatric Surgery for Morbid Obesity: Identification of Psychological Predictors of Success. *Obes Surg*. 1993;3(4):346–359. doi: 10.1381/096089293765559025.



12. Brechner RJ, Farris C, Harrison S, Tillman K, Salive M, Phurrough S. A graded, evidence-based summary of evidence for bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2005;1(4): 430–441. doi: 10.1016/j.soard.2005.05.008.
13. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery Worldwide 2008. *Obes Surg.* 2009;19(12): 1605–1611. doi: 10.1007/s11695-009-0014-5.
14. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med.* 2013;273(3): 219–234. doi: 10.1111/joim.12012.
15. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, Thomas S, Abood B, Nissen SE, Bhatt DL. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(17): 1567–1576. doi: 10.1056/NEJMoa1200225.
16. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Leccesi L, Nanni G, Pomp A, Castagneto M, Ghirlanda G, Rubino F. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(17): 1577–1585. doi: 10.1056/NEJMoa1200111.
17. Buchwald H. The evolution of metabolic/bariatric surgery. *Obes Surg.* 2014;24(8):1126–1135. doi: 10.1007/s11695-014-1354-3.
18. Angrisani L, Santonicola A, Hasani A, Nossio G, Capaldo B, Iovino P. Five-year results of laparoscopic sleeve gastrectomy: effects on gastroesophageal reflux disease symptoms and co-morbidities. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(5):960–968. doi: 10.1016/j.soard.2015.09.014.
19. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg.* 2015;25(10): 1822–1832. doi: 10.1007/s11695-015-1657-z.
20. Bult MJ, van Dalen T, Muller AF. Surgical treatment of obesity. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(2): 135–145. doi: 10.1530/EJE-07-0145.
21. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S, Fukuyama S, Feng J, Diamond E. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg.* 2004;240(2):236–242. doi: 10.1097/01.sla.0000133117.12646.48.
22. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg.* 2013;23(4): 427–436. doi: 10.1007/s11695-012-0864-0.
23. Sánchez-Pernaute A, Herrera MA, Pérez-Aguirre ME, Talavera P, Cabrerizo L, Matía P, Díez-Valdadares L, Barabash A, Martín-Antona E, García-Botella A, García-Almenta EM, Torres A. Single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy (SADI-S). One to three-year follow-up. *Obes Surg.* 2010;20(12):1720–1726. doi: 10.1007/s11695-010-0247-3.
24. Frenken M, Cho EY. Metabolic intestinal bypass surgery for type 2 diabetes in patients with a BMI < 35 kg/m<sup>2</sup>: comparative analysis of 16 patients undergoing either BPD, BPD-DS, or RYGB. *Obes Facts.* 2011;4 Suppl 1(Suppl 1): 13–17. doi: 10.1159/000327038.
25. Sánchez-Pernaute A, Rubio MÁ, Cabrerizo L, Ramos-Leví A, Pérez-Aguirre E, Torres A. Single-anastomosis duodenoileal bypass with sleeve gastrectomy (SADI-S) for obese diabetic patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11(5): 1092–1098. doi: 10.1016/j.soard.2015.01.024.
26. Бордан НС, Яшков ЮИ. Эволюция билиопанкреатического шунтирования в лечении морбидного ожирения и сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет.* 2017;20(3):201–209. doi: 10.14341/7928. [Bordan NS, Yashkov Yul. [Evolution of biliopancreatic diversion in the treatment of morbid obesity and type 2 diabetes mellitus]. *Diabetes Mellitus.* 2017;20(3): 201–209. Russian. doi: 10.14341/7928.]
27. Vella A, Service FJ. Incretin hypersecretion in post-gastric bypass hypoglycemia – primary problem or red herring? *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4563–4565. doi: 10.1210/jc.2007-2260.
28. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):709–728. doi: 10.1210/jc.2008-1410.
29. Ritz P, Hanaire H. Post-bypass hypoglycaemia: a review of current findings. *Diabetes Metab.* 2011;37(4):274–281. doi: 10.1016/j.diabet.2011.04.003.
30. Mordes JP, Alonso LC. Evaluation, Medical Therapy, and Course of Adult Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery: A Case Series. *Endocr Pract.* 2015;21(3):237–246. doi: 10.4158/EP14118.OR.
31. Юкина МЮ, Нуралиева НФ, Трошина ЕА, Кузнецов НС, Платонова НМ. Гипогликемический синдром (инсулинома): патогенез, этиология, лабораторная диагностика. Обзор литературы (часть 1). *Проблемы Эндокринологии.* 2017;63(4):245–256. doi: 10.14341/probl2017634245-256. [Yukina MYu, Nuralieva NF, Troshina EA, Kuznetsov NS, Platonova NM. [The hypoglycemic syndrome (insulinoma): pathogenesis, etiology, laboratory diagnosis (review, part 1)]. *Problems of Endocrinology.* 2017;63(4):245–256. Russian. doi: 10.14341/probl2017634245-256.]
32. Abrahamsson N, Edén Engström B, Sundbom M, Karlsson FA. Hypoglycemia in everyday life after gastric bypass and duodenal switch. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(1):91–100. doi: 10.1530/EJE-14-0821.
33. Marsk R, Jonas E, Rasmussen F, Näslund E. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986–2006 in Sweden. *Diabetologia.* 2010;53(11):2307–2311. doi: 10.1007/s00125-010-1798-5.
34. Roth DA, Meade RC. Hyperinsulinism-Hypoglycemia In The Postgastrectomy Patient. *Diabetes.* 1965;14:526–528. doi: 10.2337/diab.14.8.526.
35. Pigeyre M, Vauris C, Raverdy V, Hanaire H, Ritz P, Pattou F. Increased risk of OGTT-induced hypoglycemia after gastric bypass in severely obese patients with normal glucose tolerance. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11(3):573–577. doi: 10.1016/j.soard.2014.12.004.
36. Lee CJ, Clark JM, Schweitzer M, Magnuson T, Steele K, Koerner O, Brown TT. Prevalence of and risk factors for hypoglycemic symptoms after gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23(5):1079–1084. doi: 10.1002/oby.21042.
37. Kefurt R, Langer FB, Schindler K, Shakeri-Leidenmühler S, Ludvik B, Prager G. Hypoglycemia after Roux-En-Y gastric bypass: detection rates of continuous glucose monitoring (CGM) versus mixed meal test. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11(3):564–569. doi: 10.1016/j.soard.2014.11.003.
38. Kim SH, Liu TC, Abbasi F, Lamendola C, Morton JM, Reaven GM, McLaughlin TL. Plasma glucose and insulin regulation is abnormal following gastric bypass surgery with or without neuroglycopenia. *Obes Surg.* 2009;19(11): 1550–1556. doi: 10.1007/s11695-009-9893-8.
39. Jacobsen SH, Bojsen-Møller KN, Dirksen C, Jørgensen NB, Clausen TR, Wulff BS, Kristiansen VB, Worm D, Hansen DL, Holst JJ, van Hall G, Madsbad S. Effects of gastric bypass surgery on glucose absorption and metabolism during a mixed meal in glucose-tolerant individuals. *Diabetologia.* 2013;56(10):2250–2254. doi: 10.1007/s00125-013-3003-0.
40. Halperin F, Patti ME, Skow M, Bajwa M, Goldfine AB. Continuous glucose monitoring for evaluation of glycemic excursions after gastric bypass. *J Obes.* 2011;2011:869536. doi: 10.1155/2011/869536.
41. Sarwar H, Chapman WH 3<sup>rd</sup>, Pender JR, Ivanescu A, Drake AJ 3<sup>rd</sup>, Pories WJ, Dar MS. Hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: the BOLD experience. *Obes Surg.* 2014;24(7): 1120–1124. doi: 10.1007/s11695-014-1260-8.
42. Lee CJ, Wood GC, Lazo M, Brown TT, Clark JM, Still C, Benotti P. Risk of post-gastric bypass surgery hypoglycemia in nondiabetic individuals: A single center experience. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24(6):1342–1348. doi: 10.1002/oby.21479.
43. Raverdy V, Baud G, Pigeyre M, Verkindt H, Torres F, Preda C, Thuillier D, Gélé P, Vantghem MC, Caiazzo R, Pattou F. Incidence and Predictive Factors of Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Five year Longitudinal Study. *Ann Surg.* 2016;264(5):878–885. doi: 10.1097/SLA.0000000000001915.
44. Gupta RA, Patel RP, Nagral S. Adult onset nesidioblastosis treated by subtotal pan-



- creactomy. *JOP*. 2013;14(3):286–288. doi: 10.6092/1590-8577/1352.
45. Choi JE, Noh SJ, Sung JJ, Moon WS. Nesidioblastosis and Pancreatic Non-functioning Islet Cell Tumor in an Adult with Type 2 Diabetes Mellitus. *Korean J Pathol*. 2013;47(5):489–491. doi: 10.4132/KoreanJPathol.2013.47.5.489.
46. Patti ME, McMahon G, Mun EC, Bitton A, Holst JJ, Goldsmith J, Hanto DW, Callery M, Arky R, Nose V, Bonner-Weir S, Goldfine AB. Severe hypoglycemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia*. 2005;48(11):2236–2240. doi: 10.1007/s00125-005-1933-x.
47. Service FJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med*. 2005;353(3):249–254. doi: 10.1056/NEJMoa043690.
48. Klöppel G, Anlauf M, Raffel A, Perren A, Knoefel WT. Adult diffuse nesidioblastosis: genetically or environmentally induced? *Hum Pathol*. 2008;39(1):3–8. doi: 10.1016/j.humpath.2007.09.010.
49. Service FJ, Natt N, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, Andrews JC, Lorenz E, Terzic A, Lloyd RV. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(5):1582–1589. doi: 10.1210/jcem.84.5.5645.
50. Kaczirek K, Niederle B. Nesidioblastosis: an old term and a new understanding. *World J Surg*. 2004;28(12):1227–1230. doi: 10.1007/s00268-004-7598-7.
51. Mihai BM, Lăcătușu CM, Arhire LI, Graur M, Scripcariu V, Aniței MG, Radu I, Ferariu D, Danciu M. Pathological aspects underlying pancreatogenous hyperinsulinemic hypoglycemia – report of three cases. *Rom J Morphol Embryol*. 2015;56(1):251–256.
52. Ünal B, Uzun ÖC, Başsorgun Cİ, Erdoğan O, Elpek GÖ. A rare complication of gastric bypass (weight loss) surgery: nesidioblastosis. *Int J Surg Pathol*. 2015;23(1):68–70. doi: 10.1177/1066896914554833.
53. Chen X, Kamel D, Barnett B, Yung E, Quinn A, Nguyen C. An unusual presentation of post gastric bypass hypoglycemia with both postprandial and fasting hypoglycemia. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018;2018:18-0089. doi: 10.1530/EDM-18-0089.
54. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW, Andrews JC, Lloyd RV, Service FJ. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987–2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1069–1073. doi: 10.1210/jc.2008-2031.
55. Duff JM, Ghayee HK, Weber M, Thomas RM. Delayed Imaging Presentation of a Symptomatic Insulinoma After Bariatric Surgery. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(2):412–414. doi: 10.1007/s11605-016-3219-7.
56. Abellán P, Cámara R, Merino-Torres JF, Pérez-Lazaro A, del Olmo MI, Ponce JL, Rayón JM, Piñón F. Severe hypoglycemia after gastric bypass surgery for morbid obesity. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;79(1):e7–e9. doi: 10.1016/j.diabres.2007.07.017.
57. Zagury L, Moreira RO, Guedes EP, Coutinho WF, Appolinario JC. Insulinoma misdiagnosed as dumping syndrome after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2004;14(1):120–123. doi: 10.1381/096089204772787419.
58. Mulla CM, Storino A, Yee EU, Lautz D, Sawney MS, Moser AJ, Patti ME. Insulinoma After Bariatric Surgery: Diagnostic Dilemma and Therapeutic Approaches. *Obes Surg*. 2016;26(4):874–881. doi: 10.1007/s11695-016-2092-5.
59. Ceppa EP, Ceppa DP, Omotosho PA, Dickerson JA 2<sup>nd</sup>, Park CW, Portenier DD. Algorithm to diagnose etiology of hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: case series and review of the literature. *Surg Obes Relat Dis*. 2012;8(5):641–647. doi: 10.1016/j.soard.2011.08.008.
60. Iglesias P, Ais G, Pastrana M, Etreros J, Salinas S, Díez JJ. Insulinoma-induced hypoglycemia in a patient with nesidioblastosis after vagotomy and pyloroplasty for duodenal ulcer. *Am J Med Sci*. 2009;337(5):377–380. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181907b06.
61. Seshadri P, Lenhard MJ, Bennett J, Irgau I, Butt W. Rare case of insulinoma diagnosed after laparoscopic gastric banding. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5(1):123–127. doi: 10.1016/j.soard.2008.03.250.
62. Karmali S, Brar B, Shi X, Sharma AM, de Gara C, Birch DW. Weight recidivism post-bariatric surgery: a systematic review. *Obes Surg*. 2013;23(11):1922–1933. doi: 10.1007/s11695-013-1070-4.
63. Saeidi N, Meoli L, Nestoridi E, Gupta NK, Kvas S, Kucharczyk J, Bonab AA, Fischman AJ, Yarmush ML, Stylopoulos N. Reprogramming of intestinal glucose metabolism and glycemic control in rats after gastric bypass. *Science*. 2013;341(6144):406–410. doi: 10.1126/science.1235103.
64. Goldfine AB, Mun EC, Devine E, Bernier R, Baz-Hecht M, Jones DB, Schneider BE, Holst JJ, Patti ME. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4678–4685. doi: 10.1210/jc.2007-0918.
65. Laurenus A, Werling M, Le Roux CW, Fändriks L, Olbers T. More symptoms but similar blood glucose curve after oral carbohydrate provocation in patients with a history of hypoglycemia-like symptoms compared to asymptomatic patients after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10(6):1047–1054. doi: 10.1016/j.soard.2014.04.007.
66. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Altered islet function and insulin clearance cause hyperinsulinemia in gastric bypass patients with symptoms of postprandial hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):2008–2017. doi: 10.1210/jc.2013-2686.
67. Cummings DE. Gastric bypass and nesidioblastosis – too much of a good thing for islets? *N Engl J Med*. 2005;353(3):300–302. doi: 10.1056/NEJMe058170.
68. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Blockade of glucagon-like peptide 1 receptor corrects postprandial hypoglycemia after gastric bypass. *Gastroenterology*. 2014;146(3):669–680. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.044.
69. Tharakan G, Behary P, Wewer Albrechtsen NJ, Chahal H, Kenkre J, Miras AD, Ahmed AR, Holst JJ, Bloom SR, Tan T. Roles of increased glycaemic variability, GLP-1 and glucagon in hypoglycaemia after Roux-en-Y gastric bypass. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(6):455–464. doi: 10.1530/EJE-17-0446.
70. Holst JJ. Postprandial insulin secretion after gastric bypass surgery: the role of glucagon-like peptide 1. *Diabetes*. 2011;60(9):2203–2205. doi: 10.2337/db11-0798.
71. Lund A, Bagger JI, Wewer Albrechtsen NJ, Christensen M, Grøndahl M, Hartmann B, Mathiesen ER, Hansen CP, Storkholm JH, van Hall G, Rehfeld JF, Hornburg D, Meissner F, Mann M, Larsen S, Holst JJ, Vilsbøll T, Knop FK. Evidence of Extrapancratic Glucagon Secretion in Man. *Diabetes*. 2016;65(3):585–597. doi: 10.2337/db15-1541.
72. Kellogg TA, Bantle JP, Leslie DB, Redmond JB, Slusarek B, Swan T, Buchwald H, Ikramuddin S. Postgastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome: characterization and response to a modified diet. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4(4):492–499. doi: 10.1016/j.soard.2008.05.005.
73. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487–1495. doi: 10.2337/diacare.27.6.1487.
74. Patti ME, Li P, Goldfine AB. Insulin response to oral stimuli and glucose effectiveness increased in neuroglycopenia following gastric bypass. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(4):798–807. doi: 10.1002/oby.21043.
75. McLaughlin T, Peck M, Holst J, Deacon C. Reversible hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass: a consequence of altered nutrient delivery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1851–1855. doi: 10.1210/jc.2009-1628.
76. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Evidence from a single individual that increased plasma GLP-1 and GLP-1-stimulated insulin secretion



- after gastric bypass are independent of fore-gut exclusion. *Diabetologia*. 2014;57(7):1495–1499. doi: 10.1007/s00125-014-3258-0.
77. Walther A, Coots A, Nathan J, Kocoshis S, Tiao G. Physiology of the small intestine after resection and transplant. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29(2):153–158. doi: 10.1097/MOG.0b013e32835c9c9d.
78. Liou AP, Paziuk M, Luevano JM Jr, Machineni S, Turnbaugh PJ, Kaplan LM. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med*. 2013;5(178):178ra41. doi: 10.1126/scitranslmed.3005687.
79. Patti ME, Houten SM, Bianco AC, Bernier R, Larsen PR, Holst JJ, Badman MK, Maratos-Flier E, Mun EC, Pihlajamaki J, Auwerx J, Goldfine AB. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(9):1671–1677. doi: 10.1038/oby.2009.102.
80. Patti ME, Goldfine AB, Hu J, Hoem D, Molven A, Goldsmith J, Schwesinger WH, La Rosa S, Folli F, Kulkarni RN. Heterogeneity of proliferative markers in pancreatic  $\beta$ -cells of patients with severe hypoglycemia following Roux-en-Y gastric bypass. *Acta Diabetol*. 2017;54(8):737–747. doi: 10.1007/s00592-017-1001-2.
81. Fournet JC, Junien C. Genetics of congenital hyperinsulinism. *Endocr Pathol*. 2004;15(3):233–240. doi: 10.1385/ep:15:3:233.

## Postprandial hypoglycemia after upper gastrointestinal tract surgery: prevalence and pathophysiology (part 1)

M.Yu. Yukina<sup>1</sup> • M.O. Chernova<sup>1</sup> • E.A. Troshina<sup>1</sup> • V.V. Evdoshenko<sup>2,3</sup> • N.M. Platonova<sup>1</sup>

Nowadays obesity is a major health problem worldwide. Surgery is the most promising treatment for morbid obesity. There are two types of bariatric procedures, one to reduce the food intake volume and the other to limit the absorption of nutrients. Despite the indisputable advantages of bariatric surgery for weight loss, it is necessary to remember the potential risk of severe complications, such as hypoglycemic syndrome at 2 to 3 hours after ingestion of rapidly absorbable carbohydrates manifested by adrenergic and neuroglycopenic symptoms. According to the literature, the prevalence of post-bariatric postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia (PHH) varies from 10% to 75%. PHH in post-bariatric patients should be differentiated from the syndrome of non-insulinoma pancreatogenic hypoglycemia and from insulinoma; however, these diseases are described also in patients after bariatric surgery.

The mechanisms of PHH as an outcome of shunting bariatric procedures are currently not fully clear. According to the recent studies, incretin hypersecretion in response to the accelerated flow of carbohydrates into the small intestine plays a leading role in the inappropriate excess production of

insulin by the pancreas. In addition, there are hypotheses on a slower normalization of insulin production during more rapid bodyweight decrease and regression of insulin resistance, the role of alpha-cell dysfunction, disturbed negative feedback between insulin and ghrelin, compensatory hyperplasia and hypertrophy of the remaining enterocytes (including L-cells), changes in gut microflora, bile acids level and composition. A number of other mechanisms have also been proposed that require further studies.

**Key words:** bariatric surgery, gastric bypass surgery, postprandial hypoglycemia, dumping syndrome, insulin

**For citation:** Yukina MYu, Chernova MO, Troshina EA, Evdoshenko VV, Platonova NM. Postprandial hypoglycemia after upper gastrointestinal tract surgery: prevalence and pathophysiology (part 1). *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(4):285–296. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-029.

Received 29 April 2021; revised 16.05.2021; accepted 17 May 2021; published online 8 June 2021

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

### Authors' contributions

M.Yu. Yukina, the paper concept and design, data collection and management, text writing; M.O. Chernova, literature analysis, data collection and management, text writing; E.A. Troshina, text editing, approval of the final version of the manuscript; V.V. Evdoshenko, text editing, approval of the final version of the manuscript; N.M. Platonova, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Marina Yu. Yukina** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>  
✉ 11 Dm. Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 668 20 73.  
E-mail: endo-yukina@yandex.ru

**Maria O. Chernova** – Resident<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-4588>

**Ekaterina A. Troshina** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Clinical Endocrinology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

**Vladimir V. Evdoshenko** – MD, PhD, Head of the Clinical Center for Surgery of Overweight and Metabolic Disorders<sup>2</sup>; Professor, Chair of Experimental and Clinical Surgery, Biomedical Faculty<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-4868>

**Nadezhda M. Platonova** – MD, PhD, Head of Department of Therapeutic Endocrinology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>

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

<sup>2</sup>Institute of Plastic Surgery and Cosmetology; 27 Ol'khovskaya ul., Moscow, 105066, Russian Federation

<sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation



Точка зрения

# Радиотераностика нейроэндокринных неоплазий: *quo vadis*

Румянцев П.О.<sup>1</sup>

Нейроэндокринные неоплазии объединены по принципу нейроэндокринного происхождения и представлены гетерогенной группой опухолей различного потенциала злокачественности и биологического поведения. Эти опухоли могут локализоваться где угодно, но чаще всего – в гастроинтестинальной системе. Способность клеток опухоли экспрессировать специфические рецепторы и особенности метаболических процессов позволяют успешно применять молекулярную визуализацию (однофотонная эмиссионная компьютерная томография/позитронная эмиссионная томография) и радиотаргетную терапию для

диагностики и лечения пациентов с нейроэндокринными опухолями. Наибольшее применение в клинической практике получила соматостатин-рецепторная (рецепторы 2-го типа) радиотераностика. Улучшение диагностико-терапевтических характеристик новых радиолигандов, открытие новых рецепторно-метаболических мишеней, расширение спектра «медицинских» радиоизотопов и создание новых тераностических пар расширяют горизонты радиотераностики как интеграционное направление в современной биомедицине. В статье суммирован накопленный в мире опыт, освещено текущее состояние

и перспективы развития радиотераностики нейроэндокринных опухолей.

**Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли, радиотераностика, тераностика, молекулярная визуализация, радиотаргетная терапия

**Для цитирования:** Румянцев П.О. Радиотераностика нейроэндокринных неоплазий: *quo vadis*. Альманах клинической медицины. 2021;49(4):297–303. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-048.

Поступила 18.10.2021; доработана 06.11.2021; принята к публикации 08.11.2021; опубликована онлайн 16.11.2021

*Bene dignóscitur, bene curátur*  
*Хорошо распознается, хорошо лечится*  
*Гиппократ*

## Тераностика – новое направление в медицине

Термин «тераностика» стал набирать популярность с начала 2000-х – именно тогда появились первые публикации. Словосочетание родилось от слияния греческих слов *therapo* (терапия) и *gnosis* (распознавание, то есть диагностика). В научный обиход вошли термины «терагностика» и «тераностика», но последний возобладал. Принцип тераностики состоит в использовании диагностически информативного молекулярного метаболита, который впоследствии может быть применен с доказанным терапевтическим эффектом при минимальной токсичности.

Эндокринология стала «колыбелью» радиотераностики. Впервые радиоактивный йод для лечения болезни Грейвса (диффузный токсический зоб) применил в США эндокринолог Saul Hertz в январе 1940 г., а в 1942 г. эндокринолог Samuel Seidlin выполнил первую радиойодтерапию отдаленных метастазов рака щитовидной железы [1]. Объектом лечения был прогрессирующий тиреотоксикоз, вызванный в первом случае болезнью Грейвса, а во втором – гормональной гиперфункцией отдаленных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы в легких. В обеих ситуациях

**Румянцев Павел Олегович** – д-р мед. наук, заместитель главного врача<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>  
✉ 117312, г. Москва, проспект 60-летия Октября, 17–5, Российская Федерация.  
E-mail: [pavelrum@gmail.com](mailto:pavelrum@gmail.com)

одно и то же действующее вещество – радиоактивный йод – было использовано и с диагностической, и с лечебной целью. Следующая волна взрывного развития радиотераностики наблюдалась через 75 лет в связи с появлением и распространением новых технологий.

## Нужна ли радионуклидная диагностика после появления позитронно-эмиссионной томографии?

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), или двухфотонная эмиссионная томография, – радионуклидный томографический метод исследования внутренних органов человека, который при помощи специального визуализирующего оборудования (ПЭТ-сканер) позволяет отслеживать распределение в организме биологически активных соединений, меченных позитрон-излучающими радиоизотопами. В качестве активных соединений можно использовать вещества, участвующие в клеточном метаболизме, лиганды определенных рецепторов либо моноклональные антитела (см. ниже – радиотаргетные препараты).

Появление ПЭТ несколько не «отодвинуло» радионуклидную диагностику, или однофотонную

<sup>1</sup> ОО «Международный медицинский центр «СОГАЗ»; 191186, г. Санкт-Петербург, ул. Малая Конюшенная, 8, Российская Федерация

эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) – так принято именовать этот метод в зарубежной литературе. Так, например, появление компьютерной рентгеновской томографии не стало причиной отказа от обычных рентгеновских исследований. ПЭТ расширила и повысила разрешающую способность ОФЭКТ в области молекулярной визуализации. При этом методом выбора при радионуклидной терапии, индивидуальной дозиметрии и радионавигационной хирургии остается ОФЭКТ. Показания для назначения ПЭТ или ОФЭКТ определяются степенью метаболической активности патологического очага и его размером. При одинаково высокой метаболической активности порог детекции патологического очага на современном аппарате ОФЭКТ/КТ составляет 6–7 мм, а для ПЭТ/КТ – 3–4 мм. Таким образом, ПЭТ и ОФЭКТ прекрасно дополняют друг друга в области молекулярной визуализации, при этом метод ПЭТ более чувствительный, тогда как специфичность методов идентична [2].

Радиотаргетные препараты с патогенетической точки зрения можно разделить:

- на радиометаболические ( $^{131}\text{I}$ ,  $^{223}\text{Ra}$ , МЙБГ- $^{131}\text{I}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ -Оксабифор и др.) – радиофармацевтический препарат заходит в клетку и участвует в специфическом клеточном метаболизме (синтез гормонов или биологических медиаторов);
- на радиолигандные ( $^{177}\text{Lu}/^{67}\text{Cu}/^{225}\text{Ac}$ -DOTA-TATE/TOC/NOC, -PSMA, -FAPI, интегрин и др.) – радиофармпрепарат (лиганд) соединяется с определенными рецепторами на клетках опухоли по принципу антигена;
- на радиоиммунные ( $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}/^{131}\text{I}/^{225}\text{Ac}$ -моноклональные антитела) – радиофармацевтический препарат соединяется со специфическим рецептором на поверхности опухолевых клеток моноклональным антителом.

В диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей (НЭО) используются радиометаболические и радиолигандные препараты.

### Радиометаболические препараты для тераностики в эндокринологии

Радиометаболическая радионуклидная терапия использует «простые» метаболические субстраты: например, йод-131, который захватывается тиреоидными клетками, где бы они ни находились. В случае дифференцированного рака щитовидной железы йод-накопительная способность опухолевых клеток, как правило, сохраняется. В случае костных остеобластических метастазов «эксплуатируется» повышенный метаболизм кальция (используются такие кальциевые миметики, как стронций-89

(бета-излучатель) или радий-223 (альфа-излучатель)), а также фосфорсодержащие соединения (EDTMP или оксабифора), меченные самарием-153, рением-188 или лютецием-177.

В случае хромаффинных НЭО надпочечниковой (феохромочитома) или вненадпочечниковой (нейробластома, параганглиома) локализации применяется предшественник норадреналина метайодбензилгуанидин (МЙБГ). С целью радиометаболической терапии недавно в США был зарегистрирован препарат иобенгуан (Азедра), который представляет собой МЙБГ с замещенным в метапозиции стабильным йодом на радиоактивный йод-131, что позволяет использовать МЙБГ не только для визуализации, но и для лечения опухоли из хромаффинной ткани. Для производства радиофармпрепарата Азедра используется технология Ultratrace, запатентованная в США, позволяющая выполнять твердофазное замещение стабильного йода на йод-131 в МЙБГ. В результате удается получать МЙБГ с гораздо более высокой удельной активностью (англ. high specific activity, HSA) – в 58 раз выше, чем у МЙБГ по старой технологии (92,5 МБк/мкг против 1,59 МБк/мкг соответственно). Это позволило повысить не только эффективность, но и безопасность лечения, так как массы радиоактивного вещества для введения нужно в 6 раз меньше (0,2 мг против 1,2 мг соответственно) [3].

### Радиолигандные препараты для тераностики в эндокринологии

Соматостатиновые рецепторы – сопряженные с G-белком рецепторы (ССTr), экспрессирующиеся в подавляющем большинстве НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Из 5 возможных подтипов соматостатиновых рецепторов наиболее часто встречается подтип 2 – примерно у 90% опухолей ЖКТ. Экспрессия соматостатиновых рецепторов существенно ниже и наблюдается реже в низкодифференцированных (G3), чем в высокодифференцированных (G1–2) НЭО. НЭО легких часто экспрессируют рецепторы к соматостатину подтипов 2, 3 и 5. Некоторая экспрессия соматостатиновых рецепторов показана у хромаффинных опухолей (феохромочитома, параганглиома, нейробластома), при медулярном раке щитовидной железы и инсулиномах [4].

Аналоги соматостатина, которые могут связываться с различными подтипами соматостатиновых рецепторов, были предложены в качестве активных субстратов для ОФЭКТ и ПЭТ (табл. 1).

В зависимости от типа НЭО и, соответственно, предполагаемого типа экспрессирующегося соматостатинового рецептора можно выбрать



$^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE, который используется для визуализации НЭО с ССТр2,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC – для подтипов ССТр3 и ССТр5,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC для ССТр5 и др. К наиболее применяемым препаратам относятся  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE и  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC (в связи с наибольшей распространенностью соответствующих подтипов ССТр). Чувствительность соматостатин-рецепторной ПЭТ/КТ с этими радиофармпрепаратами и ОФЭКТ/КТ с  $^{99\text{mTc}}$ -EDDA/HYNIC-TOC варьирует от 88 до 93%, специфичность – от 88 до 95% [2, 5, 6].

Введение радиоактивного лютеция-177 в радиофармпрепарат со сродством к ССТр сделало из диагностического средства радиотерапевтическое. В 2017 г. J. Strosberg и соавт. опубликовали результаты рандомизированного клинического исследования III фазы (NETTER-1), сравнивающего эффективность и безопасность лечения прогрессирующих НЭО ЖКТ, содержащих ССТр2, препаратом  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE (Лютатера) и обычным аналогом соматостатина октреотидом. В результате исследования было показано существенное преимущество  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE (Лютатера) в улучшении безрецидивной и общей выживаемости пациентов при хорошей переносимости лечения [7].

## Интеграционная модель радиотераностики

Важным этапом выбора метода визуализации считается оценка уровня биомаркеров НЭО в крови и моче. Для медулярного рака щитовидной железы, например, пороговое значение для назначения ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -DOPA или ОФЭКТ/КТ с Текротидом – уровень кальцитонина крови более 150 пг/мл. Показанием к назначению любого метода молекулярной визуализации при НЭО служит повышение уровня хромогранина А в крови или других маркеров в соответствии с предполагаемой гормональной активностью НЭО [5]. С учетом особенностей исследуемой опухоли и доступности методов обследования проводится выбор молекулярной визуализации.

Раньше для ОФЭКТ-диагностики соматостатиновых рецепторов применялся  $^{111}\text{In}$ -Октреоскан (пентреотид – меченный радиоактивным индием октреотид, аналог соматостатина с высоким сродством к ССТр2 и ССТр5). Препарат был менее доступен и неудобен в клинической практике ввиду ограниченности и сложности производства  $^{111}\text{In}$  (реакторный изотоп), заказа и доставки в медицинское учреждение. Появившаяся в последние годы возможность выполнения ОФЭКТ/КТ с  $^{99\text{mTc}}$ -EDDA/HYNIC-TOC (Текротид) значительно расширяет возможности радионуклидной

**Таблица 1.** Нейроэндокринные неоплазии «глазами» молекулярной визуализации, ключевых биомаркеров и радиотаргетной терапии

Показатель	НЭО	МРЩЖ	Хромаффинные НЭО**
Метод выбора молекулярной визуализации*			
ОФЭКТ/КТ с Текротидом ( $^{99\text{mTc}}$ -EDDA-TOC) или ПЭТ/КТ с $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE/NOC/TOC	1 (G1–G2)	2	2
ПЭТ/КТ с $^{18}\text{F}$ -DOPA	2	1	Не показана
ОФЭКТ/КТ с МИБГ ( $^{123}\text{I}$ )	Не показана	Не показана	1
ПЭТ/КТ с $^{18}\text{F}$ FDG	3 (G3)	Не показана	Не показана
Биомаркеры для назначения молекулярной визуализации			
Уровень биомаркеров	XrA, 5-ГИУК > ВГРЗ†	Кальцитонин > 150 пг/мл	Метанефрин, норметафрин в моче > ВГРЗ†
Адьювантная радиотаргетная терапия			
Возможные радиофармпрепараты	Лютатера* ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE)	–	Азедра (МИБГ ( $^{131}\text{I}$ ) HSA), Лютатера ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE)

ВГРЗ – верхняя граница референсных значений, КТ – компьютерная томография, МИБГ – метайодбензилгуанидин, МРЩЖ – медулярный рак щитовидной железы, НЭО – нейроэндокринные опухоли, ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ – позитронная эмиссионная томография, XrA – хромогранин А, 5-ГИУК – 5-гидроиндолуксусная кислота

\*Цифры 1, 2, 3 означают приоритет последовательности выполнения исследования

\*\* К нейроэндокринным хромаффинным опухолям относят феохромоцитому, параганглиому и нейробластому

† Не является обязательным показанием для назначения

‡ В Российской Федерации препарат не зарегистрирован

диагностики опухолей, экспрессирующих ССТр [6]. Препарат можно изготовить в радиоизотопной лаборатории в любое время, цели его использования охватывают стадирование НЭО до операции, опухолеотропную гамма-навигацию во время операции и топическую диагностику рецидива опухоли при диспансерном наблюдении. Метод ОФЭКТ доступнее и дешевле, чем ПЭТ. Сканеров ОФЭКТ в мире в 5 раз больше, чем ПЭТ-сканеров (26 840 против 5450 соответственно), а в Российской Федерации это соотношение еще выше. Кроме того, во многих регионах Российской Федерации соматостатин-рецепторная ОФЭКТ включена в программу обязательного медицинского страхования (ОМС). В тех регионах, где в программе ОМС отсутствует ОФЭКТ, рекомендую включить это исследование в программу ОМС с учетом его более низкой стоимости и простоты выполнения в сравнении с ПЭТ (табл. 2, рис. 1, 2) [6].

**Таблица 2.** Радиотераностика нейроэндокринных опухолей (интеграционная модель)

Этапы лечебно-диагностического процесса	Диагностика (молекулярная визуализация)		Операция	Дозиметрия	Радионуклидная терапия	Диспансерное наблюдение
Цель	Стадия опухоли, экспрессия соматостатиновых рецепторов в клетках опухоли, контроль эффективности лечения		Интраоперационная радионавигация	Радиокинетика, планирование радионуклидной терапии	Дозиметрически обоснованная радиотаргетная терапия	Выявление и локализация рецидива опухоли, план ведения
Методы молекулярной визуализации	ОФЭКТ/КТ	ПЭТ/КТ	Гамма-зонд	ОФЭКТ	ОФЭКТ/КТ	ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ
Радио-фармпрепарат	<sup>99m</sup> Tc-EDDA-TOC (Тектротид)	<sup>68</sup> Ga-DOTA-TATE/NOС/ТОС	<sup>99m</sup> Tc-EDDA-ТОС (Тектротид), <sup>99m</sup> Tc-нанокolloид (сторожевые лимфоузлы)	<sup>177</sup> Lu-DOTA-TATE (Лютатера)*, <sup>177</sup> Lu-DOTA-ТОС (3-я фаза РКИ)	<sup>99m</sup> Tc-EDDA-ТОС (Тектротид), <sup>68</sup> Ga-DOTA-TATE/NOС/ТОС	
Дополнительные методы диагностики	УЗИ, МСКТ, МРТ, гистология + иммуногистохимия, биопсия, хромогранин А, 5-ГИУК, генетические предикторы					

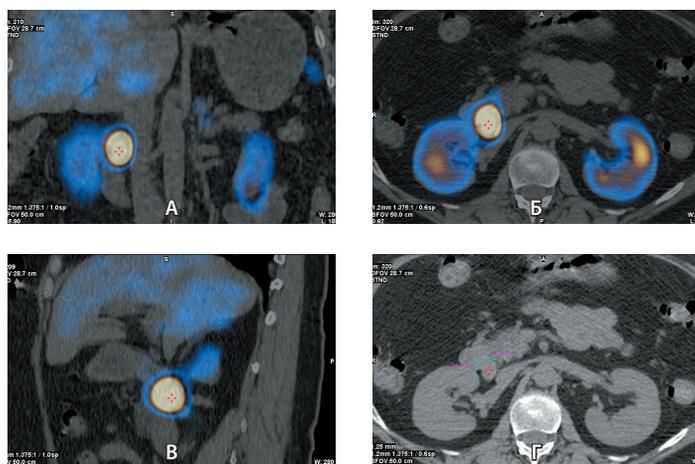
КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, УЗИ – ультразвуковое исследование, 5-ГИУК – 5-гидроиндолуксусная кислота

\* В Российской Федерации радиолигандный препарат не зарегистрирован

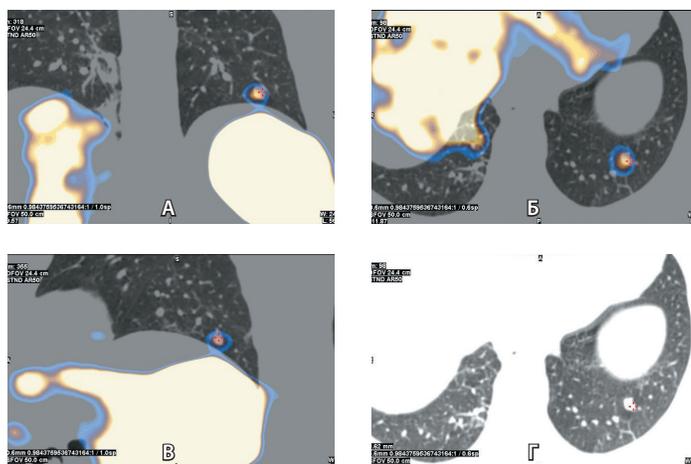
### Перспективы развития радиотераностики

С целью повышения эффективности соматостатин-рецепторных диагностических и терапевтических радиофармпрепаратов осуществляется переход с применяющихся сегодня агонистов рецепторов соматостатина (в основном 2-го типа) на антагонисты соматостатина. Рецепторная

аффинность агонистов и антагонистов сопоставима, но у последних гораздо больше потенциальных сайтов связывания. Применение принципа тераностики позволяет вначале визуализировать опухоль на ПЭТ/КТ, например, с <sup>68</sup>Ga-OPS201, и после локализации НЭО и подтверждения экспрессии ССт<sub>1</sub> опухолью провести радионуклидную терапию



**Рис. 1. А–В** – визуализация при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии/ компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ) с Тектротидом (<sup>99m</sup>Tc-EDDA-ТОС) нейроэндокринной гастринсекретирующей опухоли поджелудочной железы. Анализ крови: гастрин > 1000 пг/мл (13–115 пг/мл), хромогранин А – 1625 нг/мл (< 100 нг/мл); **Г** – визуализация проекции **Б** на КТ (без режима ОФЭКТ/КТ)



**Рис. 2. А–В** – визуализация при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии/ компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ) с Тектротидом (<sup>99m</sup>Tc-EDDA-ТОС) АКГТ-секретирующей нейроэндокринной опухоли в левом легком с клинической картиной гиперкортицизма. Анализ крови: адренокортикотропный гормон (АКТГ) (вечер) 68,35 пг/мл, кортизол в слюне в 23:00 46,15 нмоль/л, кортизол в суточной моче 7060 нмоль/сут; **Г** – визуализация проекции **Б** на КТ (без режима ОФЭКТ/КТ)



с  $^{177}\text{Lu}$ -OPS202, затем отследить результат можно при помощи посттерапевтической ОФЭКТ/КТ.

Для молекулярной визуализации доброкачественных инсулином и гиперинсулинизма у детей, при которых соматостатин-рецепторная скинтиграфия обладает слабой информативностью, за рубежом успешно используются радиофармпрепараты, тропные к рецептору глюкагонподобного пептида 1-го типа. В связи с тем что нативный лиганд глюкагонподобного пептида 1-го типа моментально разрушается ферментом дипептидилпептидазой-4, разработан его защищенный от деградации лиганд-аналог exendin-4. Таким образом, для топической молекулярной визуализации инсулином можно использовать ПЭТ/КТ с применением  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-exendin-4, а также ОФЭКТ/КТ с применением  $\text{Lys}^{40}(\text{AhxNYNIC-}^{99\text{mTc}}\text{]EDDA})\text{NH}_2$ -exendin-4 (в Российской Федерации не зарегистрированы). В клетках злокачественных инсулином часто экспрессируются соматостатиновые рецепторы 2-го типа, поэтому методом выбора в таких случаях выступает соматостатин-рецепторная скинтиграфия (ОФЭКТ или ПЭТ).

В клетках дедифференцированных нейроэндокринных карцином, не экспрессирующих соматостатиновые рецепторы 2-го типа, описана гиперэкспрессия хемокиновых рецепторов 4-го типа (CXCR4). В серии клинических исследований показана тераностическая эффективность ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor и последующей радиотаргетной терапией  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Pentixather [5, 8]. Исследования продолжаются.

Ауторадиографические исследования (на клеточных линиях) обнаружили трансмембранный G-связанный рецептор холецистокинина-2 (ХЦК2р) в качестве перспективной мишени для радиотераностики. Гиперэкспрессия ХЦК2р зафиксирована более чем в 90% случаев медулярного рака щитовидной железы, а также при мелкоклеточном раке легкого. В случае медулярного рака данная находка представляется многообещающей, с учетом того, что эта агрессивная нейроэндокринная карцинома крайне редко и слабо экспрессирует рецепторы к соматостатину, поэтому возникают проблемы с молекулярной визуализацией и радионуклидной терапией. Это особенно актуально в связи с тем, что 40–50% медулярных карцином первично выявляются на стадии с отдаленными метастазами [9].

Мезентериальный фиброз – опасное осложнение НЭО, чреватое жизнеугрожающей обструкцией и ишемией кишечника. Фибробласт-активирующие протеины (англ. fibroblast activation protein, FAP) чрезмерно экспрессированы

в опухоль-ассоциированных фибробластах большого числа (более 30) злокачественных опухолей, и НЭО тут не исключение [10]. Сегодня радиофармпрепараты с FAP-специфическими ингибиторами интенсивно изучаются для радиотераностики НЭО в серии экспериментальных исследований. Разрабатываются новые радиолиганды (как для радионуклидной диагностики, так и для терапии), обладающие более высокой селективностью к клеткам опухоли [10].

Расширяется также перечень радиоактивных изотопов для радиотераностики. Среди бета-излучающих изотопов, помимо широко известных  $^{131}\text{I}/^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ , наиболее перспективны, на мой взгляд, изотопы меди, скандия и тербия (соответственно, меченные  $^{64}\text{Cu}$  радиофармпрепараты для ПЭТ-диагностики и  $^{67}\text{Cu}$  – для радионуклидной терапии). У изотопа  $^{64}\text{Cu}$  относительно короткий период полураспада – 12,7 часа ( $^{18}\text{F}$  – 110 мин,  $^{68}\text{Ga}$  – 68 мин), высокое пространственное разрешение и образование стабильных комплексов с хелатирующими агентами, поэтому интерес к нему нарастает [11]. Другой не менее интересный радиоизотоп для радиотераностики – скандий, соответственно, меченные  $^{44}\text{Sc}$  радиофармпрепараты для диагностики (ПЭТ/КТ) и  $^{47}\text{Sc}$  – для радионуклидной терапии. Период полураспада позитрон-излучающего  $^{44}\text{Sc}$  составляет 4 часа. По химическим свойствам и биологическому поведению скандий подобен хорошо изученному лютецию-177 ( $^{177}\text{Lu}$ , период полураспада 6,65 сут, бета-энергия 134 кэВ, гамма-энергия (10%) 208 кэВ) и иттрию-90 ( $^{90}\text{Y}$ , период полураспада 2,67 сут, бета-энергия 934 кэВ, гамма-энергия отсутствует). С радиобиологической точки зрения изотопы  $^{67}\text{Cu}$  (период полураспада 2,58 сут, бета-энергия 562 кэВ, гамма-энергия (50%) – 185 кэВ) и  $^{47}\text{Sc}$  (период полураспада 3,35 сут, бета-энергия 162 кэВ, гамма-энергия (68%) – 159 кэВ) имеют высокий потенциал для радионуклидной терапии и ее ОФЭКТ-визуализации. В настоящее время проводятся клинические исследования радиолигандного препарата с  $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$  и экспериментальные исследования с  $^{44}\text{Sc}/^{47}\text{Sc}$  [5, 11, 12]. Довольно интригующие перспективы в плане радионуклидной терапии есть у тербия-161 ( $^{161}\text{Tb}$ , период полураспада 6,9 сут, бета-энергия 154 кэВ, гамма-энергия (10%) – 75 кэВ). В тераностической паре у тербия есть даже два «диагностических» изотопа: для ОФЭКТ-диагностики и предлечевой дозиметрии –  $^{155}\text{Tb}$  (период полураспада 5,5 сут, гамма-энергия (32%) – 87 кэВ), а для ПЭТ-диагностики –  $^{152}\text{Tb}$  (период полураспада 17,5 сут). Новые тераностические пары  $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$ ,  $^{44}\text{Sc}/^{47}\text{Sc}$  и  $^{152}\text{Tb}/^{155}\text{Tb}/^{161}\text{Tb}$  представляются идеальными с радиохимической и радиобиологической



позиций, так как в основе их лежит один и тот же химический элемент. Необходимо отметить, что сегодня производство вышеозначенных изотопов сложнее и дороже, чем  $^{18}\text{F}$  и  $^{68}\text{Ga}$ . Однако технологии не стоят на месте, а результаты эффективности и безопасности новых радиотераностиков помогут оценить, насколько они будут востребованы в клинической практике в будущем [13].

Среди альфа-излучающих изотопов в радиотераностике наиболее перспективны радий-223 ( $^{223}\text{Ra}$ , период полураспада 11 дней) и актиний-225 ( $^{225}\text{Ac}$ , период полураспада 10 дней). Изучается также торий-227 ( $^{227}\text{Th}$ , период полураспада 19 дней) [14].

## Заключение

Тераностика сегодня применяется во многих областях технологий и биомедицины (нанотераностика, магнитотераностика, оптотераностика и пр.). Развитие молекулярной визуализации и таргетной радионуклидной терапии основывается на накопленных доказательных знаниях о физиологическом метаболизме и постоянно пополняется опытом различных вариаций нормы. Тем не менее для ее развития необходимо научиться обходить «подводные камни» (артефакты, технические огрехи и пр.). По своей

природе радиотераностика мультимодальна и междисциплинарна. Мультимодальность заключается в ассимиляции всех других методов инструментальной (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, эндоскопия) и лабораторной (биомаркеры, гормоны, метаболомика, генетика, транскриптомика, протеомика) диагностики. Обязательное условие развития радиотераностики – трансфер технологий, интерференция знаний и опыта, международная коммуникация. Внедрение технологий, основанных на принципах тераностики, в алгоритмы диагностики и лечения больных с НЭО позволит на более ранних этапах определять локализацию опухоли и наличие метастазов, до проведения оперативного лечения понимать, какие рецепторы экспрессирует опухоль и какую радиотаргетную терапию можно применить в данном конкретном случае, что, безусловно, улучшит исходы лечения и оптимизирует наблюдение за пациентом.

В целях развития тераностики в нашей стране мы создали Ассоциацию развития тераностики ([www.theranostics.pro](http://www.theranostics.pro)) и приглашаем всех ознакомиться с деятельностью нашей ассоциации, а при желании – присоединиться к ней. ☺

## 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.

### Участие автора

Автор прочел и одобрил финальную версию статьи перед публикацией, согласен нести ответственность за все аспекты работы и гарантирует, что им надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

### Благодарности

Автор выражает благодарность д.м.н. И.А. Иловойской за идею написать статью.

## Литература / References

1. Румянцев ПО, Корнев СВ. История появления терапии радиоактивным йодом. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015;11(4):51–55. doi: 10.14341/ket2015451\_55. [Rumiantsev PO, Korenev SV. [The history of radioiodine therapy beginnings]. Clinical and Experimental Thyroidology. 2015;11(4):51–55. Russian. doi: 10.14341/ket2015451\_55.]
2. Баранова ОД, Румянцев ПО, Слащук КЮ, Петров ЛО. Радионуклидная диагностика и терапия у пациентов с нейроэндокринными опухолями. Эндокринная хирургия. 2018;11(4):178–190. doi: 10.14341/serg9572. [Baranova OD, Rumiantsev PO, Slashchuk KYu, Petrov LO. [Radionuclide imaging and therapy in patients with neuroendocrine tumors]. Endocrine Surgery. 2017;11(4):178–190. Russian. doi: 10.14341/serg9572.]
3. Pryma DA, Chin BB, Noto RB, Dillon JS, Perkins S, Solnes L, Kostakoglu L, Serafini AN, Pampaloni MH, Jensen J, Armor T, Lin T, White T, Stambler N, Apfel S, DiPippo VA, Mahmood S, Wong V, Jimenez C. Efficacy and safety of high-specific-activity  $^{131}\text{I}$ -MIBG therapy in patients with advanced pheochromocytoma or paraganglioma. J Nucl Med. 2019;60(5):623–630. doi: 10.2967/jnumed.118.217463.
4. Румянцев ПО, Языкова ДР, Слащук КЮ, Дегтярев МВ, Ясюченя ВС, Серженко СС, Шеремета МС, Дедов ИИ. Персонализированная диагностика хромаффинных опухолей (феохромоцитома, парангангиома) в онкоэндокринологии. Эндокринная хирургия. 2018;12(1):19–39. doi: 10.14341/serg9731. [Rumyantsev PO, Yazykova DR, Slashchuk KYu, Degtyarev MV, Yasyuchenya VS, Serzhenko SS, Sheremeta MS, Dedov II. [Personalized diagnostics of chromaffin tumors (pheochromocytoma, paraganglioma) in oncoendocrinology]. Endocrine Surgery. 2018;12(1):19–39. Russian. doi: 10.14341/serg9731.]
5. Refardt J, Hofland J, Kwadwo A, Nicolas GP, Rottenburger C, Fani M, Wild D, Christ E. Theranostics in neuroendocrine tumors: an overview of current approaches and future challenges. Rev Endocr Metab Disord. 2021;22(3):581–594. doi: 10.1007/s11154-020-09552-x.



6. Briganti V, Cuccurullo V, Berti V, Di Stasio GD, Linguanti F, Mungai F, Mansi L.  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC is a new opportunity in neuroendocrine tumors of the lung (and in other malignant and benign pulmonary diseases). *Curr Radiopharm.* 2020;13(3):166–176. doi: 10.2174/1874471013666191230143610.
7. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, Mittra E, Kunz PL, Kulkarni MH, Jacene H, Bushnell D, O'Dorisio TM, Baum RP, Kulkarni HR, Caplin M, Lebtahi R, Hobday T, Delpassand E, Van Cutsem E, Benson A, Srirajaskanthan R, Pavel M, Mora J, Berlin J, Grande E, Reed N, Seregni E, Öberg K, Lopera Sierra M, Santoro P, Thevenet T, Erion JL, Ruzsniowski P, Kwekkeboom D, Krenning E; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017;376(2):125–135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427.
8. Weich A, Werner RA, Buck AK, Hartrampf PE, Serfling SE, Scheurlen M, Wester HJ, Meining A, Kircher S, Higuchi T, Pomper MG, Rowe SP, Lapa C, Kircher M. CXCR4-directed PET/CT in patients with newly diagnosed neuroendocrine carcinomas. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(4):605. doi: 10.3390/diagnostics11040605.
9. White JM, Escorcía FE, Viola NT. Perspectives on metals-based radioimmunotherapy (RIT): moving forward. *Theranostics.* 2021;11(13):6293–6314. doi: 10.7150/thno.57177.
10. Koustoulidou S, Hoorens MWH, Dalm SU, Mahajan S, Debets R, Seimbille Y, de Jong M. Cancer-associated fibroblasts as players in cancer development and progression and their role in targeted radionuclide imaging and therapy. *Cancers (Basel).* 2021;13(5):1100. doi: 10.3390/cancers13051100.
11. Boschi A, Martini P, Janevik-Ivanovska E, Duatti A. The emerging role of copper-64 radiopharmaceuticals as cancer theranostics. *Drug Discov Today.* 2018;23(8):1489–1501. doi: 10.1016/j.drudis.2018.04.002.
12. Singh A, van der Meulen NP, Müller C, Klette I, Kulkarni HR, Türlér A, Schibli R, Baum RP. First-in-human PET/CT imaging of metastatic neuroendocrine neoplasms with cyclotron-produced  $^{44}\text{Sc}$ -DOTATOC: A proof-of-concept study. *Cancer Biother Radiopharm.* 2017;32(4):124–132. doi: 10.1089/cbr.2016.2173.
13. Mansi R, Fani M. Radiolabeled peptides for cancer imaging and therapy: from bench-to bedside. *Chimia (Aarau).* 2021;75(6):500–504. doi: 10.2533/chimia.2021.500.
14. Kunikowska J, Królicki L. Targeted  $\alpha$ -emitter therapy of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med.* 2020;50(2):171–176. doi: 10.1053/j.seminuclmed.2019.11.003.

## Radiotheranostics of neuroendocrine neoplasms: *quo vadis*

P.O. Rumyantsev<sup>1</sup>

Neuroendocrine neoplasms are grouped based on their neuroendocrine origin and represented by a heterogeneous tumor cluster with various malignancy potentials and types of biological behavior. These tumors can localize anywhere, but most commonly within the gastrointestinal tract. The ability of tumor cells to express specific receptors and particulars of their metabolism make it possible to successfully use molecular visualization (single-photon emission computed tomography/positron emission tomography) and radiotargeted therapy for diagnosis and treatment of patients with neuroendocrine tumors. In clinical practice, somatostatin receptor (receptors type 2) radiotheranostics has been used most widely. Improvement of diagnostic and therapeutic characteristics of new radioligands, discovery of new receptor and metabolic targets, widening of the medical isotope spectrum and development of

new theranostic pairs open wide horizons for radiotheranostics as an integral field in modern biomedicine. The paper summarizes the worldwide experience, highlights the state-of-the-art and future development of radiotheranostics of neuroendocrine tumors.

**Key words:** neuroendocrine tumors, radiotheranostics, theranostics, molecular visualization, radiotargeted therapy

**For citation:** Rumyantsev PO. Radiotheranostics of neuroendocrine neoplasms: quo vadis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2021;49(4):297–303. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-048.

Received 18 October 2021; revised 6 November 2021; accepted 8 November 2021; published online 16 November 2021

### Conflict of interests

The author declares no conflict of interests.

### Authors' contributions

The author has equally contributed to the manuscript, has read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

### Acknowledgements

The author would like to acknowledge I.A. Illovayskaya, MD, PhD, for the idea of the paper.

**Pavel O. Rumyantsev** – MD, PhD, Deputy Chief Physician<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>

✉ 17–5 prospekt 60-letiya Oktyabrya, Moscow, 117312, Russian Federation.  
E-mail: pavelrum@gmail.com

<sup>1</sup>International Medical Center "SOGAZ"; 8 Malaya Konyushennaya ul., Saint Petersburg, 191186, Russian Federation



Журнал  
«Альманах клинической медицины»  
доступен на сайте:

[almclinmed.ru](http://almclinmed.ru)

План выпусков на 2022 год

Том 50, № 1. Тема номера: **онкология**

Том 50, № 2. Тема номера: **неврология**

Том 50, № 3. Тема номера: **кардиология**

Том 50, № 4. Тема номера: **лучевая диагностика**

Том 50, № 5. Тема номера: **эндокринология**

Том 50, № 6. Тема номера: **гастроэнтерология**

Том 50, № 7. Тема номера: **дерматовенерология**

Том 50, № 8. Тема номера: **политематический**

Подача рукописей только через  
сайт журнала [almclinmed.ru](http://almclinmed.ru)

