



PMJ.  
МЕДИЦИНСКОЕ  
ОБОЗРЕНИЕ  
Russian Medical Inquiry

---

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

---

ТЕМА НОМЕРА  
**Эндокринология**

MAIN TOPIC  
ENDOCRINOLOGY



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**  
**Каприн А.Д., академик РАН**  
**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Алексеева Людмила Ивановна**, д.м.н., профессор, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

**Алексеев Борис Яковлевич**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Балязин Виктор Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Баранова Анча**, профессор, Университет Джорджа Мейсона, Фэрфакс, США

**Беляев Алексей Михайлович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Вербовой Андрей Феликсович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

**Винник Юрий Семенович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

**Гиляревский Сергей Руджерович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Губергриц Наталья Борисовна**, профессор, Многопрофильная Клиника Into-Sana, Одесса, Украина

**Давтян Тигран Камоевич**, д.б.н., профессор, Rhea Pharma, Ереван, Армения

**Доброхотова Юлия Эдуардовна**, д.м.н., профессор, ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Емельянов Александр Викторович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Заплатников Константин**, д.м.н., Центр ядерной медицины и радиологии, Нюрнберг, Германия

**Ижевская Вера Леонидовна**, д.м.н., ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

**Калужин Олег Витальевич**, д.м.н., профессор, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Кинкулькина Марина Аркадьевна**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Козлов Иван Генрихович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

**Кульчавеня Екатерина Валерьевна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, Новосибирск, Россия

**Лукушкина Елена Федоровна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

**Ненашева Наталья Михайловна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Овчинников Андрей Юрьевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Пивоварова-Рамич Ольга**, д.м.н., Немецкий институт питания Потсдам-Ребрюке, Нутеталь, Германия

**Рудович Наталья**, профессор, Больница Бюлах, Бюлах, Швейцария

**Синякова Любовь Александровна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Снарская Елена Сергеевна**, д.м.н., профессор, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Терещенко Сергей Николаевич**, д.м.н., профессор, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Титова Ольга Николаевна**, д.м.н., доцент, НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Фазылов Вильдан Хайруллаевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

**Шемеровский Константин Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

**Бабенко Алина Юрьевна**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Баткаев Эдуард Алексеевич**, д.м.н., профессор, ФГАУ ВО РУДН, Москва, Россия

**Визель Александр Андреевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

**Верткин Аркадий Львович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Восканян Сергей Эдуардович**, д.м.н., профессор, Центр хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

**Гаврилова Светлана Ивановна**, д.м.н., профессор, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия

**Гамидов Сафар Исраилович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Горелов Александр Васильевич**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

**Демикова Наталья Сергеевна**, д.м.н., доцент, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Драпкина Оксана Михайловна**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва, Россия

**Каратеев Андрей Евгеньевич**, д.м.н., ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

**Кит Олег Иванович**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Кунельская Наталья Леонидовна**, д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва, Россия

**Маев Игорь Вениаминович**, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Малли Юдит**, профессор, Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

**Недогода Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

**Окулов Алексей Борисович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Руднов Владимир Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

**Сиденкова Алена Петровна**, д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

**Спирин Николай Николаевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

**Ткачева Ольга Николаевна**, д.м.н., профессор, ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Хак Сайед Атигул**, профессор, Медицинский университет Bangabandhu Sheikh Mujib, Дакка, Бангладеш

**Хуснутдинова Эльза Камильевна**, член-корр. РАО, д.б.н., профессор, ИБГ УФИЦ РАН, Уфа, Россия

**Цветко Иван**, д.м.н., Университетская больница Merkur, Загреб, Хорватия

**Элой Андерсон**, профессор, Медицинская школа Нью-Джерси, Ньюарк, США

**Юренева Светлана Владимировна**, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

**РМЖ.**  
**Медицинское обозрение**

Т. 6, № 9, 2022

**Учредитель**

ООО «Русский Медицинский Журнал»

**Издатель и редакция**

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <http://www.rmj.ru>

**главный редактор**

А.Д. Каприн

**шеф-редактор**

Ю.Е. Ефремова

**медицинские редакторы**

Ж.Г. Оганезова

М.В. Челюканова

Л.С. Лоденкова

С.В. Николаева

**редактор-корректор**

Т.В. Дека

**директор по развитию**

А.М. Шутая

**коммерческий директор**

О.В. Филатова

**отдел рекламы**

М.М. Андрианова

**дизайн**

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

**отдел распространения**

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

**техническая поддержка**

**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

**Отпечатано: ООО «Вива-Стар»**

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 40 000 экз. Заказ № 321347

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору  
в сфере связи, информационных технологий и массовых  
коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации

«РМЖ (Русский Медицинский Журнал).

Медицинское обозрение»

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,  
в связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации,  
причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает  
с мнениями авторов



Статьи доступны под лицензией Creative Commons  
«Атрибуция» 4.0 Всемирная (CC BY 4.0).

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных  
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2021 – 0,590

▲ — на правах рекламы

Свободная цена

**Дата выхода в свет**

27.10.2022

# Содержание

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### Факторы, ассоциированные с тяжестью течения тиреотоксической фибрилляции предсердий

Д.А. Пономарцева, А.Ю. Бабенко ..... 494

### Кардиометаболические особенности постковидного синдрома у лиц пожилого и старческого возраста с коморбидной патологией

А.А. Старичкова, О.В. Цыганкова,  
Л.Д. Хидирова, В.Л. Лукинов,  
П.И. Литвиненко, А.А. Старичков ..... 501

## ОБЗОРЫ

### Гипотиреоз — междисциплинарная проблема

А.Ф. Вербовой, Ю.А. Долгих,  
Н.И. Вербовая ..... 509

### Дефицит витамина D у детей с ожирением: следствие или причина?

Е.В. Каннер, М.Л. Максимов,  
И.Д. Каннер, А.В. Горелов ..... 516

### Фактор некроза опухоли $\alpha$ и его роль в патологии

И.В. Терещенко, П.Е. Каюшев ..... 523

### Эндокринологические нежелательные явления на фоне терапии ингибиторами контрольных точек у пациентов со злокачественными новообразованиями

К.Ю. Жеребчикова, Ю.П. Сыч,  
М.В. Амосова, М.И. Секачева,  
В.В. Фадеев, А.А. Виленский ..... 528

## КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

### Трудности и ошибки диагностики вторичного гипокортицизма у больных старческого возраста

И.В. Терещенко ..... 534

## EDITOR-IN-CHIEF

**Andrei D. Kaprin**, Academician of the Russian Academy of Sciences,  
P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

## EDITORIAL BOARD

**Lyudmila I. Alekseeva**, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

**Boris Ya. Alekseev**, Professor, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

**Viktor A. Balyazin**, Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Ancha Baranova, Professor**, George Mason University, Fairfax, USA

**Aleksei M. Belyaev**, Professor, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation

**Andrei F. Verbovoi**, Professor, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

**Yurii S. Vinnik**, Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetskii, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Sergei R. Gilyarevskii**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Natal'ya B. Gubergriks**, Professor, Multidisciplinary clinic Into-Sana, Odessa, Ukraine

**Tigran K. Davtyan**, Professor, Rhea Pharma, Yerevan, Armenia

**Yulia E. Dobrokhotova**, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr V. Emel'yanov**, Professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

**Konstantin Zaplatnikov, PhD**, Nuclear medicine thyroid center, Nuernberg, Germany

**Vera L. Izhevskaya**, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

**Oleg V. Kalyuzhin**, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation  
**Ivan G. Kozlov**, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

**Marina A. Kinkulkina**, Corresponding Member of RAS, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Ekaterina V. Kul'chavenya**, Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Elena F. Lukushkina**, Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Natal'ya M. Nenasheva**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Andrei Y. Ovchinnikov**, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Olga Ramich (Pivovarova)**, PhD, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal, Germany

**Natalia Rudovich, Professor**, Department of Internal Medicine, Spital Bülach, Bülach, Switzerland

**Lyubov' A. Sinyakova**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Elena S. Snarskaya**, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

**Sergei N. Tereshchenko**, Professor, Scientific Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Moscow, Russian Federation

**Olga N. Titova**, Associate Professor, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

**Vil'dan Kh. Fazylov**, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

**Konstantin A. Shemerovskii**, Professor, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

## SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

**Alina Yu. Babenko**, Professor, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

**Eduard A. Batkaev**, Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr A. Vazel'**, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

**Arkadii L. Verkin**, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Sergei E. Voskanyan**, Professor, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

**Svetlana I. Gavrilova**, Professor, Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

**Safar I. Gamidov**, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr V. Gorelov**, Corresponding Member of RAS, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

**Natal'ya S. Demikova**, Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Oksana M. Drapkina**, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

**Andrei E. Karateev**, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

**Oleg I. Kit**, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Natal'ya L. Kunel'skaya**, Professor, L.I. Sverzhvsky Scientific Research Clinical Institute for Otorinolaryngology, Moscow, Russian Federation

**Igor' V. Maev**, Academician of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Judit Mally**, Professor, Institute of Neurorehabilitation, Sopron, Hungary

**Sergei V. Nedogoda**, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

**Aleksei B. Okulov**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Vladimir A. Rudnov**, Professor, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

**Alena P. Sidenkova**, Associate Professor, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

**Nikolai N. Spirin**, Professor, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

**Ol'ga N. Tkacheva**, Professor, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

**Syed Atiqul Haq**, Professor, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh

**Elza K. Khusnutdinova**, Corresponding Member of RAE, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the RAS, Ufa, Russian Federation

**Ivan Cvjetko**, PhD, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

**Jean Anderson Eloy**, Professor, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, USA

**Svetlana V. Yureneva**, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

## Russian Medical Inquiry

T. 6, № 9, 2022

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

### Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Inform»

8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation

Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://www.rusmedreview.com/>

### Editor-in-chief

Andrei D. Kaprin

### Executive Editor

Yuliya E. Efremova

### Scientific Editors

Janna G. Oganezova

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

Svetlana V. Nikolaeva

### Proof-reader

Tat'yana V. Deka

### Director of Development

Alexandra M. Shutaya

### Commercial director

Olga V. Filatova

### Publicity department

Maya M. Andrianova

### Design

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

### Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

### Technical support and Internet version

Konstantin V. Bogomazov

### Printed: LLC «Viva-Star»

Address: 20-3, Electrozavodskaya str.,

Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 40,000 copies. Order № 321347

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service

for Supervision of Communications,

Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)

on August 3, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law

No. 436-FZ «On Protection of Children from Information

Harmful to Their Health and Development»

do not apply to this journal.

The editorial office is not responsible

for the content of advertising materials.

Published articles are not returned and are

the property of the editorial office.

The opinion of the editorial office does

not always coincide with the views of the authors.



All papers are licensed under a Creative Commons  
«Attribution» 4.0 International License (CC BY 4.0).

▲ — for publicity

Open price

### Date of issue:

October 27, 2022

# Contents

## ORIGINAL RESEARCH

### Factors associated with the symptom severity of thyrotoxic atrial fibrillation

*D.A. Ponomartseva, A.Yu. Babenko* ..... 494

### Cardiometabolic characteristics of post-COVID-19 syndrome in elderly and senile patients with comorbidities

*A.A. Starichkova, O.V. Tsygankova,  
L.D. Khidirova, V.L. Lukinov,  
P.I. Litvinenko, A.A. Starichkov* ..... 501

## REVIEW ARTICLES

### Hypothyroidism is an interdisciplinary problem

*A.F. Verbovoy, Yu.A. Dolgikh,  
N.I. Verbovaya* ..... 509

### Vitamin D deficiency in children with obesity: consequence or cause?

*E.V. Kanner, M.L. Maksimov,  
I.D. Kanner, A.V. Gorelov* ..... 516

### Tumor necrosis factor $\alpha$ and its role in pathologies

*I.V. Tereshchenko, P.E. Kayushev* ..... 523

### Endocrine adverse events in patients with malignant neoplasms receiving treatment with immune checkpoint inhibitors

*K.Yu. Zherebchikova, Yu.P. Sych,  
M.V. Amosova, M.I. Sekacheva,  
V.V. Fadeev, A.A. Vilensky* ..... 528

## CLINICAL PRACTICE

### Difficulties and diagnostic errors in old patients with secondary adrenal insufficiency

*I.V. Tereshchenko* ..... 534

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-494-500

## Факторы, ассоциированные с тяжестью течения тиреотоксической фибрилляции предсердий

Д.А. Пономарцева, А.Ю. Бабенко

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** установить факторы, ассоциированные с тяжестью течения тиреотоксической фибрилляции предсердий (ТФП). **Материал и методы:** в исследование включено 70 пациентов с манифестным тиреотоксикозом и ТФП. Тяжесть ТФП оценивалась по следующим параметрам: тип фибрилляции предсердий (ФП), функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности (СН) и фракция выброса (ФВ) на фоне ФП, выраженность симптомов ФП по шкале Европейской ассоциации ритма сердца (EHRA), частота сокращений желудочков (ЧСЖ) на фоне ФП. Проводилось сравнение клинико-anamnestических и эхокардиографических параметров у пациентов с различной тяжестью ТФП для выявления факторов, ассоциированных с тяжелым течением ТФП, под которым подразумевались персистирующий тип ФП, III–IV ФК СН, ФВ < 50%, EHRA 3–4 и ЧСЖ ≥ 90 в минуту.

**Результаты исследования:** из клинико-anamnestических параметров только мужской пол являлся предиктором более тяжелого течения ТФП, т. е. персистирующего типа ФП, снижения ФВ < 50%, развития СН III–IV ФК и симптомов ФП 3–4 по EHRA. Из параметров эхокардиографии диаметр левого предсердия был ассоциирован с типом, индекс массы миокарда левого желудочка — с тяжестью симптомов ФП по шкале EHRA, оба этих параметра — с ФК СН и ФВ на фоне ТФП.

**Заключение:** в настоящем исследовании выявлены факторы, ассоциированные с тяжестью течения ТФП. Это может быть полезно для прогнозирования течения ТФП и в перспективе для улучшения качества рекомендаций по ведению пациентов с ТФП.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** тиреотоксикоз, гипертиреоз, фибрилляция предсердий, тиреотоксическая фибрилляция предсердий, болезнь Грейвса.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Пономарцева Д.А., Бабенко А.Ю. Факторы, ассоциированные с тяжестью течения тиреотоксической фибрилляции предсердий. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(9):494–500. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-494-500.

## Factors associated with the symptom severity of thyrotoxic atrial fibrillation

D.A. Ponomartseva, A.Yu. Babenko

V.A. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim:** to identify factors associated with the symptom severity of thyrotoxic atrial fibrillation (TAF).

**Patients and Methods:** this retrospective study included 70 patients with overt hyperthyroidism and TAF. The following parameters were used to assess TAF severity: the type of atrial fibrillation (AF); functional class (f.c.) of the heart failure (HF) and the ejection fraction (EF) coexisting with AF; evaluation of AF-related symptoms using the European Heart Rhythm Association score (EHRA); and the ventricular contraction rate (VCR) during AF. Clinical features, medical history and echocardiographic parameters were compared in patients with different TAF severity to determine factors, associated with severe clinical course of TAF, meeting the following criteria: persistent type of AF; III-IV f.c. of the heart failure; EF < 50%; EHRA 3–4; and VCR ≥ 90 per minute.

**Results:** as regards the clinical features and medical history, only male gender was considered as a predictor of the severe course of TAF defined as follows: the persistent type of AF, a decrease in EF < 50%, the development of heart failure III-IV f.c., and the severe AF symptoms (EHRA 3–4). The echocardiographic parameters: the left atrium diameter was associated with the type of AF, and the left ventricle mass index was associated with EHRA symptom severity class. Both parameters were associated with the heart failure f.c. and the EF during TAF.

**Conclusion:** factors associated with the symptom severity of TAF, were identified in the study. These findings could be used for predicting the clinical course of TAF and, in the future, for optimizing the guidelines for the management of patients with TAF.

**KEYWORDS:** thyrotoxicosis, hyperthyroidism, atrial fibrillation, thyrotoxic atrial fibrillation, Graves' disease.

**FOR CITATION:** Ponomartseva D.A., Babenko A.Yu. Factors associated with the symptom severity of thyrotoxic atrial fibrillation. Russian Medical Inquiry. 2022;6(9):494–500 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-494-500.

### ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляцию предсердий (ФП) называют самым серьезным осложнением тиреотоксикоза, поскольку она развивается достаточно часто (в 10–15% случаев) и ассоциирована с повышением риска смертности [1, 2]. Есть доказательства, что пациенты с ФП и гипертиреозом отличаются от пациентов с ФП и нормальной функцией щито-

видной железы как клинически [3], так и патофизиологически [4]. При этом недостаточно данных, описывающих характеристики и исходы пациентов с тиреотоксической ФП (ТФП). Также важно отметить недостаточность рекомендаций в отношении стратегий лечения этой группы пациентов [3]. Изучение особенностей течения ТФП, выявление предикторов ее неблагоприятного течения обеспе-

чат более глубокое понимание отличий ТФП от ФП другой этиологии, помогут в создании более подробных рекомендаций для пациентов с ТФП.

При анализе литературы был обнаружен ряд исследований, изучавших соотношение клинических типов ТФП, результаты которых противоречивы. Одни исследования демонстрируют преобладание пароксизмального типа [5, 6], другие — персистирующего [7, 8]. В одном исследовании также проводилось изучение ассоциированных с типом ТФП факторов: длительность тиреотоксикоза менее 1 года (отношение шансов (ОШ) 4,3, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–16,6) и более низкий уровень свободного тетраiodтиронина (ОШ 0,97, 95% ДИ 0,95–0,99) были ассоциированы с пароксизмальной ФП [6]. С нашей точки зрения, к характеристикам течения ТФП, кроме клинического типа, можно отнести также тяжесть симптомов ФП и развившейся сердечной недостаточности (СН) на фоне ФП, частоту сокращений желудочков (ЧСЖ) на фоне ФП. В литературе не было обнаружено исследований, описывающих данные характеристики у пациентов с ТФП.

Таким образом, характеристики тяжести течения ТФП и факторы, с ними ассоциированные, изучены недостаточно, однако их изучение представляется важным как для понимания механизмов развития ТФП, так и с практической точки зрения. В числе прочего это может быть полезно для оптимизации профилактики тяжелых осложнений этого нарушения ритма.

**Цель исследования:** установить факторы, ассоциированные с тяжестью течения ТФП.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включали пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделениях эндокринологии или кардиологии, а также наблюдавшихся амбулаторно у эндокринолога или кардиолога в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России или ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России в период с 2000 по 2019 г. У всех пациентов имели место манифестный тиреотоксикоз и ТФП в анамнезе или на момент включения в исследование. Данные о течении заболевания были получены из медицинской документации и в ходе сбора анамнеза при личном/телефонном опросе. Проводился как минимум один очный визит всех участников для сбора анамнеза и подписания формы информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Критерии включения пациентов:

- ♦ мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет;
- ♦ наличие манифестного тиреотоксикоза в анамнезе, обусловленного болезнью Грейвса, токсической аденомой или многоузловым токсическим зобом;
- ♦ наличие ФП (на момент включения в исследование или в анамнезе), впервые зафиксированной на фоне тиреотоксикоза.

Критерии невключения пациентов:

- ♦ субклинический тиреотоксикоз без периода манифестного тиреотоксикоза;
- ♦ наличие в анамнезе ФП до дебюта тиреотоксикоза;
- ♦ гемодинамически значимые клапанные поражения и пороки сердца, кардиомиопатии нетиреотоксического и ишемического генеза;

- ♦ тяжелые обструктивные заболевания легких, тяжелые заболевания крови, органная недостаточность тяжелой степени;
- ♦ хронические интоксикации (алкоголизм, наркомания, токсикомания);
- ♦ беременность во время тиреотоксикоза.

Для изучения влияния на течение ТФП оценивали следующие данные (факторы, потенциально ассоциированные с тяжестью течения):

1. Пол и возраст.
2. Характеристики течения тиреотоксикоза: уровень тиреотропного и тиреоидных гормонов, длительность манифестного (месяцы) и субклинического (более или менее 1 года) тиреотоксикоза, наличие периодов гипотиреоза, количество рецидивов тиреотоксикоза, генез тиреотоксикоза.
3. Метаболические параметры и сопутствующие заболевания: индекс массы тела (ИМТ), статус курения, нарушения углеводного обмена (сахарный диабет (СД), нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе), артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС).
4. Параметры эхокардиографии (ЭхоКГ) на фоне ФП: индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ), конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) (наличие/отсутствие), фракция выброса (ФВ) по Симпсон, характер ремоделирования ЛЖ (нормальная геометрия, концентрическое ремоделирование, концентрическая гипертрофия, эксцентрическая гипертрофия), диаметр левого предсердия (ЛП), индекс объема ЛП, дилатация ЛП (наличие/отсутствие), давление в легочной артерии (ЛА).
5. Длительность ФП.

Течение ТФП оценивали по следующим параметрам:

1. Тип ФП: пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая, постоянная.
2. Тяжесть симптомов СН на фоне ФП (I–IV функциональные классы (ФК)): нет симптомов, I–II ФК, III ФК, IV ФК.
3. Тяжесть симптомов, связанных с ФП, по шкале Европейской ассоциации ритма сердца (European Heart Rhythm Association score of atrial fibrillation (EHRA)): нет симптомов; легкие симптомы, обычная ежедневная активность не нарушена; серьезные симптомы, обычная ежедневная активность нарушена; инвалидизирующие симптомы, обычная ежедневная активность прекращена.
4. ЧСЖ на фоне ФП (оценивалась во время ЭхоКГ).

Наличие у пациента манифестного тиреотоксикоза подтверждалось при снижении уровня тиреотропного гормона ниже референсного интервала и повышении уровней трийодтиронина и/или тетраiodтиронина выше референсных интервалов. Уровни свободных тиреоидных гормонов в различное время измерялись с помощью различных наборов реагентов, в связи с чем отличались их референсные интервалы. Поэтому для тетраiodтиронина и трийодтиронина было рассчитано превышение верхней границы нормы (во сколько раз уровень гормона превышает верхнюю границу нормы). Длительность тиреотоксикоза устанавливалась в месяцах с момента первых клинических проявлений до достижения эутиреоза.

Наличие ТФП определялось либо присутствием этой патологии в диагнозе, либо наличием в медицинской документации стандартной электрокардиограммы (ЭКГ) или результатов холтеровского мониторирования с впервые зафиксированной на фоне тиреотоксикоза ФП. При отсутствии возможности точно установить факт появления ФП на фоне тиреотоксикоза пациенты в исследование не включались. Фибрилляция и трепетание предсердий не разделялись: под «пациентами с ФП» подразумеваются пациенты как с фибрилляцией, так и с трепетанием предсердий. Длительность ФП оценивалась по данным анамнеза из медицинской документации. Длительность ФП в случае пароксизмального типа определялась как весь период времени, в течение которого отмечались пароксизмы, а не как суммарная длительность пароксизмов.

Клинический тип ФП устанавливался в соответствии с рекомендациями по ФП [9]. Тяжесть течения ФП оценивалась на основании влияния на сократительную способность миокарда (тяжесть СН согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и ФВ по Симпсон по данным ЭхоКГ на фоне ФП); выраженности симптомов, связанных с ФП (шкала EHRA); ЧСЖ на фоне ФП во время ЭхоКГ.

Оценивались некоторые метаболические параметры и сопутствующие заболевания. Индекс массы тела рассчитывался по формуле: масса тела (кг) / (рост (м))<sup>2</sup>. Нарушения углеводного обмена устанавливались в случае присутствия патологии в диагнозе и/или приема сахароснижающей терапии, и/или наличия критериев соответствующей патологии, установленных в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» 2019 г. [10]. Наличие АГ подтверждалось при наличии эссенциальной и/или вторичной АГ в диагнозе и/или применения антигипертензивных препаратов, и/или если систолическое артериальное давление (АД)  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолическое АД  $\geq 90$  мм рт. ст. были обнаружены по крайней мере дважды в медицинской документации. Основанием для отметки о наличии ИБС являлось присутствие в медицинской документации данных о: клинике стенокардии напряжения в сочетании с наличием ишемических изменений на ЭКГ или ЭхоКГ; безболевого ишемического инфаркта миокарда, зафиксированного при холтеровском мониторировании; положительном результате стресс-ЭхоКГ или тредмил-теста; задокументированном перенесенном инфаркте миокарда; выявленных при коронарографии гемодинамически значимых стенозах коронарных артерий.

Данные ЭхоКГ. Индекс массы миокарда и относительная толщина стенок ЛЖ, необходимая для определения типа геометрии, рассчитывались по формулам, рекомендованным Американским обществом эхокардиографии в 2005 г. [11]. Для описания геометрии ЛЖ использовалась классификация G. Ganau [12]. Дилатация ЛП устанавливалась при диаметре ЛП более 38 мм, гипертрофия ЛЖ — при ИММ ЛЖ более 115 г/м<sup>2</sup> для мужчин и более 95 г/м<sup>2</sup> для женщин [11].

Для статистического анализа использовались программы SPSS Statistics v23. Проводилась проверка всех параметров на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Распределение всех изучаемых переменных имело отклонение от нормального ( $p < 0,05$  в тесте Колмогорова — Смирнова), поэтому количественные данные представлены как медиана и 1-й и 3-й квартили (Me [Q1; Q3]). Для обработки

данных использовали непараметрические тесты: для сравнения двух независимых выборок с интервальной шкалой — критерий Манна — Уитни, более двух независимых выборок с интервальной шкалой — тест Краскела — Уоллеса. Сравнение номинальных переменных проводилось с помощью таблиц сопряженности и рассчитанного по ним критерия  $\chi^2$ . В случае четырехпольных таблиц сравнения применяли точный двусторонний критерий Фишера. Для определения предикторов неблагоприятного течения ТФП проводился регрессионный анализ: бинарная логистическая регрессия, метод принудительного включения признаков. За критический уровень статистической значимости принималось значение  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

В исследование включено 70 пациентов, из них 44 (62,9%) женщины, в возрасте от 24 до 70 лет. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Параметры, характеризующие тяжесть течения ТФП, представлены в таблице 2. Половина пациентов имела персистирующий тип ФП (30% — длительность персистенции менее 1 года, 21,4% — более 1 года), 41,4% — пароксизмальный. Диагноз постоянной ФП был поставлен 7,1% больных. Учитывая небольшое количество пациентов с постоянным типом ФП, при дальнейшем анализе данных персистирующую и постоянную ФП оценивали в совокупности. Симптомы ТФП оценивались по шкале EHRA. Бессимптомной ФП (EHRA 1) в исследуемой группе не было. У 40% пациентов отмечались легкие симптомы (EHRA 2), у 60% — тяжелые или инвалидизирующие симптомы (EHRA 3 или 4). Симптомы СН на фоне ФП были у 80% участников исследования, причем у половины участников — III–IV ФК, у трети — ФВ менее 50%. Медиана ЧСЖ на фоне ФП составила 100 [80; 120] в 1 мин, но не у всех пациентов имела место тахисистолия желудочков: у 37,3% ЧСЖ была менее 90 в 1 мин (на фоне проводившейся пульсурежающей терапии).

### ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ТФП

Пациенты с различными показателями тяжести сравнивались по признакам, представленным в таблице 1. Сравнение проводилось между следующими группами:

1. Пароксизмальный или персистирующий тип ФП.
2. Нет I–II ФК или III–IV ФК СН на фоне ФП.
3. ФВ (Симпсон)  $\geq 50\%$  или ФВ (Симпсон)  $< 50\%$ .
4. EHRA 2 или EHRA 3, 4.
5. ЧСЖ на фоне ФП  $< 90$  в 1 мин или  $\geq 90$  в 1 мин.

Под тяжелым течением ТФП подразумевались: персистирующий тип, III–IV ФК СН на фоне ФП, ФВ  $< 50\%$ , EHRA 3–4, ЧСЖ  $\geq 90$  в 1 мин.

Статистически значимо со всеми показателями тяжести течения ТФП, кроме ЧСЖ, был ассоциирован пол. Процент пациентов мужского пола был значимо выше в группе персистирующей ФП по сравнению с пароксизмальной (48,8% и 20,7% соответственно,  $p = 0,017$ ), среди пациентов с III–IV ФК СН по сравнению с I–II ФК (48,8% и 25,7% соответственно,  $p = 0,048$ ), в группе с ФВ ниже 50% по сравнению с группой с сохранной ФВ (63,3% и 26,7% соответственно,  $p = 0,002$ ) и среди пациентов с тяжелыми симптомами ФП: в группе EHRA 3 и 4 больше, чем в EHRA 2 (52,5% и 16,7% соответственно,  $p = 0,003$ ).

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

| Переменная (признак)<br>Variable (indicator):   | Пациенты с тиреотоксикозом и ТФП<br>Patients with thyrotoxicosis and TAF |
|---|--|
| Возраст, лет, Ме [Q1; Q3] / Age, years, Me [Q1; Q3]   | 50 [45,8; 55]  |
| Длительность манифестного тиреотоксикоза, мес., Ме [Q1; Q3]: / Overt thyrotoxicosis duration, months, Me [Q1; Q3]:<br>все пациенты / all patients<br>пароксизмальная ФП / paroxysmal AF<br>персистирующая и постоянная ФП / persistent and permanent AF | 35 (12; 70)<br>30 [9,75; 70,5]<br>35 [17; 67,5]                          |
| Длительность субклинического тиреотоксикоза, % (n): / Duration of subclinical thyrotoxicosis, % (n):<br><1 года / <1 year<br>≥1 года / ≥1 year  | 23,3 (14)<br>76,7 (46)   |
| Число рецидивов тиреотоксикоза, % (n): / Number of thyrotoxicosis recurrences, % (n):<br>1-2<br>≥3  | 31,6 (18)<br>68,4 (39)   |
| Наличие эпизодов гипотиреоза, % (n) / Reported hypothyroidism episodes, % (n)   | 43,5 (20)  |
| Тиреотропный гормон, мМЕ/л, Ме [Q1; Q3] / Thyroid stimulating hormone, mIU/l, Me [Q1; Q3]   | <0,005 [0,001; 0,013]  |
| Св. Т3, раз выше ВГН, Ме [Q1; Q3] / Free T3, -fold higher than ULN, Me [Q1; Q3]   | 2,05 [1,4; 3,2]  |
| Св. Т4, раз выше ВГН, Ме [Q1; Q3] / Free T4, -fold higher than ULN, Me [Q1; Q3]   | 2,2 [1,5; 2,9]   |
| Этиология тиреотоксикоза, % (n): / Thyrotoxicosis etiology, % (n):<br>болезнь Грейвса / Graves' disease<br>токсическая аденома или многоузловой токсический зоб / toxic adenoma or toxic multinodular goiter  | 87,1 (61)<br>12,9 (9)  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [Q1; Q3] / BMI, kg/m <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3]   | 28,2 [25; 33,1]  |
| Нарушения углеводного обмена, % (n): / Carbohydrate metabolism disorders, % (n):<br>нарушенная гликемия натощак / impaired fasting glycemia<br>нарушенная толерантность к глюкозе / impaired glucose tolerance  | 6,2 (4)<br>3,2 (2)   |
| СД (типы 1 и 2) / Diabetes mellitus (types 1 and 2)   | 10,8 (7)   |
| Курильщики, % (n) / Smokers, % (n)  | 40,0 (28)  |
| АГ на фоне ФП, % (n) / Arterial hypertension coexisting with AF, % (n)  | 71,2 (74)  |
| Наличие ИБС, % (n) / Ischemic heart disease, % (n)  | 7,6 (5)  |
| Длительность ФП, мес., Ме [Q1; Q3]: / AF duration, months, Me [Q1; Q3]:<br>все пациенты / all patients<br>пароксизмальная ФП / paroxysmal AF<br>персистирующая и постоянная ФП / persistent and permanent AF  | 24 [10; 60]<br>24 [9,3; 47]<br>35 [10; 61]                               |
| <b>Данные ЭхоКГ / Echocardiography data</b>   |  |
| ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup> , Ме [Q1; Q3]: / LVMI, g/m <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3]:<br>все пациенты / all patients<br>женщины / females<br>мужчины / males  | 113 [95; 137]<br>107 [90; 125]<br>135 [102; 158]                         |
| КДР ЛЖ, мм, Ме [Q1; Q3] / LVEDD, mm, Me [Q1; Q3]  | 52 [49; 58]  |
| Наличие гипертрофии ЛЖ, % (n) / Left ventricular hypertrophy, % (n)   | 67,8 (40)  |
| ФВ (Симпсон), %, Ме [Q1; Q3] / EF (Simpson), %, Me [Q1; Q3]   | 55,5 [47; 60]  |
| Снижение ФВ <50%, % (n) / Reduced EF <50%, % (n)  | 32,8 (22)  |
| Диаметр ЛП, мм, Ме [Q1; Q3] / LA diameter, mm, Me [Q1; Q3]  | 47 [43; 52]  |
| Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup> , Ме [Q1; Q3] / LA volume index, ml/m <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3]  | 52 [41,3; 60]  |
| Наличие дилатации ЛП, % (n) / LA dilation, % (n)  | 85,5 (53)  |
| Давление в ЛА, мм рт. ст., Ме [Q1; Q3] / LA pressure, mm Hg, Me [Q1; Q3]  | 40 [30; 50]  |

## Окончание таблицы 1

Table 1 (continued)

| Переменная (признак)<br>Variable (indicator):           | Пациенты с тиреотоксикозом и ТФП<br>Patients with thyrotoxicosis and TAF |
|---|--|
| <b>Данные ЭхоКГ / Echocardiography data</b>             |  |
| Тип геометрии ЛЖ, % (n): / LV geometry type, % (n):     |  |
| нормальная геометрия / normal geometry                  | 31,1 (19)  |
| эксцентрическая гипертрофия / eccentric hypertrophy     | 42,6 (26)  |
| концентрическое ремоделирование / concentric remodeling | 3,3 (2)  |
| концентрическая гипертрофия / concentric hypertrophy    | 23 (14)  |

Примечание. Св. Т3 — свободный трийодтиронин. Св. Т4 — свободный тетраiodтиронин. ВГН — верхняя граница нормы.

Данные о тиреоидном статусе представлены на момент до начала тиреостатической терапии во время впервые диагностированного тиреотоксикоза.

Note. Free T3 — free triiodothyronine; free T4 — free tetra-iodothyronine; ULN — upper limit of normal.

Data on thyroid status are presented at the time before the start of thyrostatic therapy during first time diagnosed thyrotoxicosis.

## Таблица 2. Характеристики тяжести течения ТФП

Table 2. Characteristics of the symptom severity of TAF

| Характеристика<br>Parameter   | Пациенты с тиреотоксикозом и ТФП<br>Patients with thyrotoxicosis and TAF |
|---|--|
| Тип ФП, % (n): / Type of AF, % (n):   |  |
| пароксизмальная / paroxysmal  | 41,4 (29)  |
| персистирующая / persistent   | 30 (21)  |
| длительно персистирующая / long-standing persistent   | 21,4 (15)  |
| постоянная / permanent  | 7,1 (5)  |
| Тяжесть симптомов СН на фоне ФП, % (n): / Symptom severity of HF coexisting with AF, % (n): |  |
| нет / none  | 18,6 (13)  |
| I-II ФК / I-II FC   | 31,4 (22)  |
| III ФК / III FC   | 37,1 (26)  |
| IV ФК / IV FC   | 12,9 (9)   |
| ФВ (Симпсон), %, Ме [Q1; Q3] / EF (Simpson), %, Me [Q1; Q3]                                 | 55,5 [47; 60]  |
| ФВ (Симпсон), % (n): / EF (Simpson), % (n)  |  |
| ≥50%  | 67,2 (45)  |
| <50%  | 32,8 (22)  |
| Шкала EHRA, % (n): / EHRA scale, % (n):   |  |
| 1 — симптомов нет / no symptoms   | 0  |
| 2 — легкие симптомы / mild symptoms   | 42,9 (30)  |
| 3 — серьезные симптомы / severe symptoms  | 41,4 (29)  |
| 4 — инвалидизирующие симптомы / disabling symptoms  | 15,7 (11)  |
| ЧСЖ на фоне ФП, в 1 мин, Ме [Q1; Q3] / HR during AF, per minute, Me [Q1; Q3]                | 100 (80; 120)  |
| ЧСЖ на фоне ФП, % (n): / HR during AF, % (n):   |  |
| <90 в 1 мин / per minute  | 37,3 (25)  |
| ≥90 в 1 мин / per minute  | 62,7 (42)  |

Для подтверждения влияния пола на тяжесть течения ТФП был проведен логистический регрессионный анализ с включением только возраста и пола в список независимых переменных. По результатам анализа к предикторам персистенции ФП, тяжелой СН (III–IV ФК и ФВ<50%) и тяжелых симптомов ФП (EHRA 3–4) независимо от возраста можно отнести мужской пол (табл. 3).

Кроме того, с параметрами, характеризующими тяжесть течения ТФП, были ассоциированы некоторые параметры ЭхоКГ: ИММ ЛЖ, диаметр ЛП и давление в ЛА. Однако по результатам логистического регрессионного анализа с типом ФП был ассоциирован только диаметр ЛП, с тяжестью СН и ФВ — ИММ ЛЖ и диаметр ЛП, с тяжестью симптомов ФП — только ИММ ЛЖ, а с ЧСЖ — ни один из параметров (табл. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемая выборка пациентов отличалась достаточно тяжелым течением ФП: у половины пациентов имела место СН III–IV ФК, отмечались симптомы ФП, соответствующие EHRA 3–4; у трети участников имело место снижение ФВ менее 50%. Персистирующий тип ФП отмечался чаще (58,6%), чем пароксизмальный (41,4%), что согласуется с данными предыдущих исследований [2, 3, 7, 8, 13]. При анализе литературы не было обнаружено исследований, в которых приводилось бы описание вышеперечисленных характеристик течения ТФП, на наш взгляд, характеризующих тяжесть ФП. Однако наши данные по частоте тяжелой ТФП нельзя экстраполировать на всех пациентов с ТФП, так как большая часть участников исследования — госпитализированные пациенты с тяже-

**Таблица 3.** Результаты регрессионного анализа: предикторы тяжелого течения ТФП**Table 3.** Regression analysis results: predictors of the severe clinical course of TAF

| Параметр<br>Parameter                                   | Коэффициент<br>регрессии B<br>Regression<br>coefficient B | p     | Отношение<br>шансов<br>(95% ДИ)<br>Odds ratio (95% CI) |
|---|---|-------|--|
| <b>Тип ФП / Type of AF</b>                              |   |       |  |
| Пол / Gender  | -1,264  | 0,026 | 0,28 (0,09–0,86)                                       |
| Возраст / Age   | -0,026  | 0,342 | 0,97 (0,92–1,03)                                       |
| Константа / Constant                                    | 2,514   | 0,089 | 12,35  |
| <b>СН на фоне ФП / HF coexisting with AF</b>            |   |       |  |
| Пол / Gender  | -1,172  | 0,028 | 0,31 (0,12–0,89)                                       |
| Возраст / Age   | 0,015   | 0,546 | 1,02 (0,97–1,07)                                       |
| Константа / Constant                                    | 0,054   | 0,967 | 1,06   |
| <b>ФВ (Симпсон) на фоне ФП / EF (Simpson) during AF</b> |   |       |  |
| Пол / Gender  | -1,530  | 0,007 | 0,22 (0,07–0,65)                                       |
| Возраст / Age   | 0,011   | 0,686 | 1,01 (0,96–1,07)                                       |
| Константа / Constant                                    | -0,409  | 0,777 | 0,66   |
| <b>Шкала EHRA / EHRA scale</b>                          |   |       |  |
| Пол / Gender  | -1,848  | 0,003 | 0,16 (0,05–0,54)                                       |
| Возраст / Age   | 0,054   | 0,072 | 1,06 (0,99–1,12)                                       |
| Константа / Constant                                    | -1,104  | 0,444 | 0,33   |

лым течением тиреотоксикоза или его осложнений, что обусловлено спецификой медицинских учреждений, где проводился набор пациентов.

Единственным достоверным предиктором тяжелого течения ТФП, по результатам настоящего исследования, оказалась мужской пол: он ассоциирован с персистенцией ФП, развитием СН III–IV ФК, снижением ФВ ниже 50% и с тяжелыми симптомами ФП — 3 и 4 по шкале EHRA. В отличие от других исследований, в которых изучалось влияние клинико-анамнестических параметров и других факторов на тип ТФП [6], мы не обнаружили ассоциации длительности тиреотоксикоза и уровня тиреоидных гормонов с тяжестью ТФП. Таким образом, пациентам мужского пола с тиреотоксикозом должно уделяться особое внимание с целью профилактики ФП, а мужчинам с уже развившейся ТФП необходима адекватная пульсурежающая терапия, тиреостатическая терапия с достижением нормального уровня не только тиреоидных гормонов, но и ТТГ, оптимально — раннее радикальное лечение тиреотоксикоза (тиреоидэктомия или радиоiodтерапия).

Кроме того, с тяжестью течения ТФП были ассоциированы некоторые эхокардиографические параметры. В группах тяжелого течения ФП ИММ ЛЖ и диаметр ЛП были выше. Это может быть важно для определения прогноза пациентов с данными изменениями, выявленными при ЭхоКГ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что мужской пол ассоциирован с более тяжелым течением ТФП, проявляющимся в персистенции ФП, развитии СН III–IV ФК, снижении ФВ ниже 50% и нали-

**Таблица 4.** Результаты регрессионного анализа: параметры ЭхоКГ, ассоциированные с тяжестью течения ТФП**Table 4.** Regression analysis results: echocardiography parameters associated with the symptom severity of TAF

| Параметр<br>Parameter                                   | Коэффициент<br>регрессии B<br>Regression<br>coefficient B | p     | Отношение<br>шансов<br>(95% ДИ)<br>Odds ratio (95% CI) |
|---|---|-------|--|
| <b>Тип ФП / Type of AF</b>                              |   |       |  |
| Давление в ЛА<br>LA pressure                            | 0,05  | 0,203 | 1,05 (0,98–1,14)                                       |
| ИММ ЛЖ / LVMI   | 0,03  | 0,107 | 1,03 (0,99–1,06)                                       |
| Диаметр ЛП<br>LA diameter                               | 2,70  | 0,008 | 14,89 (2,01–110,23)                                    |
| Константа / Constant                                    | -17,28  | 0,000 | 0,00   |
| <b>СН на фоне ФП / HF coexisting with AF</b>            |   |       |  |
| Давление в ЛА<br>LA pressure                            | 0,06  | 0,216 | 1,06 (0,97–1,16)                                       |
| ИММ ЛЖ / LVMI   | 0,07  | 0,013 | 1,070 (1,02–1,13)                                      |
| Диаметр ЛП<br>LA diameter                               | 2,82  | 0,017 | 16,805 (1,66–170,39)                                   |
| Константа / Constant                                    | -22,93  | 0,001 | 0,00   |
| <b>ФВ (Симпсон) на фоне ФП / EF (Simpson) during AF</b> |   |       |  |
| Давление в ЛА<br>LA pressure                            | -0,01   | 0,897 | 0,99 (0,93–1,07)                                       |
| ИММ ЛЖ / LVMI   | 0,03  | 0,029 | 1,03 (1,00–1,06)                                       |
| Диаметр ЛП<br>LA diameter                               | 3,76  | 0,004 | 43,04 (3,33–556,62)                                    |
| Константа / Constant                                    | -22,13  | 0,001 | 0,00   |
| <b>Шкала EHRA / EHRA scale</b>                          |   |       |  |
| Давление в ЛА<br>LA pressure                            | 0,04  | 0,295 | 1,037 (0,97–1,11)                                      |
| ИММ ЛЖ / LVMI   | 0,04  | 0,032 | 1,037 (1,00–1,07)                                      |
| Диаметр ЛП<br>LA diameter                               | 1,04  | 0,190 | 2,824 (0,60–13,33)                                     |
| Константа / Constant                                    | -10,05  | 0,003 | 0,000  |

ции тяжелых симптомов ФП — 3 и 4 по шкале EHRA. Этот факт делает целесообразным акцентирование особого внимания на пациентов мужского пола с другими факторами, повышающими риск развития ТФП. Кроме того, в ходе настоящей работы было обнаружено, что некоторые эхокардиографические параметры ассоциированы с тяжестью течения ТФП: диаметр ЛП был ассоциирован с типом ФП, ИММ ЛЖ — с тяжестью симптомов ФП по шкале EHRA, и оба эти параметра — с ФК СН и ФВ на фоне ТФП.

Настоящее исследование дает важную информацию о больных ТФП, которая может быть использована для дальнейшего понимания того, как клинически управлять этой важной группой пациентов. С учетом небольшого объема выборки в настоящем исследовании требуется проведение дальнейших исследований, направленных на подтверждение и расширение полученных результатов, для создания инструмента стратификации риска тяжелого течения ТФП и выработки подходов к лечению и профилактике в этой группе пациентов.

## Литература

- Razvi S., Jabbar A., Pingitore A. et al. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1781–1796. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.
- Biondi B., Kahaly G.J. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(8):431–443. DOI: 10.1038/nrendo.2010.105.
- Goldstein S.A., Green J., Huber K. et al. Characteristics and Outcomes of Atrial Fibrillation in Patients With Thyroid Disease (from the ARISTOTLE Trial). *Am J Cardiol.* 2019;124(9):1406–1412. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.07.046.
- Komiya N., Isomoto S., Nakao K. et al. Electrophysiological abnormalities of the atrial muscle in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(1):39–44. DOI: 10.1046/j.0300-0664.2001.01459.x.
- Shimizu T., Koide S., Noh J.Y. et al. Hyperthyroidism and the management of atrial fibrillation. *Thyroid.* 2002;12(6):489–493. DOI: 10.1089/105072502760143863.
- Берестенникова Л.Н., Чумакова Г.А. Предикторы пароксизмальной формы тиреотоксической фибрилляции предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(5):63–67. DOI: 10.15829/1728-8800-2011-5-63-67.
- Kahaly G.J., Dillmann W.H. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev.* 2005;26(5):704–728. DOI: 10.1210/er.2003-0033.
- Osman F., Franklyn J.A., Holder R.L. et al. Cardiovascular manifestations of hyperthyroidism before and after antithyroid therapy: a matched case-control study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(1):71–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.042.
- Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 8-й выпуск. М.: УП ПРИНТ; 2017.
- Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440–1463. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005.
- Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(7):1550–1558. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90617-v.
- Chan P.H., Hai J., Yeung C.Y. et al. Benefit of Anticoagulation Therapy in Hyperthyroidism-Related Atrial Fibrillation. *Clin Cardiol.* 2015;38(8):476–482. DOI: 10.1002/clc.22427.

## References

- Razvi S., Jabbar A., Pingitore A. et al. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1781–1796. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.
- Biondi B., Kahaly G.J. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(8):431–443. DOI: 10.1038/nrendo.2010.105.
- Goldstein S.A., Green J., Huber K. et al. Characteristics and Outcomes of Atrial Fibrillation in Patients With Thyroid Disease (from the ARISTOTLE Trial). *Am J Cardiol.* 2019;124(9):1406–1412. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.07.046.
- Komiya N., Isomoto S., Nakao K. et al. Electrophysiological abnormalities of the atrial muscle in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(1):39–44. DOI: 10.1046/j.0300-0664.2001.01459.x.
- Shimizu T., Koide S., Noh J.Y. et al. Hyperthyroidism and the management of atrial fibrillation. *Thyroid.* 2002;12(6):489–493. DOI: 10.1089/105072502760143863.
- Berestennikova L.N., Chumakova G.A. Predictors of paroxysmal thyrotoxic atrial fibrillation. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;10(5):63–67 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2011-5-63-67.
- Kahaly G.J., Dillmann W.H. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev.* 2005;26(5):704–728. DOI: 10.1210/er.2003-0033.
- Osman F., Franklyn J.A., Holder R.L. et al. Cardiovascular manifestations of hyperthyroidism before and after antithyroid therapy: a matched case-control study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(1):71–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.042.
- Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. et al. F 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4594 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594.
- Standards of specialized diabetes care. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds., 8<sup>th</sup> ed. M.: UP PRINT; 2017 (in Russ.).

- Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440–1463. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005.
- Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(7):1550–1558. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90617-v.
- Chan P.H., Hai J., Yeung C.Y. et al. Benefit of Anticoagulation Therapy in Hyperthyroidism-Related Atrial Fibrillation. *Clin Cardiol.* 2015;38(8):476–482. DOI: 10.1002/clc.22427.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Пономарцева Дарья Александровна** — врач-эндокринолог эндокринологического отделения ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID iD 0000-0002-0434-7808.

**Бабенко Алина Юрьевна** — д.м.н., руководитель НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ «Центр персонализированной медицины», главный научный сотрудник НИЛ диабетологии, профессор кафедры внутренних болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID iD 0000-0002-0559-697X.

**Контактная информация:** Пономарцева Дарья Александровна, e-mail: savitskayadaria@gmail.com.

**Источник финансирования:** исследование выполнено в рамках государственного задания № 26 (регистрационный номер АААА-А18-118042390142-5).

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 08.08.2022.**

**Поступила после рецензирования 31.08.2022.**

**Принята в печать 23.09.2022.**

## ABOUT THE AUTHORS:

**Daria A. Ponomartseva** — endocrinologist of the Endocrinology Department, V.A. Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0434-7808.

**Alina Yu. Babenko** — Dr. Sc. (Med.), Head of the Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention of the World-Class Scientific Center "Center for Personalized Medicine", Chief Researcher of Laboratory of Diabetology, Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute for medical Education, V.A. Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0559-697X.

**Contact information:** Daria A. Ponomartseva, e-mail: savitskayadaria@gmail.com.

**Funding source:** the study was performed within State Task No. 26 (Registration No. АААА-А18-118042390142-5).

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 08.08.2022.**

**Revised 31.08.2022.**

**Accepted 23.09.2022.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-501-508

# Кардиометаболические особенности постковидного синдрома у лиц пожилого и старческого возраста с коморбидной патологией

А.А. Старичкова<sup>1,2</sup>, О.В. Цыганкова<sup>1,3</sup>, Л.Д. Хидирова<sup>1,4</sup>, В.Л. Лукинов<sup>5</sup>,  
П.И. Литвиненко<sup>6</sup>, А.А. Старичков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ НСО «НОГ № 2 ВВ», Новосибирск, Россия

<sup>3</sup>НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия

<sup>4</sup>ГБУЗ НСО НОККД, Новосибирск, Россия

<sup>5</sup>ИВМиМГ СО РАН, Новосибирск, Россия

<sup>6</sup>ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Новосибирск», Новосибирск, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить некоторые кардиологические и метаболические особенности постковидного синдрома у пациентов пожилого и старческого возраста, имеющих коморбидные заболевания.

**Материал и методы:** в одномоментное сравнительное неинтервенционное исследование было включено 154 пациента с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), фибрилляцией предсердий (ФП) и сахарным диабетом 2 типа (СД2) в возрасте 60–89 лет. Пациенты были сопоставимы по частоте, характеру коморбидных нозологий и разделены на 2 группы: 1-я группа включила 79 пациентов (66 [63; 73] лет) без анамнеза перенесенной новой коронавирусной инфекции и 2-я группа — 75 пациентов (65 [63; 72] лет) с перенесенной SARS-CoV-2-инфекцией легкой и среднетяжелой степени. Обследование осуществлялось через 20–24 нед. с момента дебюта COVID-19. В работе оценивались клинические, лабораторные и инструментальные параметры.

**Результаты исследования:** у пациентов 2-й группы в сравнении с пациентами 1-й группы с перенесенной новой коронавирусной инфекцией отмечаются более выраженные атерогенные сдвиги (общий холестерин сыворотки 5,44 [4,78; 6,90] ммоль/л против 5,02 [4,05; 5,76] ммоль/л ( $p=0,008$ ), холестерин липопротеинов низкой плотности 3,11 [2,57; 4,58] ммоль/л против 2,57 [1,95; 3,11] ммоль/л ( $p<0,001$ ), триглицериды 2,5 [1,53; 4] ммоль/л против 1,5 [1,09; 2,47] ммоль/л ( $p<0,001$ )). Также во 2-й группе выше уровни глюкозы крови натощак — 8 [6,65; 11,4] ммоль/л против 6,3 [5,75; 8,1] ммоль/л ( $p<0,001$ ) и ниже скорость клубочковой фильтрации — 63,8 [57,45; 78,34] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> против 70,7 [62; 77,18] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p=0,003$ ). Выявлено более низкое диастолическое артериальное давление (АД) у пациентов с анамнезом SARS-CoV-2-инфекции (68 [60; 74] мм рт. ст. против 76 [69; 82] мм рт. ст. ( $p<0,001$ )) и более высокое систолическое АД (154 [141; 165] мм рт. ст. против 150 [143; 165] мм рт. ст. ( $p=0,009$ )), также обнаружена более высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов 2-й группы — 77 [73; 80] против 75 [67; 77] ( $p=0,002$ ). Во 2-й группе определен больший диаметр аорты в восходящем отделе — 3,5 [3,35; 3,8] см против 3,4 [3,2; 3,7] см ( $p=0,003$ ), выявлен более высокий функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) по NYHA с преобладанием III ФК ХСН у пациентов с перенесенным COVID-19 (45,3% против 22,8% ( $p=0,004$ )). Уровень NT-проBNP был статистически значимо выше у больных 2-й группы — 128,05 [85,12; 245,21] пг/мл против 88,4 [38,85; 131,85] пг/мл ( $p<0,001$ )).

**Заключение:** выявлены неблагоприятные кардиометаболические сдвиги у пациентов 60–89 лет с АГ, ИБС, ФП, СД2 и анамнезом SARS-CoV-2-инфекции, в том числе проатерогенные липидные нарушения, гипергликемия, почечная дисфункция, высокое пульсовое АД и более высокая ЧСС. Несмотря на преобладание во 2-й группе пациентов с III ФК ХСН и более высокими средними значениями NT-проBNP, структурные маркеры ремоделирования миокарда между группами не различались, за исключением большего диаметра аорты в восходящем отделе у пациентов с анамнезом новой коронавирусной инфекции. Данные отличия можно рассматривать в рамках постковидного синдрома.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** COVID-19, SARS-CoV-2, новая коронавирусная инфекция, постковидный синдром, состояние после COVID-19, кардиометаболические факторы, пожилой и старческий возраст, коморбидность.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Старичкова А.А., Цыганкова О.В., Хидирова Л.Д. и др. Кардиометаболические особенности постковидного синдрома у лиц пожилого и старческого возраста с коморбидной патологией. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(9):501–508. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-501-508.

## Cardiometabolic characteristics of post-COVID-19 syndrome in elderly and senile patients with comorbidities

А.А. Starichkova<sup>1,2</sup>, О.В. Tsygankova<sup>1,3</sup>, L.D. Khidirova<sup>1,4</sup>, V.L. Lukinov<sup>5</sup>,  
P.I. Litvinenko<sup>6</sup>, A.A. Starichkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>2</sup>Novosibirsk Regional Hospital for War Veterans No. 2, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>3</sup>Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>4</sup>Novosibirsk Regional Cardiologic Dispensary, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>5</sup>Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics of the Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>6</sup>Clinical Hospital "RZD-Meditsina" of the city of Novosibirsk, Novosibirsk, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to describe post-COVID-19 cardiometabolic disorders in elderly patients and senile with comorbidities.

**Patients and Methods:** this cross-sectional comparative non-interventional study included 154 patients aged 60–89 years with arterial hypertension (AH), ischemic heart disease (IHD), atrial fibrillation (AF) and type 2 diabetes mellitus (DM2). The patients had similar frequency and nosology of comorbidities. These patients were split into 2 groups: the first group consisting of 79 patients (66 [63; 73] years old) who did not have the novel coronavirus infection in the medical history and the second group consisting of 75 patients (65 [63; 72] years old) who survived mild or moderate SARS-CoV-2 infection. The examination was carried out within 20–24 weeks after the onset of COVID-19. Clinical, laboratory and instrumental parameters were analyzed in the present study.

**Results:** as compared with group 1, patients from group 2 had a more pronounced atherogenic pattern (total cholesterol 5.44 [4.78; 6.9] mmol/l vs 5.02 [4.05; 5.76] mmol/l ( $p=0.008$ ), low-density lipoprotein (LDL) — cholesterol 3.11 [2.57; 4.58] mmol/l vs 2.57 [1.95; 3.11] mmol/l ( $p<0.001$ ), triglycerides 2.5 [1.53; 4] mmol/l vs 1.5 [1.09; 2.47] mmol/l ( $p<0.001$ ). Also, in group 2 fasting blood glucose levels were higher — 8 [6.65; 11.4] mmol/l vs 6.3 [5.75; 8.1] mmol/l ( $p<0.001$ ) and glomerular filtration rate was lower 63.8 [57.45; 78.34] ml/min/1.73 m<sup>2</sup> vs 70.7 [62; 77.18] ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ( $p=0.003$ ). Lower diastolic blood pressure (68 [60; 74] mmHg vs 76 [69; 82] mmHg ( $p<0.001$ )) and higher systolic blood pressure (154 [141; 165] mmHg vs 150 [143; 165] mmHg ( $p=0.009$ )) was found in patients who had SARS-CoV-2 infection in their medical history. Also, group 2 patients had a higher heart rate — 77 [73; 80] vs 75 [67; 77] beats per min ( $p=0.002$ ). In addition, a larger diameter of ascending aorta was revealed in patients with the previous COVID-19 infection: 3.5 [3.35; 3.8] cm vs 3.4 [3.2; 3.7] cm ( $p=0.003$ ). Patients who survived COVID-19 had a higher functional class (FC) of chronic heart failure (CHF) (NYHA) with the predominance of III FC (45.3% vs 22.8% ( $p=0.004$ )). Group 2 patients compared with group 1 patients had a significantly higher level of NT-proBNP: 128.05 [85.12; 245.21] pg/ml vs 88.4 [38.85; 131.85] pg/ml ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** adverse cardiometabolic sequela, such as proatherogenic changes in lipid metabolism, hyperglycemia, renal dysfunction, high pulse pressure and a higher heart rate, were found in patients aged 60–89 years with AH, IHD, AF and DM2 who had SARS-CoV-2 infection in their medical history. Despite the prevalence of patients with III FC CHF and higher mean values of NT-proBNP in group 2, the structural markers of myocardial remodeling between the two groups did not differ, except for a larger diameter of ascending aorta in patients who survived the novel coronavirus infection. These differences can be considered as a part of the post-COVID-19 syndrome.

**KEYWORDS:** COVID-19, SARS-CoV-2, novel coronavirus infection, post-COVID-19 syndrome, post-COVID-19 condition, cardiometabolic factors, elderly and senile age, comorbidities.

**FOR CITATION:** Starichkova A.A., Tsygankova O.V., Khidirova L.D. et al. *Cardiometabolic characteristics of post-COVID-19 syndrome in elderly and senile patients with comorbidities. Russian Medical Inquiry. 2022;6(9):501–508 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-501-508.*

## ВВЕДЕНИЕ

По состоянию на конец мая 2022 г. во всем мире зарегистрировано свыше 521 млн подтвержденных случаев COVID-19, в том числе более 6 млн — с летальным исходом. Со второй половины января 2022 г. отмечается тенденция к снижению числа лиц, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, но в то же время увеличивается количество лиц с отдаленными последствиями перенесенной новой коронавирусной инфекции и верификацией «состояния после COVID-19» (U09 по МКБ-10). 6 октября 2021 г. ВОЗ представила первое определение постковидного синдрома, дефинируя его как состояние, которое развивается у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 мес. от момента ее дебюта, которое характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 мес., а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом [1, 2]. В ряде исследований, затрагивающих постковидный синдром, подчеркивается уязвимость полиморбидных пациентов, лиц старше 60 лет, усугубление на его фоне кардиоваскулярных и эндокринных дисфункций [3–7].

Уже в начале XXI в. было показано, что пациенты, выздоровевшие от атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV-1, имели большую частоту сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), нарушений липидного обмена и метаболизма глюкозы через 12 лет наблюдения по сравнению с контрольной группой [8]. Спектр патологии сердечно-сосудистой системы после перенесенной коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в том числе возникновение *de novo* и усугубление течения предсуществующей, достаточно широк: сердечная недостаточность (СН), аритмии, внезапная сердечная смерть, ишемическая болезнь сердца (ИБС), формирование аневризм коронарных арте-

рий и аорты, артериальная гипертензия (АГ), лабильная частота сердечных сокращений (ЧСС), ускорение процессов атерогенеза и т. д. [9]. Это находит отражение в увеличении обращаемости пациентов за внеплановой медицинской помощью и повышении уровня летальности среди лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в постгоспитальном периоде [3, 10].

Сердечно-сосудистые осложнения, ассоциированные с коронавирусной инфекцией, могут манифестировать после реконвалесценции, но возможна их персистенция с момента развития заболевания. Кроме того, встречается и вариант рецидивирования симптомов с течением времени [2, 11]. Минимальное число симптомов и признаков, необходимых для диагноза «состояние после COVID-19», не определено, соответственно, имеется множество вопросов, касающихся патогенеза, частоты встречаемости, профилактики, диагностики и лечения постковидного синдрома [2, 12].

**Цель исследования:** изучить некоторые кардиологические и метаболические особенности постковидного синдрома у пациентов пожилого и старческого возраста, имеющих коморбидные заболевания.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В одномоментное сравнительное неинтервенционное исследование было включено 154 коморбидных пациента мужского и женского пола, которые были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошло 79 пациентов (66 [63; 73] лет) без анамнеза перенесенной новой коронавирусной инфекции и во 2-ю группу — 75 пациентов (65 [63; 72] лет) с перенесенной SARS-CoV-2-инфекцией легкой и средне-тяжелой степени тяжести (вирус идентифицирован как минимум однократно по наличию РНК SARS-CoV-2 в мазке

из носоглотки и ротоглотки методом полимеразной цепной реакции). Мужчин в 1-й группе было 42 (53,2%) человека, во 2-й группе — 46 (61,3%) человека.

**Критерии включения** в исследование: возраст пациентов 60–89 лет; наличие ИБС, АГ, фибрилляции предсердий (ФП) и сахарного диабета 2 типа (СД2); для 2-й группы дополнительно — наличие подтвержденного инфицирования SARS-CoV-2 за 20–24 нед. до момента включения в исследование. Пациенты были сопоставимы по частоте, характеру коморбидных нозологий, числу принимавших статины, антигипертензивные и ритмурежающие лекарственные средства.

**Критерии невключения** в исследование: симптоматическая артериальная гипертензия; стенокардия напряжения IV функционального класса (ФК); острый коронарный синдром в течение года до включения в исследование; хроническая болезнь почек 4–5-й стадии; хроническая обструктивная болезнь легких; анемия; выраженная патология опорно-двигательного аппарата; злокачественные новообразования; хронические заболевания в стадии обострения; острые инфекционные заболевания; психические заболевания; алкоголизм, наркомания.

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации, протокол был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие.

Проводилось общеклиническое обследование, в том числе измерение артериального давления (АД), ЧСС за 1 минуту, тест с шестиминутной ходьбой для оценки ФК хронической сердечной недостаточности (ХСН), согласно классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА). Проведены лабораторные (липидный спектр крови, уровень глюкозы крови натощак, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), калий крови, NT-proBNP) и инструментальные (эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате фирмы Acuson Aspen (США)) исследования.

Оценка АД проводилась в медицинской организации (офисное АД) с расчетом средних цифр двух последних измерений из трех проводимых в области плеча на руке с более высоким АД [13]. Диагностика ХСН осуществлялась согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по хронической сердечной недостаточности (2020) [14]. В биохимическом анализе крови, взятой утром натощак, оценивались следующие показатели: общий холестерин (ОХС); холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП); холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП); триглицериды (ТГ); глюкоза; креатинин с расчетом СКФ по формуле  $СКД-EPI$  ( $мл/мин/1,73 м^2$ ); калий; биомаркер фиброза и ремоделирования миокарда — натрийуретический пептид (NT-proBNP) (реагенты «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия). Нормальным уровнем NT-proBNP считали значение менее 125 пг/мл.

Статистическая обработка данных проводилась в программе RStudio (версия 2021.09.2 Build 382 — © 2009–2022 RStudio, Inc., USA, URL <https://www.rstudio.com/>) на языке R (версия 4.0.2, URL <https://www.R-project.org/>). Дескриптивные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] для числовых данных, процента с вычислением границ доверительных интервалов (ДИ) [нижняя граница 95% ДИ; верхняя граница 95% ДИ]

для категориальных данных. Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался U-критерий Манна — Уитни, производился расчет смещения распределений с построением 95% ДИ для смещения. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $p=0,05$ , т. е. различие считалось статистически значимым при  $p<0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группе пациентов с анамнезом новой коронавирусной инфекции нами обнаружены проатерогенные сдвиги липидного профиля, в частности уровни ОХС, ХС ЛПНП и ТГ были статистически значимо выше (табл. 1). В дополнение отмечается тенденция к более низким показателям ХС ЛПВП во 2-й группе, которые, однако, не достигли статистической значимости различий. Кроме этого, выявлено, что на фоне различной сахароснижающей терапии у пациентов 2-й группы регистрируются более высокие уровни глюкозы крови натощак ( $p<0,001$ ). СКФ была статистически значимо ниже в группе пациентов с перенесенной ранее новой коронавирусной инфекцией. Уровни калия во 2-й и 1-й группах статистически значимых отличий не имели.

При оценке гемодинамических показателей отмечено более низкое диастолическое АД (ДАД) у пациентов после перенесенного COVID-19 в сравнении с пациентами 1-й группы. Наряду с этим во 2-й группе отмечались большие цифры систолического АД (САД) в сравнении с пациентами 1-й группы. Статистическая значимость была достигнута для САД и ДАД. В целом выявлено превышение целевых значений САД для лиц пожилого и старческого возраста ( $\geq 140$  мм рт. ст.) у 80% [70%; 87%] в 1-й группе против 79% [68%; 86%] во 2-й группе ( $p=0,862$ ). Превышение ДАД  $\geq 80$  мм рт. ст. отмечено у 42% [32%; 53%] обследованных без анамнеза COVID-19 и у 12% [6%; 21%] с анамнезом COVID-19 ( $p<0,001$ ), напротив, снижение ДАД  $< 70$  мм рт. ст. — у 30% [21%; 41%] и 57% [46%; 68%] в 1-й и во 2-й группе соответственно ( $p=0,001$ ). Пульсовое АД  $\geq 60$  мм рт. ст. в 1-й группе зарегистрировано у 78% [68%; 86%] против 89% [80%; 94%] во 2-й группе ( $p=0,082$ ). При оценке ЧСС отмечено, что во 2-й группе медиана ЧСС была статистически выше, чем в 1-й группе.

Во 2-й группе в сравнении с 1-й группой статистически значимо чаще встречались пациенты с III ФК ХСН и реже с I и II ФК (см. рисунок). У обследованных нами пожилых пациентов с АГ, ИБС, ФП и СД2, перенесших COVID-19, отмечен более высокий показатель NT-proBNP в сравнении с нормальными уровнями его медианных значений у пациентов без перенесенной новой коронавирусной инфекции ( $p<0,001$ ). Несмотря на преобладание во 2-й группе пациентов с III ФК ХСН и более высокими средними значениями NT-proBNP, структурные маркеры ремоделирования миокарда между группами значимо не различались, за исключением большего диаметра аорты в восходящем отделе у пациентов, перенесших COVID-19. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у пациентов 1-й группы не отличалась от таковой у пациентов 2-й группы.

В таблице 2 представлена лекарственная терапия в 1-й и 2-й группах. Частота назначения статинов была паритетной ( $p>0,999$ ). В обеих группах пациенты принимали ритмурежающие препараты по поводу ИБС, ФП, ХСН, в том числе  $\beta$ -адреноблокаторы, амиодарон, соталол, ди-

Таблица 1. Кардиометаболические и морфофункциональные показатели

Table 1. Cardiometabolic and morphofunctional indicators (Me [Q1; Q3])

| Показатель<br>Indicator   | Пациенты с ИБС, АГ, ФП,<br>СД2 без COVID-19 / Patients with IHD, AH,<br>AF, DM2 who did not have COVID-19<br>(n=79) | Пациенты с ИБС, АГ, ФП, СД2, пере-<br>несенные COVID-19 / Patients with IHD,<br>AH, AF, DM2 who had COVID-19<br>(n=75) | p      |
|---|---|--|--------|
| <b>Клинические показатели / Clinical indicators</b>               |   |  |        |
| Возраст, лет / Age, years   | 66 [63; 73]   | 65 [63; 72]  | 0,739  |
| САД, мм рт. ст. / SBP, mmHg                                       | 150 [143; 165]  | 154 [141; 165]   | 0,009  |
| ДАД, мм рт. ст. / DBP, mmHg                                       | 76 [69; 82]   | 68 [60; 74]  | <0,001 |
| ЧСС, в 1 мин / HR, per min  | 75 [67; 77]   | 77 [73; 80]  | 0,002  |
| <b>Биохимические показатели крови / Blood biochemistry values</b> |   |  |        |
| Глюкоза крови, ммоль/л / Blood glucose<br>level, mmol/l           | 6,3 [5,75; 8,1]   | 8 [6,65; 11,4]   | <0,001 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> / GFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup> | 70,7 [62; 77,18]  | 63,8 [57,45; 78,34]  | 0,003  |
| ОХС, ммоль/л / TC, mmol/l   | 5,02 [4,05; 5,76]   | 5,44 [4,78; 6,9]   | 0,008  |
| ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL cholesterol, mmol/l                        | 2,57 [1,95; 3,11]   | 3,11 [2,57; 4,58]  | <0,001 |
| ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l  | 1,5 [1,09; 2,47]  | 2,5 [1,53; 4]  | <0,001 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL cholesterol, mmol/l                        | 1,46 [1,21; 1,72]   | 1,42 [1,22; 1,71]  | 0,786  |
| NT-проBNP, пг/мл / NT-proBNP, pg/ml                               | 88,4 [38,85; 131,85]  | 128,05 [85,12; 245,21]   | <0,001 |
| Калий, ммоль/л / Potassium, mmol/l                                | 4,2 [4; 4,43]   | 4,1 [3,8; 4,35]  | 0,087  |
| <b>Параметры ЭхоКГ / EchoCG parameters</b>                        |   |  |        |
| Аорта, см / Aorta, cm   | 3,4 [3,2; 3,7]  | 3,5 [3,35; 3,8]  | 0,003  |
| Объем левого предсердия, мл / Left atrial<br>volume, ml           | 54,6 [44,85; 57,6]  | 55,1 [46,8; 64,85]   | 0,140  |
| КДР ЛЖ, см / LVEDD, cm  | 5 [4,7; 5,8]  | 5,3 [4,7; 5,95]  | 0,314  |
| КСР ЛЖ, см / LVESD, cm  | 3,2 [3,1; 3,7]  | 3,2 [3,15; 3,8]  | 0,613  |
| Правое предсердие, см / Right atrium, cm                          | 3,5 [3; 4,4]  | 3,9 [3; 4,45]  | 0,231  |
| Правый желудочек, см / Right ventricle, cm                        | 3,1 [2,9; 3,45]   | 3,2 [3; 3,6]   | 0,532  |
| ФВ ЛЖ, % / LVEF, %  | 59 [53,5; 62]   | 60 [51; 62,5]  | 0,835  |

**Примечание.** ИБС — ишемическая болезнь сердца; АГ — артериальная гипертензия; ФП — фибрилляция предсердий; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; NT-проBNP — N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide (N-терминальный фрагмент натрийуретического пропептида мозгового); КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

**Note.** IHD — ischemic heart disease; AH — arterial hypertension; AF — atrial fibrillation; DM2 — type 2 diabetes mellitus; SBD — systolic blood pressure; DBD — diastolic blood pressure; HR — heart rate; GFR — glomerular filtration rate; TC — total cholesterol; LDL cholesterol — low-density lipoprotein cholesterol; TG — triglycerides; HDL cholesterol — high-density lipoprotein cholesterol; NT-proBNP — N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide (N-терминальный фрагмент натрийуретического пропептида мозгового); LVEDD — left ventricular end diastolic dimension; LVESD — left ventricular end systolic dimension; LVEF — left ventricular ejection fraction.

гоксин, различаясь лишь большей частотой назначения амиодарона у пациентов с перенесенной новой коронавирусной инфекцией (p=0,014).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проатерогенные сдвиги у пациентов с перенесенной новой коронавирусной инфекцией имеют мало подтверж-

дений в научной литературе. S.H. Loosen et al. [15] определили, что дислипидемия, ожирение и принадлежность к старшим возрастным группам являются значимыми факторами риска развития постковидного синдрома. В литературе преимущественно встречаются публикации о динамике уровня липидов в острой фазе инфекции в сторону снижения, и, напротив, в постковидный период отмечено повышение уровня липидов до исходного

**Таблица 2.** Терапия, которую получали пациенты (% [95% ДИ])**Table 2.** Therapy received by patients (% [95% confidence interval])

| Лекарственные средства<br>Drugs | Пациенты с ИБС, АГ, ФП, СД2 без COVID-19<br>Patients with IHD, AH, AF, DM2 who did not have COVID-19<br>(n=79) | Пациенты с ИБС, АГ, ФП, СД2, перенесшие COVID-19<br>Patients with IHD, AH, AF, DM2 who had COVID-19<br>(n=75) | p      |
|---------------------------------|--|---|--------|
| Статины / Statins               | 53% [42%; 64%]   | 55% [43%; 66%]  | >0,999 |
| β-адреноблокаторы / β-blockers  | 62% [51%; 72%]   | 64% [53%; 74%]  | 0,868  |
| Соталол / Sotalol               | 6% [3%; 14%]   | 12% [6%; 21%]   | 0,269  |
| Амиодарон / Amiodarone          | 11% [6%; 20%]  | 28% [19%; 39%]  | 0,014  |
| Дигоксин / Digoxin              | 5% [2%; 12%]   | 8% [4%; 16%]  | 0,526  |

или выше [12, 16–19]. Выявленные в нашем исследовании более низкие значения ДАД и более высокие значения САД, наряду с повышенным пульсовым АД у пациентов с ранее перенесенным COVID-19, свидетельствуют о наличии дополнительных гемодинамических факторов риска ССЗ, в том числе об увеличении сосудистой жесткости, ассоциированной с высокими пульсовым АД. Высокое пульсовое АД ( $\geq 60$  мм рт. ст.) у пожилых можно расценивать как поражение органов-мишеней, согласно клиническим рекомендациям по артериальной гипертензии у взрослых (2020) [13].

Вероятно, постковидный период характеризуется преждевременным сосудистым старением, которое проявляется в виде увеличения артериальной жесткости, артериосклероза, эндотелиальной дисфункции, провоспалительной активности и прогрессированием липидных нарушений [13, 20, 21]. Известно, что скорость естественного расширения аорты в течение каждого десятилетия составляет около 0,9 мм для мужчин и 0,7 мм для женщин, эскалируя риски формирования аневризмы аорты на завершающем этапе жизни. Медленное, но прогрессивное расширение аорты рассматривается как результат старения, связанного как с диспропорциональным соотношением коллагена и эластина, так и с повышением жесткости сосудов, являясь маркером сосудистого возраста подобно увеличению пульсового давления, о котором упоминалось ранее [22]. В нашем исследовании выявлен больший диаметр восходящего отдела аорты после перенесенного COVID-19, который, вероятно, имеет патологический механизм в отличие от естественного, описанного выше, и может ассоциироваться с увеличенным риском развития аневризм сосудистого русла, накладываясь на естественные механизмы сосудистого старения. В то же время, согласно методическим рекомендациям «Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» (2021), у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции могут формироваться аневризмы коронарных артерий и аорты [9].

Повышенная ЧСС во 2-й группе может быть ассоциирована с повышенным тонусом симпатической нервной системы за счет гипоксии и затяжного воспалительного статуса, а также с гиперактивностью синусового узла и влиянием воспалительных цитокинов на ионные каналы миокарда. Ряд авторов, учитывая высокую частоту встречаемости тахикардии после перенесенной новой коронавирусной инфекции, вводят термин «синдром постковидной тахи-

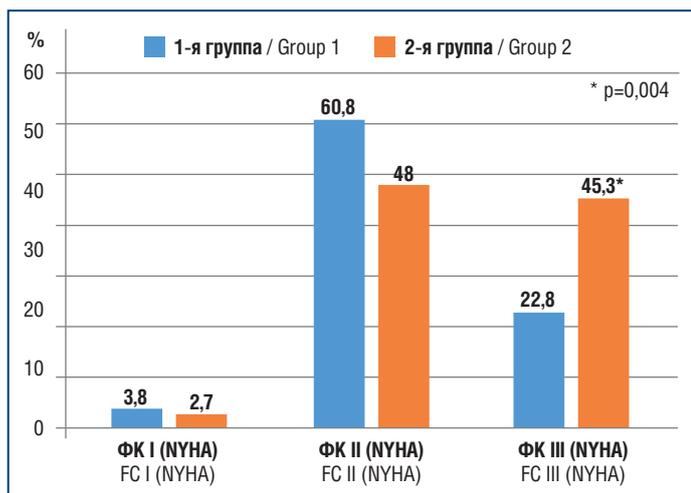
кардии». Сохранение повышенной ЧСС и способы ее фармакотерапии после COVID-19 активно обсуждаются в литературе [23–27].

Известно, что к развитию ХСН приводят ИБС, АГ, СД, аритмии и их сочетание, особенно у лиц пожилого возраста [28]. Большая частота ХСН III ФК по NYHA отмечена нами в группе пациентов с перенесенным COVID-19, что подтверждается высокими уровнями маркера фиброза и ремоделирования миокарда — NT-proBNP во 2-й группе. Снижение ФВ ЛЖ не было отмечено, что, вероятно, связано с непродолжительным течением постковидного периода у исследуемых лиц и преобладанием процессов (в том числе воспаления), вызывающих формирование диастолической дисфункции. Ранее в ряде работ было продемонстрировано, что COVID-19 может усугублять течение ХСН, а также приводить к развитию этого состояния *de novo* [3, 29].

Международная группа ведущих исследователей в области диабетологии создала глобальный реестр диабета, связанного с COVID-19, — CoviDiab Registry, в котором оценивается впервые выявленный СД, ассоциированный с COVID-19, и декомпенсация уже имеющегося СД [30]. Повышение уровня глюкозы плазмы натощак во 2-й группе, вероятно, имеет множественные причины: предшествующая терапия глюкокортикостероидами в острый период и во время реконвалесценции; длительное сохранение провоспалительного статуса (в том числе повышенных уровней цитокинов) после завершения инфекционного процесса; непосредственное влияние SARS-CoV-2 и противовирусных препаратов на β-клетки поджелудочной железы и печень, которая и определяет преимущественно уровни гликемии натощак [7, 31, 32]. Множественность патогенетических механизмов и высокая частота встречаемости диабета, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией, подчеркивает важность мониторинга гликемии не только в остром периоде инфекции, но и при отсроченном наблюдении [3, 7, 9, 33, 34]. Некоторым ограничением проведенного нами исследования является отсутствие определения гликированного гемоглобина.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов пожилого и старческого возраста, имеющих АГ, ИБС, ФП, СД2 и инфицированных вирусом SARS-CoV-2 за 20–24 нед. до включения в исследование, в сравнении с сопоставимыми по коморбидным заболеваниям сверстниками без анамнеза SARS-CoV-2-инфекции зарегистрированы неблагоприятные кардиоренометабо-



**Рисунок.** Функциональный класс ХСН у пациентов без COVID-19 в анамнезе (1-я группа) и у пациентов с анамнезом COVID-19 (2-я группа)

**Figure.** CHF functional class (FC) in patients who did not have COVID-19 (group 1) and in patients who had COVID-19 (group 2)

лические и гемодинамические особенности, заключающиеся в наличии атерогенной дислипидемии, неконтролируемой гипергликемии, большей частоте встречаемости клинических и лабораторных маркеров выраженной ХСН, более высоких показателях пульсового АД и ЧСС, большем диаметре восходящего отдела аорты и, напротив, более низких значениях СКФ. Подобные изменения можно отнести к постковидному синдрому при условии исключения альтернативного диагноза, с индивидуальным объемом углубленных исследований и выработкой дальнейшей тактики ведения пациента с приоритетной курацией ведущих хронических неинфекционных заболеваний — АГ, ИБС, ФП и СД2, согласно соответствующим клиническим рекомендациям.

### Литература

- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). (Electronic resource.) URL: <https://covid19.who.int/> (access date: 21.05.2022).
- World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. 6 October 2021. (Electronic resource.) URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-rus.pdf> (access date: 01.05.2022).
- Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARSCoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). Российский кардиологический журнал. 2021;26(10):4708. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4708.
- Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):16144. DOI: 10.1038/s41598-021-95565-8.
- Michelen M., Manoharan L., Elkheir N. et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Global Health.* 2021;6:e005427. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-005427.
- Cabrera Martimbiano A.L., Pacheco R.L., Bagattini Â.M., Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID- 19: A systematic review. *Int J Clin Pract.* 2021;75:e14357. DOI: 10.1111/ijcp.14357.
- Ojo O., Wang X.H., Ojo O.O. et al. The Effects of COVID-19 Lockdown on Glycaemic Control and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(3):1095. DOI: 10.3390/ijerph19031095.

8. Wu Q., Zhou L., Sun X. et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci Rep.* 2017;7(1):9110. DOI: 10.1038/s41598-017-09536-z.

9. Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» (утверждены на XVI Национальном конгрессе терапевтов 18.11.2021). Под ред. Мартынова А.И., Горелова А.В., Малявина А.Г. и др. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/МЕТОДИЧЕСКИЕ%20РЕКОМЕНДАЦИИ.pdf> (дата обращения: 01.05.2022).

10. Бойцов С.А. Грипп, новая коронавирусная инфекция и сердечно-сосудистые заболевания. *Кардиологический вестник.* 2021;16(1):5–9. DOI: 10.17116/Cardiobulletin2021160115.

11. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. *Пульмонология.* 2020;30(5):688–699. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699.

12. Старичкова А.А., Цыганкова О.В., Хидирова Л.Д. и др. Кардиометаболические нарушения при SARS-CoV-2-инфекции и постковидном синдроме. *Лечащий Врач.* 2022;3:49–58. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.008.

13. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2020.

14. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. 2020.

15. Loosen S.H., Jensen B.O., Tanislav C. et al. Obesity and lipid metabolism disorders determine the risk for development of long COVID syndrome: a cross-sectional study from 50,402 COVID-19 patients. *Infection.* 2022;50(5):1165–1170. DOI: 10.1007/s15010-022-01784-0.

16. Casari I., Manfredi M., Metharom P., Falasca M. Dissecting lipid metabolism alterations in SARS-CoV-2. *Prog Lipid Res.* 2021;82:101092. DOI: 10.1016/j.plipres.2021.101092.

17. Surma S., Banach M., Lewek J. COVID-19 and lipids. The role of lipid disorders and statin use in the prognosis of patients with SARS-CoV-2 infection. *Lipids Health Dis.* 2021;20(1):141. DOI: 10.1186/s12944-021-01563-0.

18. Alketbi E.H., Hamdy R., El-Kabalawy A. et al. Lipid-based therapies against SARS-CoV-2 infection. *Rev Med Virol.* 2021;31(5):1–13. DOI: 10.1002/rmv.2214.

19. Sorokin A.V., Karathanasis S.K., Yang Z.H. et al. COVID-19-Associated dyslipidemia: Implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. *FASEB J.* 2020;34(8):9843–9853. DOI: 10.1096/fj.202001451.

20. Bavishi C., Goel S., Messerli F.H. Isolated Systolic Hypertension: An Update After SPRINT. *Am J Med.* 2016;129(12):1251–1258. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.08.032.

21. Хидирова Л.Д., Федорук В.А., Васильев К.О. Роль новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в манифестации мультисистемного воспалительного синдрома. *Профилактическая медицина.* 2021;24(6):110–115. DOI: 10.17116/profmed202124061110.

22. Рекомендации ESC по диагностике и лечению заболеваний аорты. 2014. Российский кардиологический журнал. 2015;7(123):7–72. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-07-7-72.

23. Дорофеева Г.Б., Дорофеев В.И., Трофимова Ю.В. Роль гиперактивности симпатической нервной системы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и возможности фармакологической коррекции. *Системные гипертензии.* 2012;1:18–23.

24. Арутюнов А.Г., Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И. и др. Особенности терапии бета-адреноблокаторами и блокаторами кальциевых каналов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в постковидном периоде. *Лечащий Врач.* 2021;12(24):46–54. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.007.

25. Desai A.D., Boursiquot B.C., Melki L., Wan E.Y. Management of Arrhythmias Associated with COVID-19. *Curr Cardiol Rep.* 2020;23(1):2. DOI: 10.1007/s11886-020-01434-7.

26. Lazzarini P.E., Laghi-Pasini F., Boutjdir M., Capocchi P.L. Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(1):63–64. DOI: 10.1038/s41577-018-0098-z.

27. Ståhlberg M., Reistam U., Fedorowski A. et al. Post-COVID-19 Tachycardia Syndrome: A Distinct Phenotype of Post-Acute COVID-19 Syndrome. *Am J Med.* 2021;134(12):1451–1456. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.07.004.

28. Орлова Я.А., Ткачёва О.Н., Арутюнов Г.П. и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов. Кардиология. 2018;58(S12):42–72. DOI: 10.18087/cardio.2560.
29. Ramadan M.S., Bertolino L., Zampino R., Durante-Mangoni E.; Monaldi Hospital Cardiovascular Infection Study Group. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review. Clin Microbiol Infect. 2021;27(9):1250–1261. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.06.015.
30. VIDIAB registry. (Electronic resource.) URL: <https://covidiab.e-dendrite.com/> (access date: 01.05.2022).
31. Цыганкова О.В., Бадин А.Р., Старищев А.А., Ложкина Н.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени — болезнь цивилизации или синдром современности? РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;2(3):23–28.
32. Цыганкова О.В., Соколова Т.А., Латынцева Л.Д., Воевода С.М. Синдром холестаза в практике врача-интерниста. РМЖ. Медицинское обозрение. 2017;1(2):110–112.
33. Raveendran A.V., Misra A. Post COVID-19 Syndrome («Long COVID») and Diabetes: Challenges in Diagnosis and Management. Diabetes Metab Syndr. 2021;15(5):102235. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.102235.
34. Аметов А.С., Камынина Л.Л. Динамика углеводного обмена, ассоциированная с COVID-19 (роль и место флеш-мониторирования гликемии). Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021;10(1):78–87. DOI: 10.33029/2304-9529-2021-10-1-78-87.
- References**
- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). (Electronic resource.) URL: <https://covid19.who.int/> (access date: 21.05.2022).
  - World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. 6 October 2021. (Electronic resource.) URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-rus.pdf> (access date: 01.05.2022).
  - Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register "Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(10):4708. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4708.
  - Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2021;11(1):16144. DOI: 10.1038/s41598-021-95565-8.
  - Michelen M., Manoharan L., Elkheir N. et al. Characterising long COVID: a living systematic review. BMJ Global Health. 2021;6:e005427. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-005427.
  - Cabrera Martimbiano A.L., Pacheco R.L., Bagattini Á.M., Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. Int J Clin Pract. 2021;75:e14357. DOI: 10.1111/ijcp.14357.
  - Ojo O., Wang X.H., Ojo O.O. et al. The Effects of COVID-19 Lockdown on Glycaemic Control and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(3):1095. DOI: 10.3390/ijerph19031095.
  - Wu Q., Zhou L., Sun X. et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. Sci Rep. 2017;7(1):9110. DOI: 10.1038/s41598-017-09536-z.
  - Guidelines "Peculiarities of the course of Long-COVID infection. Therapeutic and rehabilitation measures" (approved at the XVI National Congress of Therapists on November 18, 2021). Martynov A.I., Gorelov A.V., Malyavin A.G., eds. (Electronic resource.) URL: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/METHODOLOGICAL%20RECOMMENDATIONS.pdf> (access date: 05.01.2022) (in Russ.).
  - Boytsov S.A. Influenza, novel coronavirus infection and cardiovascular diseases. Russian Cardiology Bulletin. 2021;16(1):5–9 (in Russ.). DOI: 10.17116/Cardiobulletin2021160115.
  - Bubnova M.G., Aronov D.M. COVID-19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation. Pul'monologiya. 2020;30(5):688–699 (in Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699.
  - Starichkova A.A., Tsygankova O.V., Khidirova L.D. et al. Cardiometabolic disorders in SARS-CoV-2 infection and post-covid syndrome. Lechaschi Vrach. 2022;3:49–58 (in Russ.). DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.008.
  - Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults. 2020 (in Russ.).
  - Clinical recommendations. Chronic heart failure. 2020 (in Russ.).
  - Loosen S.H., Jensen B.O., Tanislav C. et al. Obesity and lipid metabolism disorders determine the risk for development of long COVID syndrome: a cross-sectional study from 50,402 COVID-19 patients. Infection. 2022;50(5):1165–1170. DOI: 10.1007/s15010-022-01784-0.
  - Casari I., Manfredi M., Metharom P., Falasca M. Dissecting lipid metabolism alterations in SARS-CoV-2. Prog Lipid Res. 2021;82:101092. DOI: 10.1016/j.plipres.2021.101092.
  - Surma S., Banach M., Lewek J. COVID-19 and lipids. The role of lipid disorders and statin use in the prognosis of patients with SARS-CoV-2 infection. Lipids Health Dis. 2021;20(1):141. DOI: 10.1186/s12944-021-01563-0.
  - Alketbi E.H., Hamdy R., El-Kabalawy A. et al. Lipid-based therapies against SARS-CoV-2 infection. Rev Med Virol. 2021;31(5):1–13. DOI: 10.1002/rmv.2214.
  - Sorokin A.V., Karathanasis S.K., Yang Z.H. et al. COVID-19-Associated dyslipidemia: Implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. FASEB J. 2020;34(8):9843–9853. DOI: 10.1096/fj.202001451.
  - Bavishi C., Goel S., Messerli F.H. Isolated Systolic Hypertension: An Update After SPRINT. Am J Med. 2016;129(12):1251–1258. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.08.032.
  - Khidirova L.D., Fedoruk V.A., Vasiliev K.O. Role of the new coronavirus infection caused by the SARS-COV-2 virus in the manifestation of multisystem inflammatory syndrome. Profilakticheskaya Meditsina. 2021;24(6):110–115 (in Russ.). DOI: 10.17116/profmed202124061110.
  - 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. Russ J Cardiol. 2015;7(123):7–72 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2015-07-7-72.
  - Dorofeyeva G.B., Dorofeyev V.I., Trofimova Yu.V. The role of sympathetic nervous system hyperactivity in the development of cardiovascular diseases and the possibilities of pharmacological correction. Sistemnyye gipertenzii. 2012;1:18–23 (in Russ.).
  - Arutyunov A.G., Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I. et al. Beta-blocker and calcium-channel blocker therapy in patients with cardiovascular pathologies during post-COVID period. Lechaschi Vrach. 2021;12(24):46–54 (in Russ.). DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.007.
  - Desai A.D., Boursiquot B.C., Melki L., Wan E.Y. Management of Arrhythmias Associated with COVID-19. Curr Cardiol Rep. 2020;23(1):2. DOI: 10.1007/s11886-020-01434-7.
  - Lazzerini P.E., Laghi-Pasini F., Boutjdir M., Capecci P.L. Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies. Nat Rev Immunol. 2019;19(1):63–64. DOI: 10.1038/s41577-018-0098-z.
  - Ståhlberg M., Reistam U., Fedorowski A. et al. Post-COVID-19 Tachycardia Syndrome: A Distinct Phenotype of Post-Acute COVID-19 Syndrome. Am J Med. 2021;134(12):1451–1456. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.07.004.
  - Orlova Ia.A., Tkacheva O.N., Arutyunov G.P. et al. Features of diagnostics and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion of the Society of Experts in Heart Failure, Russian Association of Gerontologists, and Euroasian Association of Therapists. Kardiologiya. 2018;58(S12):42–72 (in Russ.).
  - Ramadan M.S., Bertolino L., Zampino R., Durante-Mangoni E.; Monaldi Hospital Cardiovascular Infection Study Group. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review. Clin Microbiol Infect. 2021;27(9):1250–1261. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.06.015.
  - VIDIAB registry. (Electronic resource.) URL: <https://covidiab.e-dendrite.com/> (access date: 01.05.2022).
  - Tsygankova O.V., Badin A.R., Starichkov A.A., Lozhkina N.G. Non-alcoholic fatty liver disease: a disease of civilization or a syndrome of modern age? RMJ. Medical review. 2018;2(3):23–28 (in Russ.).
  - Tsygankova O.V., Sokolova T.A., Lатытцев Л.Д., Воевода С.М. Cholestasis syndrome in the practice of an internist. RMJ. Medical review. 2017;1(2):110–112 (in Russ.).
  - Raveendran A.V., Misra A. Post COVID-19 Syndrome ("Long COVID") and Diabetes: Challenges in Diagnosis and Management. Diabetes Metab Syndr. 2021;15(5):102235. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.102235.
  - Ametov A.S., Kamynina L.L. The dynamics of carbohydrate metabolism associated with COVID-19 (role and place of Flash glucose monitoring). Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2021;10(1):78–87 (in Russ.). DOI: 10.33029/2304-9529-2021-10-1-78-87.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Старичкова Анастасия Алексеевна** — старший лаборант кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; врач-терапевт ГБУЗ НСО «НОГ № 2 ВВ»; 630005, Россия, г. Новосибирск, ул. Семьи Шамшиных, д. 95а; ORCID iD 0000-0002-8093-2371.

**Цыганкова Оксана Васильевна** — д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; ORCID iD 0000-0003-0207-7063.

**Хидирова Людмила Даудовна** — д.м.н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; врач-кардиолог ГБУЗ НСО НОККД; 630047, Россия, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 6, корп. 8; ORCID iD 0000-0002-1250-8798.

**Лукинов Виталий Леонидович** — к.ф.-м.н., старший научный сотрудник, заведующий лабораторией численного анализа стохастических дифференциальных уравнений ИВМиМГ СО РАН; 630090, г. Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, д. 6; ORCID iD 0000-0002-3411-508X.

**Литвиненко Полина Игоревна** — врач — клинический фармаколог ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Новосибирск»; 630003, Россия, г. Новосибирск, Владимировский спуск, д. 2а; ORCID iD 0000-0002-5823-2555.

**Старичков Алексей Алексеевич** — д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0001-6467-4256.

**Контактная информация:** Цыганкова Оксана Васильевна, e-mail: oksana\_c.nsk@mail.ru.

**Источник финансирования:** работа частично выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы, рег. № 122031700094-5.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 01.06.2022.

**Поступила после рецензирования** 27.06.2022.

**Принята в печать** 20.07.2022.

## ABOUT THE AUTHORS:

**Anastasia A. Starichkova** — senior technician of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Physicians, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi prospect, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; therapist of Novosibirsk Regional Hospital for War Veterans No. 2; 95a, Shamshiny Family str., Novosibirsk, 630005, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8093-2371.

**Oksana V. Tsygankova** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Physicians, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi prospect, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; senior researcher of the Laboratory of clinical biochemistry and hormonal tests of internal diseases, Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS; 175/1, B. Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0207-7063.

**Ludmila D. Khidirova** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of pharmacology, clinical pharmacology and evidence-based medicine, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi prospect, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; cardiologist of the Novosibirsk Regional Cardiology Dispensary; 6, Bldn. 8, Zalessky str., Novosibirsk, 630047, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1250-8798.

**Vitaliy L. Lukinov** — C. Sc. (Physics & Math.), senior researcher, head of the laboratory of numerical analysis of stochastic differential equations, Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics of the Siberian Branch of the RAS; 6, Academician Lavrent'ev av., Novosibirsk, 630090, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3411-508X.

**Polina I. Litvinenko** — clinical pharmacologist, Clinical Hospital "RZD-Meditsina" of the city of Novosibirsk; 2a, Vladimirovsky slope, Novosibirsk, 630003, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5823-2555.

**Aleksey A. Starichkov** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Physicians, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi prospect, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6467-4256.

**Contact information:** Oksana V. Tsygankova, e-mail: oksana\_c.nsk@mail.ru.

**Funding source:** the study was partly carried out under the State Assignment within Budget Topic, Reg. No. 122031700094-5.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received** 01.06.2022.

**Revised** 27.06.2022.

**Accepted** 20.07.2022.

# Превенар 13

Пневмококковая полисахаридная конъюгированная вакцина (13-валентная, адсорбированная)



Риск развития пневмококковой пневмонии при сахарном диабете в **4,6** раза выше, чем без диабета<sup>1\*</sup>

Эффективность Превенар® 13 в отношении внебольничных пневмоний\*\* при сахарном диабете составляет **89,5%**<sup>2</sup>

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** суспензия для внутримышечного введения  
Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM<sub>197</sub> и адсорбированные на алюминия фосфате.

**ОПИСАНИЕ**  
Гомогенная суспензия белого цвета.

### ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

– профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемию, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, с 2 месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;  
– в рамках национального календаря профилактических прививок;  
– у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.  
Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной асплезией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующейся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурльщикам.

### ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

– повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);  
– повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;  
– острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

#### Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

**Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!**

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

### Схема вакцинации

| Возраст начала вакцинации | Схема вакцинации | Интервалы и дозировка  |
|---------------------------|------------------|--|
| 2-6 мес.                  | 3+1 или 2+1      | Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед. между введениями. Первую дозу можно вводить с 2 мес. Ревакцинация однократно в 11–15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед. между введениями. Ревакцинация однократно в 11–15 мес. |
| 7–11 мес.                 | 2+1              | 2 дозы с интервалом не менее 4 нед. между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни.  |
| 12–23 мес.                | 1+1              | 2 дозы с интервалом не менее 8 нед. между введениями.  |
| 2 года и старше           | 1                | Однократно   |

### Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

### Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введением вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

### Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы.

Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3 доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12–15 месяцев.

### Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

**Условия хранения и транспортирования**  
При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.  
Хранить в недоступном для детей месте.  
Транспортировать при температуре от 2–25 °С. Не замораживать.  
Допускается транспортирование при температуре выше 2–8 °С не более пяти дней.

### Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

### Предприятие-производитель

1) ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300  
2) ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

### Упаковано:

ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

### Претензии потребителей направлять по адресу:

1) ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300  
2) ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1. Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru  
3) Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянский пл., д. 4, стр. 1. Тел.: (495) 696-4538; (499) 578-0230



www.pfizermedinfo.ru

PPP-PRV-RUS-0026 апрель 2022

На правах рекламы

Материал предназначен для работников системы здравоохранения

ООО «Пфайзер Инновации»  
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)  
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300  
www.pfizer.ru



\* Взрослые. \*\* Вакцинспецифичный серотипов.

1. Расчетные данные. Shea K.M., et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions // Open Forum Infect Dis. 2014 May 27; 1 (1): ofu024. doi: 10.1093/ofid/ofu024.  
2. Huijts S.M., et al. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly // Vaccine. 2017 Aug 3; 35 (34): 4444–4449. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.01.071.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-509-515

## Гипотиреоз — междисциплинарная проблема

А.Ф. Вербовой<sup>1</sup>, Ю.А. Долгих<sup>2</sup>, Н.И. Вербовая<sup>1</sup><sup>1</sup>ООО «Центр «Диабет», Самара, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

### РЕЗЮМЕ

Среди заболеваний эндокринной системы гипотиреоз занимает второе место по распространенности после сахарного диабета. Сложность диагностики гипотиреоза заключается в разнообразности и неспецифичности симптомов. Это связано с тем, что тиреоидные гормоны оказывают свое воздействие практически на все органы и системы. При этом выраженность проявлений тиреоидной недостаточности может быть различной и не всегда коррелирует с выраженностью лабораторных изменений. В клинической картине у больного гипотиреозом могут присутствовать множественные симптомы, что затрудняет диагностику, особенно у пожилых и полиморбидных пациентов. Нередко у пациентов отмечается преобладание симптомов со стороны какой-то одной системы, в связи с чем существует понятие о заболеваниях — «масках» гипотиреоза, клиническим проявлениям которых посвящен настоящий обзор. Под «маской» гипотиреоза могут протекать диастолическая гипертензия, дислипидемия, гидроперикард; хронические запоры, желчнокаменная болезнь, полиартрит, алопеция, онихолизис, депрессия, дисфункциональные маточные кровотечения, бесплодие, анемии и др. Из-за разнообразия клинических проявлений пациент с гипотиреозом может оказаться на приеме у врача практически любой специальности или одновременно наблюдаться у нескольких различных специалистов. Врач должен помнить о вероятности гипотиреоза у пациента, знать особенности поражения органов и систем при снижении тиреоидной функции. Необходимо подробно расспрашивать пациента о сопутствующих заболеваниях, что позволит заподозрить наличие гипотиреоза как причины сочетания различных нозологий.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, эутиреоз, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А., Вербовая Н.И. Гипотиреоз — междисциплинарная проблема. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(9):509–515. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-509-515.

## Hypothyroidism is an interdisciplinary problem

A.F. Verbovoy<sup>1</sup>, Yu.A. Dolgikh<sup>2</sup>, N.I. Verbovaya<sup>1</sup><sup>1</sup>"Center Diabetes", Samara, Russian Federation<sup>2</sup>Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

### ABSTRACT

Hypothyroidism is one of the most prevalent endocrine disorders, second only to diabetes. Hypothyroidism diagnosis can be difficult in view of its varied and non-specific symptoms. The reason is that thyroid hormones affect virtually every organ system in the body. At the same time, the severity of thyroid hormone deficiency may vary and does not always correlate with the changes in laboratory testing results. Clinical presentation of patients with hypothyroidism may include multiple symptoms and, as a result, it can be difficult to diagnose this disorder, especially in elderly and polymorbid individuals. In some patients, the prevailing symptoms indicate that only a particular system is affected. Thus, there are diseases known as the "masks" of hypothyroidism, and this review is focused on their clinical manifestations. Conditions that may be running under the "mask" of hypothyroidism include diastolic hypertension, dyslipidemia, hydropericardium, chronic constipation, biliary lithiasis, polyarthrititis, alopecia, onycholysis, depression, dysfunctional uterine bleeding, infertility, anemia, etc. Due to a variety of clinical signs and symptoms, a patient with hypothyroidism may get an appointment with any medical specialist or receive a follow-up care provided in parallel by multiple specialists. Physicians should be aware of potential hypothyroidism and specific effects of the underactive thyroid on patient's organs and systems. It is necessary to obtain a thorough medical history about comorbidities which would help to figure out that hypothyroidism is the cause of co-occurring conditions.

**KEYWORDS:** autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, euthyroidism, dyslipidemia, cardiovascular diseases, arterial hypertension.

**FOR CITATION:** Verbovoy A.F., Dolgikh Yu.A., Verbovaya N.I. Hypothyroidism is an interdisciplinary problem. Russian Medical Inquiry. 2022;6(9):509–515 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-509-515.

### ВВЕДЕНИЕ

Среди заболеваний эндокринной системы гипотиреоз является вторым по распространенности после сахарного диабета. При этом подавляющее большинство случаев гипотиреоза приходится на первичный, причинами которого чаще всего являются: оперативное удаление части или всей щитовидной железы (ЩЖ), лечение радиоак-

тивным йодом или аутоиммунный тиреоидит (АИТ). Частота первичного гипотиреоза составляет около 4,6%. Большая часть при этом приходится на субклинический гипотиреоз (СГ) — 4,3%, а 0,3% — на манифестный. Женщины, как правило, болеют чаще мужчин. Частота новых случаев гипотиреоза среди женщин составляет 3,5 случая на 1000 человек в год [1].

Диагностика гипотиреоза включает определение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4св), трийодтиронина (Т3св). Для подтверждения аутоиммунной природы заболевания определяют титр антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО). Оценка распространенности АИТ в популяции затруднительна, так как в эутиреоидной фазе он не имеет точных диагностических критериев. Выделяют носительство АТ-ТПО, которое встречается у 10% женщин. Манифестный гипотиреоз характеризуется увеличением уровня ТТГ и уменьшением — Т4св. Отдельно выделяют СГ, при котором ТТГ повышен, а Т4св при этом остается в пределах референсных значений. Около 2,5% случаев СГ в течение года прогрессируют до клинически явного снижения функции ЩЖ. Более быстрое прогрессирование наблюдается у пациентов, имеющих повышение титра АТ-ТПО и более высокий (выше 10 мМЕ/л) уровень ТТГ. Примерно в 40% случаев функция ЩЖ при СГ может самопроизвольно приходиться в норму [2]. Поэтому при выявлении СГ в отсутствие клинических проявлений требуется повторное исследование гормонов через 3–6 мес.

Однако своевременное выявление гипотиреоза является непростой задачей. Сложность диагностики заключается в разнообразности и неспецифичности симптомов этого заболевания. Это связано с тем, что тиреоидные гормоны оказывают свое воздействие практически на все органы и системы. При этом выраженность проявлений тиреоидной недостаточности может быть различной и не всегда коррелирует с выраженностью лабораторных изменений, что будет показано нами далее.

В клинической картине у больного гипотиреозом могут присутствовать разнообразные симптомы со стороны различных органов и систем, что затрудняет диагностику, особенно у пожилых и полиморбидных пациентов. Также нередко у пациентов наблюдается преобладание симптомов со стороны какой-то одной системы, в связи с чем существует понятие о заболеваниях — «масках» гипотиреоза. Выделяют кардиологические «маски» (гипертензия по диастолическому типу, дислипидемия, гидроперикард), гастроэнтерологические (запоры, желчнокаменная болезнь, гепатит), ревматологические (полиартрит, полисиновит, остеоартроз), дерматологические (алопеция, гиперкератоз, онихолизис), психиатрические (деменция и депрессия), гинекологические (бесплодие, нарушение менструального цикла), гематологические (анемии) [3].

Благодаря такому разнообразию клинических проявлений пациент с гипотиреозом может оказаться на приеме у врача практически любой специальности или одновременно наблюдаться у нескольких различных специалистов. В связи с этим любой врач должен помнить о вероятности гипотиреоза у пациента, знать особенности поражения органов и систем при снижении тиреоидной функции.

## «МАСКИ» ГИПОТИРЕОЗА КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ «МАСКИ»

В первую очередь при гипотиреозе поражается сердечно-сосудистая система. Дефицит гормонов ЩЖ приводит к снижению частоты сердечных сокращений и сердечного выброса, а также к уменьшению ударного объема и сократимости миокарда [4]. Гипотиреоз, в том числе субклинический, при значениях ТТГ более 10 мМЕ/л повышает риск развития ишемической болезни сердца, сердечной

недостаточности, цереброваскулярных заболеваний и риска смертности [2, 5]. Кроме того, увеличивается риск госпитализации среди лиц с кардиоваскулярной патологией [6].

Тиреоидная недостаточность способствует дистрофическим изменениям миокарда из-за недостаточности коронарного кровотока и нарушения обмена веществ. Клинически это проявляется жалобами пациентов на боли в области сердца, нарушения ритма и одышку. При обследовании выявляется брадикардия, глухость сердечных тонов, сниженное или, наоборот, повышенное артериальное давление (АД), чаще диастолическое. Варибельность сердечного ритма у больных гипотиреозом характеризуется резким снижением общей мощности спектра с преобладанием активности симпатического звена вегетативной нервной системы [7]. Размеры сердца могут быть увеличены за счет дилатации желудочков и увеличения объема миокарда в результате отека. У трети пациентов с гипотиреозом определяется перикардиальный выпот, который характеризуется повышенным содержанием белка и холестерина. Выпот может быть также в брюшной и плевральных полостях. Уже при субклинической тиреоидной недостаточности наблюдается нарушение диастолической функции сердца [8, 9].

Артериальная гипертензия является частым спутником гипотиреоза. Ее особенностями при этом заболевании являются более выраженное повышение диастолического давления, а также повышенная варибельность АД в дневное время и недостаточное его снижение ночью из-за вегетативного дисбаланса [7, 10]. Некомпенсированный гипотиреоз, в том числе и СГ, может приводить к недостаточному контролю АД. Снижение тиреоидной функции является фактором риска неэффективности проводимой антигипертензивной терапии. Достижение эутиреоза способствует снижению уровня АД и нормализации его суточного профиля [11, 12].

Прогноз течения сердечной недостаточности у больных гипотиреозом ухудшается. По данным L. Kannan et al. [13], у пациентов с СГ и сопутствующей ХСН уровень ТТГ более 7 мМЕ/л и изолированное низкое содержание Т3св было связано с плохим прогнозом (более тяжелым течением ХСН).

Своевременное начало лечения гипотиреоза важно для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, кардиоваскулярный риск повышался у нелеченных пациентов по сравнению с пациентами, получающими заместительную терапию. Причем на увеличение риска оказывает влияние не только недостаточная компенсация, но и, наоборот, слишком высокая доза левотироксина. Поэтому необходим контроль содержания гормонов во время лечения и поддержание биохимического эутиреоза у этой категории пациентов для снижения кардиоваскулярного риска и риска смерти [14].

Еще одним фактором риска кардиальной патологии при гипотиреозе является атерогенная дислипидемия и, как следствие, атеросклероз. У больных гипотиреозом наблюдается более раннее его начало и более быстрое прогрессирование. Изменения липидного обмена при гипотиреозе включают повышение уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов [8, 15]. Аналогичные изменения присутствуют уже при СГ. От 1% до 11% пациентов с нарушениями липидного профиля имеют СГ [16]. Более выра-

женное влияние ТТГ на концентрацию общего холестерина и ЛПНП выявлено у пациентов в возрасте 40–49 и 60–69 лет по сравнению с лицами более молодого возраста. Возможно, субклиническая тиреоидная недостаточность усугубляет влияние возраста на липидный обмен [17]. Также увеличению уровня ЛПНП способствует значительное повышение фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9), который участвует в гомеостазе липидов, при СГ с более высоким уровнем ТТГ по сравнению с эутиреоидными лицами [18, 19]. Назначение заместительной терапии левотироксином сопровождается коррекцией нарушений липидного обмена по прошествии 4–6 нед. [20], хотя у некоторых пациентов они сохраняются и на фоне эутиреоза. Дислипидемия является одним из факторов риска увеличения толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонной артерии. Данные двух метаанализов продемонстрировали уменьшение толщины КИМ через 6 мес. заместительной терапии левотироксином. Авторы считают, что данный эффект зависел от различных факторов, в том числе важную роль сыграло улучшение показателей липидного обмена и влияние терапии на течение АГ. Среди больных, у которых ТТГ был исходно выше 10 мМЕ/л, уменьшение толщины КИМ было более выраженным по сравнению с пациентами, исходный уровень ТТГ у которых был ниже 10 мМЕ/л [21, 22]. Тем не менее ряд исследователей не установили достоверной связи СГ и толщины КИМ [23] и не выявили различий в значении КИМ у пациентов с легким СГ при назначении левотироксина [24].

Лечение СГ и его влияние на сердечно-сосудистый риск является на данный момент спорным вопросом, особенно у лиц пожилого возраста. Это связано с тем, что лишь небольшая часть пациентов с СГ имеет клинические проявления, а часто заболевание протекает практически бессимптомно. Основной задачей лечения пациентов старшей возрастной группы является улучшение качества жизни. Однако данные исследований по этому вопросу неоднозначны. Так, субклиническая тиреоидная недостаточность у пациентов младше 65 лет связана с повышенным риском кардиоваскулярной патологии. Тем не менее до конца не ясно, может ли проведение терапии левотироксином снизить эти риски, хотя ретроспективное обсервационное исследование с использованием британской базы данных показало уменьшение риска ИБС при назначении заместительной терапии пациентам моложе 70 лет [25]. Таким образом, решение о назначении терапии при СГ принимается индивидуально, с учетом возраста пациента и клинических проявлений. Так как при СГ функция ЩЖ с течением времени может восстанавливаться, рекомендуется тщательный мониторинг гормонального статуса [26].

Таким образом, при обследовании пациентов кардиологического профиля целесообразно исследование функции ЩЖ при наличии плохо контролируемой АГ, нарушений липидного обмена, сердечной недостаточности, гидроперикарда для исключения гипотиреоза и своевременного назначения заместительной терапии, особенно у пациентов с манифестным гипотиреозом, а также СГ при уровне ТТГ выше 10 мМЕ/л.

#### ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ «МАСКИ»

Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при гипотиреозе встречаются с частотой до 68,5%

[27]. В большинстве случаев пациенты предъявляют жалобы на снижение аппетита, тошноту, запоры, тяжесть и дискомфорт в эпигастриальной области, метеоризм. Перистальтика ЖКТ замедляется: наблюдается более медленное опорожнение желудка и прохождение пищи по кишечнику. Из-за нарушения моторики возникает дискинезия желчных путей, которая способствует образованию камней желчного пузыря и формированию желчнокаменной болезни при длительном течении заболевания. АИТ может сочетаться с аутоиммунным гастритом, который обусловлен наличием антител к париетальным клеткам и внутреннему фактору Касла. У 32–40% пациентов с гипотиреозом вследствие АИТ выявляют эти антитела [28]. Возможны отек и атрофия слизистой оболочки желудка, гипо- или ахлоргидрия. Также у ряда пациентов иногда наблюдается гепатомегалия при нормальных или слегка повышенных уровнях трансаминаз.

#### РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИЕ «МАСКИ»

Ревматологические симптомы и синдромы (полисиновиты, полиартриты, остеоартроз) в ряде случаев могут предшествовать остальным проявлениям гипотиреоза. Это, например, синдром Рейно, который встречается у 6% пациентов с гипофункцией ЩЖ [29]. Одним из распространенных ревматологических проявлений тиреоидной недостаточности является артропатия. Данный симптом наблюдается у 20–25% больных. Поражение суставов чаще всего симметричное. Могут быть вовлечены коленные суставы, пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые суставы кистей, плюснефаланговые суставы [29, 30]. Основными проявлениями артритов при тиреоидной недостаточности являются отеки и боли в суставах, ограничение объема движений, скованность, нестабильность связочного аппарата. Происходит утолщение синовиальной оболочки и выпот в суставные полости невоспалительного характера. При этом проведение рентгенографии часто не выявляет патологических изменений. В связи с этим может быть поставлена ошибочная диагностика ревматического поражения суставов. Однако лечение с использованием нестероидных противовоспалительных средств, как правило, не приносит ожидаемого эффекта у таких пациентов [29]. Назначение терапии левотироксином способствует регрессии клинических проявлений, уменьшению и полному исчезновению скованности, отеков, болей и ограничений движений.

Миопатии у пациентов с гипотиреозом встречаются в 25–60% случаев и могут быть различной степени выраженности [31]. В литературе описан случай гипотиреоидной рабдомиопатии, которая клинически проявлялась мышечной слабостью, миалгиями, повышением уровня креатинфосфокиназы, миоглобина и трансаминаз [32].

#### ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ «МАСКИ»

Проявления со стороны кожи и ее придатков также довольно часто встречаются при гипотиреозе. Как правило, пациенты предъявляют жалобы на сухость кожи, гиперкератоз, который часто возникает на стопах, а также ломкость волос и их выпадение. Причиной указанных симптомов является снижение перфузии кожи, которая, в свою очередь, возникает вследствие компенсаторной вазоконстрикции в ответ на понижение температуры тела и замедление термогенеза. Также при гипотиреозе снижается секреция потовых и сальных желез, что способ-

ствуется сухости кожи. Выпадение волос и замедление их роста происходит в том числе на лице и в местах вторичного оволосения. Может наблюдаться выпадение ресниц и наружной трети бровей (симптом Хертога). Рост ногтевых пластин замедляется, ногти становятся ломкими, появляется их продольная и поперечная исчерченность. Поэтому в план обследования дерматологом следует включать определение тиреоидной функции для исключения гипотиреоза.

#### Неврологические и психиатрические «маски»

Распространенность неврологических нарушений при гипотиреозе различна. Так, частота полинейропатии составляет от 3,2% до 90% случаев, а миопатии — от 4,4% до 80% [33]. Хотя у ряда пациентов именно эти проявления являются одними из первых симптомов гипотиреоза. При данном заболевании встречаются в основном полинейропатии, миопатии и туннельные синдромы [34]. У пациентов возникают парестезии и боли в мышцах, при неврологическом обследовании выявляют нарушение вибрационной и мышечно-суставной чувствительности, снижение сухожильных рефлексов, слабость проксимальных мышц тазового пояса. Возможно наличие миотонического феномена, который проявляется замедленным расслаблением мышц [33].

Среди нарушений психики и когнитивных изменений в первую очередь необходимо выделить снижение памяти, внимания, а более чем у половины пациентов можно выявить различную степень депрессии и тревожные расстройства [35]. При этом стоит обращать внимание на пожилых пациентов, когнитивные нарушения у которых, особенно при манифестном гипотиреозе, часто относят к возрастным изменениям. Мнения о неврологических проявлениях СГ неоднозначны. По данным T. Zhao et al. [36], СГ имеет связь с депрессией лишь у пациентов моложе 60 лет, а у лиц старшего возраста аналогичной связи не наблюдалось. Значимых различий выраженности депрессии при назначении терапии левотироксином в сравнении с группой плацебо также не выявлено.

#### Гинекологические «маски»

Среди репродуктивных нарушений у женщин следует выделить различные нарушения менструального цикла и бесплодие. Скрининг на гипотиреоз с определением содержания ТТГ и Т4св необходим женщинам с бесплодием; пациенткам, имеющим в анамнезе предыдущие беременности, закончившиеся выкидышем или преждевременными родами; пациенткам, являющимся носителями АТ-ТПО; женщинам, забеременевшим с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Гипотиреоз во время беременности может быть причиной невынашивания, а также повышает риск преждевременных родов. Назначение левотироксина беременным с гипотиреозом снижает частоту этих осложнений [37]. При СГ во время беременности терапия левотироксином может быть рекомендована женщинам с носительством тиреоидных аутоантител и ТТГ >2,5 и <4 мЕд/л и женщинам при отсутствии аутоантител и ТТГ >4,0 и <10 мЕд/л [38, 39]. Нарушения менструального цикла по типу а- или полименореи при гипотиреозе встречаются у 33–80% женщин [40] и поэтому также являются показанием для обследования с целью выявления гипотиреоза.

У женщин с гипотиреозом может наблюдаться гиперандрогения, проявляющаяся легким или умеренным гирсутизмом и обусловленная снижением активности ароматазы, торможением синтеза эстрадиола из тестостерона и, как следствие, повышением его уровня [41].

#### Эндокринологические «маски»

У 40% больных гипотиреозом возникает гиперпролактинемия [42], причем повышение уровня пролактина может быть как у женщин, так и у мужчин. Это связано с избыточной секрецией гипоталамусом тиреотропин-рилизинг-гормона, который стимулирует в аденогипофизе выработку и ТТГ, и пролактина.

Исследование тиреоидной функции следует проводить пациентам-мужчинам при наличии жалоб на снижение потенции и либидо, при мужском бесплодии. Гипогонадизм при гипотиреозе может быть обусловлен как гиперпролактинемией, так и непосредственной дисфункцией половых желез. Это связано с тем, что гормоны ЩЖ оказывают влияние на мужскую репродуктивную систему и уровень половых гормонов [43]. Частота встречаемости андрогенного дефицита и его клинических симптомов при гипотиреозе в 5 раз выше, чем у эутиреоидных мужчин [44].

#### Гематологические «маски»

Некоторые гематологические нарушения также могут быть проявлением снижения тиреоидной функции. Как правило, у таких пациентов выявляют разные виды анемий, что, вероятно, связано с дефицитом железа. Чаще всего встречаются нормохромная нормоцитарная и гипохромная железодефицитная анемии. В<sub>12</sub>-дефицитная (пернициозная) анемия встречается лишь у 10% больных с гипотиреозом [45]. Анемии диагностируют уже при СГ. В этом случае выявляются анемии легкого течения, микро- или нормоцитарные, но они имеют стойкий характер и усугубляются без заместительной терапии, приводя к более выраженному дефициту железа. Назначение заместительной терапии левотироксином уже при СГ способствует улучшению обмена железа, особенно у пациентов с изначально более выраженным микроцитозом [46].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гормоны ЩЖ влияют на работу всех органов и систем человека. Поэтому тиреоидная недостаточность проявляется самыми разнообразными неспецифическими симптомами. Тщательный, подробный сбор анамнеза позволит выявить сочетания различных заболеваний, что поможет заподозрить гипотиреоз как причину полиморбидности и обследовать пациента для подтверждения этого предварительного диагноза.

#### Литература

1. Эндокринология: национальное руководство. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
2. Redford C., Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? Post Reprod Health. 2017;23(2):55–62. DOI: 10.1177/2053369117705058.
3. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз: руководство для врачей. М.: РКИ Соверо пресс; 2002.
4. Sharma A.K., Arya R., Mehta R. et al. Hypothyroidism and cardiovascular disease: factors, mechanism and future perspectives. Curr Med Chem. 2013;20(35):4411–4418. DOI: 10.2174/09298673113206660255.
5. Duntas L.H., Chiovato L. Cardiovascular Risk in Patients with Subclinical Hypothyroidism. Eur Endocrinol. 2014;10(2):157–160. DOI: 10.17925/EE.2014.10.02.157.

6. Ro K., Yuen A.D., Du L. et al. Impact of Hypothyroidism and Heart Failure on Hospitalization Risk. *Thyroid*. 2018;28(9):1094–1100. DOI: 10.1089/thy.2017.0362.
7. Савчук Н.О., Кожанова Т.А., Гагарина А.А. и др. Особенности суточного профиля артериального давления и вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией в зависимости от состояния функции щитовидной железы. *Таврический медико-биологический вестник*. 2018;21(4):57–64.
8. Капралова И.Ю. Показатели липидного профиля и функциональное состояние миокарда у женщин с гипотиреозом. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2014;2(7):60–63.
9. Николаева А.В., Пименов Л.Т., Дударев М.В. Параметры липидемии, коронарного кровотока и глобальная продольная сократимость миокарда у больных с сочетанием субклинического гипотиреоза и стенокардии напряжения. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2019;36(3):37–44. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0005.
10. Раскина Е.А., Сергеев И.А., Феськова А.А., Перфильева М.В. Особенности течения артериальной гипертензии на фоне субклинического гипотиреоза. *Национальное здоровье*. 2018;2:143–149.
11. Феськова А.А., Дробышева Е.С., Овсянников Е.С., Чернов А.В. Влияние субклинической гипофункции щитовидной железы на клиническое течение гипертонической болезни. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2015;18(6):35–42.
12. Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Морозова Е.П. и др. Модифицирующее влияние субклинического гипотиреоза на течение артериальной гипертензии: взаимосвязи со скрытой неэффективностью лечения, суточным профилем артериального давления и состоянием органов-мишеней. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2015;11(2):55–62. DOI: 10.14341/ket2015255-62.
13. Kannan L., Shaw P.A., Morley M.P. et al. Thyroid Dysfunction in Heart Failure and Cardiovascular Outcomes. *Circ Heart Fail*. 2018;11(12):e005266. DOI: 10.1161/circheartfailure.118.005266.
14. Lillevang-Johansen M., Abrahamsen B., Jørgensen H.L. et al. Duration of over- and under-treatment of hypothyroidism is associated with increased cardiovascular risk. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(6):407–416. DOI: 10.1530/eje-19-0006.
15. Ершова А.И., Аль Раши Д.О., Иванова А.А. и др. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(5):74–81. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-74-81.
16. Будневский А.В., Кравченко А.Я., Дробышева Е.С., Феськова А.А. Субклинический гипотиреоз как одна из причин дислипидемии. *Клиническая медицина*. 2015;93(1):13–17.
17. Zhao M., Yang T., Chen L. et al. Subclinical hypothyroidism might worsen the effects of aging on serum lipid profiles: a population-based case-control study. *Thyroid*. 2015;25(5):485–493. DOI: 10.1089/thy.2014.0219.
18. Gong Y., Ma Y., Ye Z. et al. Thyroid stimulating hormone exhibits the impact on LDLR/LDL-c via up-regulating hepatic PCSK9 expression. *Metabolism*. 2017;76:32–41. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.07.006.
19. Fazaeli M., Khoshdel A., Shafiepour M., Rohban M. The influence of subclinical hypothyroidism on serum lipid profile, PCSK9 levels and CD36 expression on monocytes. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):312–316. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.08.021.
20. Rizos C.V., Elisaf M.S., Liberopoulos E.N. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:76–84. DOI: 10.2174/1874192401105010076.
21. Zhao T., Chen B., Zhou Y. et al. Effect of levothyroxine on the progression of carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism patients: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e016053. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016053.
22. Aziz M., Kandimalla Y., Machavarapu A. et al. Effect of thyroxine treatment on carotid intima-media thickness (CIMT) reduction in patients with subclinical hypothyroidism (SCH): a meta-analysis of clinical trials. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24:643–659. DOI: 10.5551/jat.39917.
23. Delitala A.P., Filigheddu F., Orrù M. et al. No evidence of association between subclinical thyroid disorders and common carotid intima medial thickness or atherosclerotic plaque. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(12):1104–1110. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.09.001.
24. Blum M.R., Gencer B., Adam L. et al. Impact of thyroid hormone therapy on atherosclerosis in the elderly with subclinical hypothyroidism: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):2988–2997. DOI: 10.1210/jc.2018-00279.
25. Razvi S., Weaver J.U., Butler T.J. et al. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med*. 2012;172(10):811–817. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.1159.
26. Leng O., Razvi S. Hypothyroidism in the older population. *Thyroid Res*. 2019;12:2. DOI: 10.1186/s13044-019-0063-3.
27. Bathla M., Singh M., Relan P. Prevalence of anxiety and depressive symptoms among patients with hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(4):468–474. DOI: 10.4103/2230-8210.183476.
28. Effraimidis G., Wiersinga W.M. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(6):241–252. DOI: 10.1530/eje-14-0047.
29. Теплова Л.В., Еремеева А.В., Байкова О.А., Суворова Н.А. Ревматические проявления гипотиреоза. *Современная ревматология*. 2017;11(2):47–53. DOI: 10.14412/1996-7012-2017-2-47-53.
30. Radu L., Groppa L., Vudu L. Musculoskeletal impairment in primary hypothyroidism. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2016;120(2):244–251. PMID: 27483700.
31. Муравьева Г.В., Девликамова Ф.И. Нервно-мышечные осложнения при заболеваниях щитовидной железы. *Практическая медицина*. 2013;1(66):40–43.
32. Кулагина Т.И., Корякова Н.В., Родионова О.А. и др. Тяжелая депрессия и рабдомиолиз как «маски» первичного гипотиреоза: клинические случаи. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(2):186–194. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-012.
33. Романенкова Ю.С., Кузьминова Т.И., Кызымко М.И. Дифференциальная диагностика неврологического дефицита при гипотиреозе. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2017;62(8–3):143–148. DOI: 10.23670/IRJ.2017.62.058.
34. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С., Петунина В.В. Поражение различных органов и систем при гипотиреозе. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;4:40–44.
35. Bathla M., Singh M., Relan P. Prevalence of anxiety and depressive symptoms among patients with hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(4):468–474. DOI: 10.4103/2230-8210.183476.
36. Zhao T., Chen B.M., Zhao X.M., Shan Z.Y. Subclinical hypothyroidism and depression: a meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):239. DOI: 10.1038/s41398-018-0283-7.
37. Rao M., Zeng Z., Zhou F. et al. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(3):344–361. DOI: 10.1093/humupd/dmz003.
38. Nazarpour S., Ramezani Tehrani F., Simbar M. et al. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2):253–265. DOI: 10.1530/EJE-16-0548.
39. Nazarpour S., Ramezani Tehrani F., Simbar M. et al. Effects of Levothyroxine on Pregnant Women With Subclinical Hypothyroidism, Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(3):926–935. DOI: 10.1210/jc.2017-01850.
40. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. М.: МИА; 2010.
41. Иловайская И.А. Гиперандрогенные нарушения и заболевания женщины: дифференциальная диагностика и лечебная тактика. *Доктор.Ру*. 2018;150(6):49–55. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-150-6-49-55.
42. Хамошина М.Б. Актуальные вопросы гиперпролактинемии в гинекологической практике. *Эффективная фармакотерапия*. 2010;5:76–78.
43. La Vignera S., Vita R., Condorelli R.A. et al. Impact of thyroid disease on testicular function. *Endocrine*. 2017;58(3):397–407. DOI: 10.1007/s12020-017-1303-8.
44. Крицкий Т.И., Пасечко Н.В. Взаимосвязь гипотиреоза и андрогенного дефицита у мужчин в разные периоды зрелого возраста. *Международный эндокринологический журнал*. 2018;14(1):35–39. DOI: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127089.

45. Вернигородский В.С., Власенко М.В., Паламарчук А.В. и др. Терапевтические маски гипотиреоза. Международный эндокринологический журнал. 2018;14(5):503–507. DOI: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142688.

46. Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Леденцова О.В. Гематологические нарушения при субклиническом гипотиреозе и их динамика в процессе заместительной терапии. Клиническая медицина. 2013;9:29–33.

## References

1. Endocrinology: national guidelines. Dedov I.I., Melnichenko G.A., eds. M.: GEOTAR-Media; 2016 (in Russ.).
2. Redford C., Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post Reprod Health*. 2017;23(2):55–62. DOI: 10.1177/2053369117705058.
3. Fadeev V.V., Melnichenko G.A. Hypothyroidism: a guide for physicians. M.: RKI Sovero press; 2002 (in Russ.).
4. Sharma A.K., Arya R., Mehta R. et al. Hypothyroidism and cardiovascular disease: factors, mechanism and future perspectives. *Curr Med Chem*. 2013;20(35):4411–4418. DOI: 10.2174/09298673113206660255.
5. Duntas L.H., Chiovato L. Cardiovascular Risk in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Eur Endocrinol*. 2014;10(2):157–160. DOI: 10.17925/EE.2014.10.02.157.
6. Ro K., Yuen A.D., Du L. et al. Impact of Hypothyroidism and Heart Failure on Hospitalization Risk. *Thyroid*. 2018;28(9):1094–1100. DOI: 10.1089/thy.2017.0362.
7. Savchuk N.O., Kozhanova T.A., Gagarina A.A. et al. Features of the diurnal profile of blood pressure and heart rate variability in patients with arterial hypertension depending on the state of thyroid function. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2018;21(4):57–64 (in Russ.).
8. Kapralova I.Yu. Indexes of lipid pattern and functional status of myocardium in women with hypothyroidism. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2014;2(7):60–63 (in Russ.).
9. Nikolaeva A.V., Pimenov L.T., Dudarev M.V. Parameters of Lipidemia, Coronary Blood Flow and Global Longitudinal Strain of Myocardium in Patients with Subclinical Hypothyroidism in Combination with Stable Angina. *Ateroskleroz i Dislipidemii*. 2019;3(36):37–44 (in Russ.). DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0005.
10. Raskina Ye.A., Sergeyev I.A., Feskova A.A., Perfilyeva M.V. Features of the course of arterial hypertension against the background of subclinical hypothyroidism. *National health*. 2018;2:143–149 (in Russ.).
11. Feskova A.A., Drobysheva Ye.S., Ovsyannikov Ye.S., Chernov A.V. Influence of subclinical hypofunction of the thyroid gland on the clinical course of hypertension. *Prikladnyye informatsionnyye aspekty meditsiny*. 2015;18(6):35–42 (in Russ.).
12. Nekrasova T.A., Strongin L.G., Morozova E.P. et al. Modifying influence of subclinical hypothyroidism on arterial hypertension: relationship to masked treatment failure, circadian blood pressure profile and target organs status. *Clinical and experimental thyroidology*. 2015;11(2):55–62 (in Russ.). DOI: 10.14341/ket2015255-62.
13. Kannan L., Shaw P.A., Morley M.P. et al. Thyroid Dysfunction in Heart Failure and Cardiovascular Outcomes. *Circ Heart Fail*. 2018;11(12):e005266. DOI: 10.1161/circheartfailure.118.005266.
14. Lillevang-Johansen M., Abrahamsen B., Jørgensen H.L. et al. Duration of over- and under-treatment of hypothyroidism is associated with increased cardiovascular risk. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(6):407–416. DOI: 10.1530/eje-19-0006.
15. Ershova A.I., Al' Rashi D.O., Ivanova A.A. et al. Secondary hyperlipidemias: etiology and pathogenesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(5):74–81 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-74-81.
16. Budnevskiy A.V., Kravchenko A.Ya., Drobysheva Ye.S., Feskova A.A. Subclinical hypothyroidism as one of the causes of dyslipidemia. *Klinicheskaya meditsina*. 2015;93(1):13–17 (in Russ.).
17. Zhao M., Yang T., Chen L. et al. Subclinical hypothyroidism might worsen the effects of aging on serum lipid profiles: a population-based case-control study. *Thyroid*. 2015;25(5):485–493. DOI: 10.1089/thy.2014.0219.
18. Gong Y., Ma Y., Ye Z. et al. Thyroid stimulating hormone exhibits the impact on LDLR/LDL-c via up-regulating hepatic PCSK9 expression. *Metabolism*. 2017;76:32–41. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.07.006.
19. Fazaeli M., Khoshdel A., Shafiepour M., Rohban M. The influence of subclinical hypothyroidism on serum lipid profile, PCSK9 levels and CD36 expression on monocytes. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):312–316. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.08.021.
20. Rizos C.V., Elisaf M.S., Liberopoulos E.N. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:76–84. DOI: 10.2174/1874192401105010076.
21. Zhao T., Chen B., Zhou Y. et al. Effect of levothyroxine on the progression of carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism patients: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e016053. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016053.
22. Aziz M., Kandimalla Y., Machavarapu A. et al. Effect of thyroxine treatment on carotid intima-media thickness (CIMT) reduction in patients with subclinical hypothyroidism (SCH): a meta-analysis of clinical trials. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24:643–659. DOI: 10.5551/jat.39917.
23. Delitala A.P., Filigheddu F., Orrù M. et al. No evidence of association between subclinical thyroid disorders and common carotid intima medial thickness or atherosclerotic plaque. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(12):1104–1110. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.09.001.
24. Blum M.R., Gencer B., Adam L. et al. Impact of thyroid hormone therapy on atherosclerosis in the elderly with subclinical hypothyroidism: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):2988–2997. DOI: 10.1210/jc.2018-00279.
25. Razvi S., Weaver J.U., Butler T.J. et al. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med*. 2012;172(10):811–817. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.1159.
26. Leng O., Razvi S. Hypothyroidism in the older population. *Thyroid Res*. 2019;12:2. DOI: 10.1186/s13044-019-0063-3.
27. Bathla M., Singh M., Relan P. Prevalence of anxiety and depressive symptoms among patients with hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(4):468–474. DOI: 10.4103/2230-8210.183476.
28. Effraimidis G., Wiersinga W.M. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(6):241–252. DOI: 10.1530/eje-14-0047.
29. Teplova L.V., Yeremeyeva A.V., Baykova O.A., Suvorova N.A. Rheumatic manifestations of hypothyroidism. *Sovremennaya revmatologiya*. 2017;11(2):47–53 (in Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2017-2-47-53.
30. Radu L., Groppa L., Vudu L. Musculoskeletal impairment in primary hypothyroidism. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2016;120(2):244–251. PMID: 27483700.
31. Muravyova G.V., Devlikamova F.I. Neuromuscular complications at thyroid diseases. *Prakticheskaya meditsina*. 2013;1(66):40–43 (in Russ.).
32. Kulagina T.I., Koryakova N.V., Rodionova O.A. et al. Severe depression and rhabdomyolysis as "masks" of primary hypothyroidism: clinical cases. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(2):186–194 (in Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-012.
33. Romanenkova Yu.S., Kuzminova T.I., Kyzymko M.I. Differential diagnostics of neurological deficiency in case of hypothyroidism. *International Research Journal*. 2017;62(8-3):143–148 (in Russ.). DOI: 10.23670/IRJ.2017.62.058.
34. Petunina N.A., Truhina L.V., Martirosyan N.S., Petunina V.V. Injury of Various Organs and Body Systems During Hypothyroidism. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2016;4:40–44 (in Russ.).
35. Bathla M., Singh M., Relan P. Prevalence of anxiety and depressive symptoms among patients with hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(4):468–474. DOI: 10.4103/2230-8210.183476.
36. Zhao T., Chen B.M., Zhao X.M., Shan Z.Y. Subclinical hypothyroidism and depression: a meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):239. DOI: 10.1038/s41398-018-0283-7.
37. Rao M., Zeng Z., Zhou F. et al. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(3):344–361. DOI: 10.1093/humupd/dmz003.
38. Nazarpour S., Ramezani Tehrani F., Simbar M. et al. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2):253–265. DOI: 10.1530/EJE-16-0548.

39. Nazarpour S., Ramezani Tehrani F., Simbar M. et al. Effects of Levothyroxine on Pregnant Women With Subclinical Hypothyroidism, Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(3):926–935. DOI: 10.1210/jc.2017-01850.
40. Sidel'nikova V.M. Unintention of Pregnancy: A Guidet for Practicing Doctors. M.: MIA; 2010 (in Russ.).
41. Ilovaiskaya I.A. Hyperandrogenic disorders and diseases of women: differential diagnosis and therapeutic tactics. *Doctor.Ru.* 2018;150(6):49–55 (in Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2018-150-6-49-55.
42. Khamoshina M.B. Topical issues of hyperprolactinemia in gynecological practice. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2010;5:76–78 (in Russ.).
43. La Vignera S., Vita R., Condorelli R.A. et al. Impact of thyroid disease on testicular function. *Endocrine.* 2017;58(3):397–407. DOI: 10.1007/s12020-017-1303-8.
44. Krytskyi T.I., Pasiechko N.V. Correlation of hypothyroidism and androgen deficiency in men of different periods of mature age. *International Journal of Endocrinology.* 2018;14(1):35–39 (in Russ.). DOI: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127089.
45. Vernigorodsky V.S., Vlasenko M.V., Palamarchuk A.V. et al. Therapeutic masks of hypothyroidism. *International Journal of Endocrinology.* 2018;14(5):503–507 (in Russ.). DOI: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142688.
46. Nekrasova T.A., Strongin L.G., Ledentsova O.V. Hematological disturbances in subclinical hypothyroidism and their dynamics during substitution therapy. *Klinicheskaya meditsina.* 2013;9:29–33 (in Russ.).

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Вербовой Андрей Феликсович** — д.м.н., профессор, директор ООО «Центр «Диабет»; 443041, Россия, г. Самара, ул. Самарская, д. 165; ORCID iD 0000-0001-6123-5610.

**Долгих Юлия Александровна** — к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; ORCID iD 0000-0001-6678-6411.

**Вербовая Нэлли Ильинична** — д.м.н., профессор, ООО «Центр «Диабет»; 443041, Россия, г. Самара, ул. Самарская, д. 165.

**Контактная информация:** Вербовой Андрей Феликсович, e-mail: andreyy.verbovoy@rambler.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 11.08.2022.**

**Поступила после рецензирования 05.09.2022.**

**Принята в печать 28.09.2022.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Andrey F. Verbovoy** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Director of the "Center Diabetes"; 165, Samarskaya str., Samara, 443041, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6123-5610.

**Yuliya A. Dolgikh** — C. Sc. (Med.), assistant, the Department of Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6678-6411.

**Nelly I. Verbovaya** — Dr. Sc. (Med.), Professor, "Center Diabetes"; 165, Samarskaya str., Samara, 443041, Russian Federation.

**Contact information:** Andrey F. Verbovoy, e-mail: andreyy.verbovoy@rambler.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 11.08.2022.**

**Revised 05.09.2022.**

**Accepted 28.09.2022.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-516-522

## Дефицит витамина D у детей с ожирением: следствие или причина?

Е.В. Каннер<sup>1</sup>, М.Л. Максимов<sup>2,3</sup>, И.Д. Каннер<sup>4</sup>, А.В. Горелов<sup>1,5</sup><sup>1</sup>ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия<sup>2</sup>КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия<sup>3</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия<sup>4</sup>МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия<sup>5</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

За последние десятилетия стало очевидным, что распространенность как ожирения, так и дефицита витамина D носит эпидемический характер и в отдельных странах, и во всем мире. Детское ожирение — проблема мирового масштаба. Что касается витамина D, то, помимо его роли в здоровье костей и метаболизме кальция и фосфора, обсуждается его роль в иммунных функциях и снижении риска хронических заболеваний. Дефицит витамина D и избыток жира в организме имеют взаимные отрицательные эффекты, возникающие в результате метаболических процессов, которые вызывают накопление неактивных форм и снижение биодоступности витамина D, а также снижение секреции тканями и чувствительности к инсулину. Для восполнения недостатка витамина у детей школьного возраста, включая группы риска, к которым относятся подростки с ожирением, дозы витамина D должны превышать рекомендуемые для популяционной профилактики. Необходимо выделять больных с ожирением в отдельную группу риска дефицита витамина D, определять у них уровень 25(OH)D в сыворотке крови и при наличии его недостатка и дефицита безбоязненно назначать большие дозы холекальциферола. Однако следует помнить, что снижение массы тела более чем на 5% от исходного значения способно само по себе положительно сказываться на уровне обеспеченности витамином D у больных с ожирением.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ожирение, дети, подростки, избыточная масса тела, дефицит витамина D, витамин D, холекальциферол.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Каннер Е.В., Максимов М.Л., Каннер И.Д., Горелов А.В. Дефицит витамина D у детей с ожирением: следствие или причина? РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(9):516–522. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-516-522.

## Vitamin D deficiency in children with obesity: consequence or cause?

E.V. Kanner<sup>1</sup>, M.L. Maksimov<sup>2,3</sup>, I.D. Kanner<sup>4</sup>, A.V. Gorelov<sup>1,5</sup><sup>1</sup>Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>4</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation<sup>5</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Over the past decades it has become obvious that the prevalence of obesity and vitamin D deficiency is considered epidemic both in individual countries and worldwide. Pediatric obesity is a global problem. Regarding vitamin D, in addition to its role in bone health and calcium and phosphorus metabolism, its role in immune functions and in decreasing the risk of chronic illnesses has been considered. Vitamin D deficiency and excess body fat have mutual negative effects, resulting from metabolic processes that generate accumulation of inactive forms and decreased vitamin D bioavailability, in addition to decreased tissue secretion and sensitivity to insulin. As regards the supplementation of vitamin D in schoolchildren, especially in the risk groups which include obese adolescents, its doses should be higher than those routinely recommended for the prevention of hypovitaminosis D in the general population. It is necessary to include obese patients in a specific high-risk group of vitamin D deficiency and measure their blood serum 25(OH)D level. In case of vitamin D insufficiency or deficiency it is essential to use high-dose cholecalciferol. However, one should remember that just losing a greater than 5% of baseline weight may improve vitamin D status in obese patients.

**KEYWORDS:** obesity, children, adolescents, excess body weight, vitamin D deficiency, vitamin D, cholecalciferol.

**FOR CITATION:** Kanner E.V., Maksimov M.L., Kanner I.D., Gorelov A.V. Vitamin D deficiency in children with obesity: consequence or cause? Russian Medical Inquiry. 2022;6(9):516–522 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-516-522.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время эпидемия ожирения у детей стала одной из наиболее тревожных проблем общественного здравоохранения [1, 2]. Известно, что избыточная масса тела в детском и подростковом возрасте является важным фактором риска ожирения во взрослом возрасте, а также развития сопутствующих заболеваний [2]. Прогнозируется, что в течение следующего десятилетия во всем мире 254 млн детей и подростков (в возрасте 5–19 лет) будут страдать ожирением [3, 4]. В европейских странах, оцененных в рамках программы COSI (Childhood Obesity Surveillance Initiative — Инициатива Европейского регионального бюро ВОЗ по эпиднадзору за детским ожирением), распространенность избыточной массы тела (включая ожирение) у детей в возрасте от 7 до 9 лет составила 29% для мальчиков и 27% для девочек [5]. По данным M. de Onis et al. [6], из 43 млн детей с ожирением около 35 млн проживают в развивающихся странах, а около 17,5 млн живут в Азии. Детское ожирение постоянно растет в азиатских странах, и этот список возглавляет Китай, где детское ожирение увеличилось на 0,45% и 0,16% у девочек и мальчиков соответственно [7]. Недавнее исследование показало, что 15% и 5% детей школьного возраста страдают ожирением в странах Северной Америки и Европы соответственно [8]. Греция, США, Италия и Мексика занимают лидирующие позиции по детскому ожирению [9]. С. В. Turer et al. [10] в 2013 г. сообщили, что ожирение среди детей неожиданно увеличилось с 6,5% до 18% в Северной Америке. В настоящее время 30% детей в Северной Америке страдают ожирением [9]. Распространенность недостаточности витамина D среди детей и подростков с ожирением исключительно высока: 96,0% — в Германии, 78,4% — в США и до 92,0% — в РФ [9, 11].

Некоторые исследования показывают, что ожирение у детей увеличилось из-за пандемии COVID-19. Когортное исследование лиц в возрасте от 5 до 17 лет [12] выявило наибольшее увеличение веса, что подтверждает результаты, полученные S. J. Lange et al. [13] для детей и подростков в возрасте от 6 до 11 лет, у которых был самый высокий

прирост индекса массы тела (ИМТ) по сравнению с другими возрастными группами.

По данным ВОЗ, детское ожирение является серьезной проблемой общественного здравоохранения в XXI в. и связано со многими психосоциальными последствиями, такими как низкая самооценка, социальная изоляция, низкая успеваемость, проблемы со сверстниками и депрессия [14, 15]. Ожирение у детей также коррелирует с неинфекционными заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, жировая болезнь печени, рак, рассеянный склероз, аутоиммунные заболевания, ранний синдром поликистозных яичников у девочек, астма, остеохондроз и деформации костей (рис. 1) [14–18].

## СИНТЕЗ ВИТАМИНА D, МЕТАБОЛИЗМ И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ

Наряду с актуализацией проблемы ожирения в последние десятилетия наблюдается повышение интереса к витамину D, который, являясь прогормоном, участвует в регуляции многих процессов в организме, в том числе влияет на гомеостаз кальция и фосфора [19–22]. Согласно современным данным, низкий уровень витамина D связан не только с патологией опорно-двигательного аппарата, но и с большим количеством неблагоприятных рисков для здоровья, подобных таковым при ожирении (артериальная гипертензия, сахарный диабет, онкологические, аутоиммунные и воспалительные заболевания, снижение иммунной защиты, повышенная смертность) [23, 24]. В свою очередь, патогенетическая роль витамина D в формировании ожирения и влияние жировой ткани на его метаболизм являются процессами взаимно обусловленными [25]. В связи с этим данные о распространенности дефицита витамина D, стратифицированные по категориям ИМТ, важны для дальнейшего прогнозирования формирования патологии, тактики лечения и профилактики коморбидных заболеваний [19].

Витамин D, являющийся гормоноподобным соединением, впервые был идентифицирован как витамин в начале XX в. Два основных биологических предшественника ви-

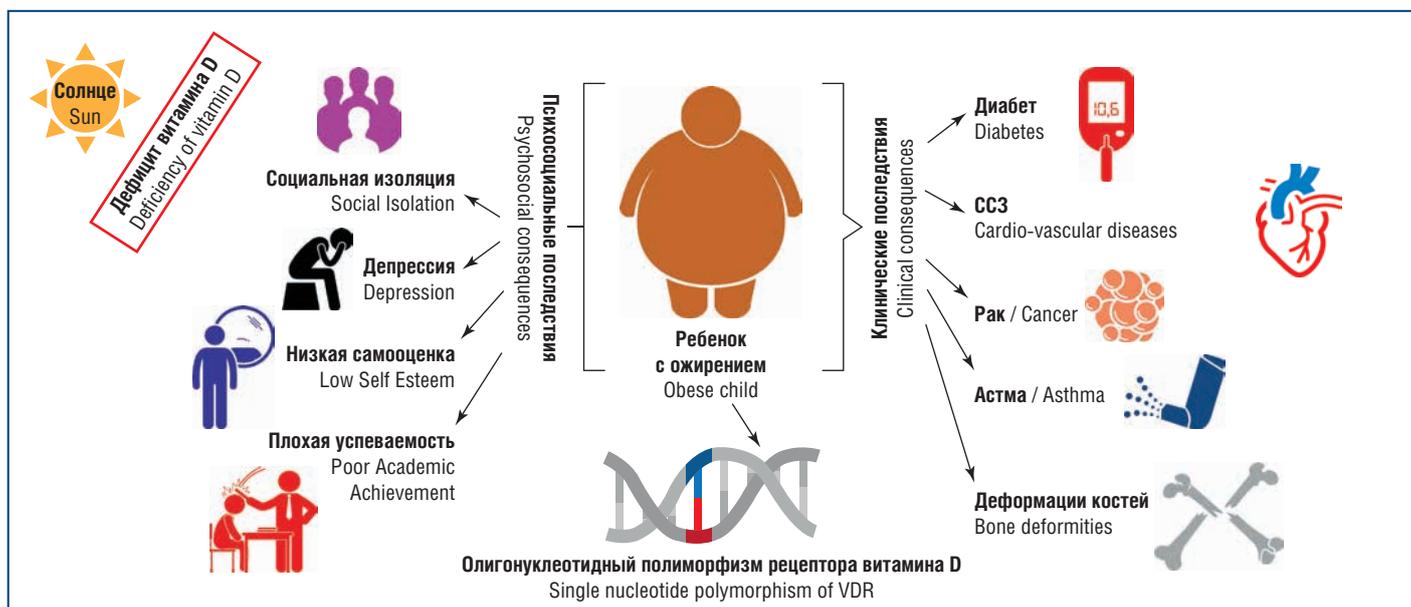


Рис. 1. Взаимосвязь ожирения у детей с неинфекционными заболеваниями и психоэмоциональными проблемами [11]

Fig. 1. Relationship between childhood obesity and infectious diseases, psycho-emotional problems [11]

тамина D — это  $D_2$  (эргокальциферол) и  $D_3$  (холекальциферол). Витамин  $D_2$  получают из растений, а витамин  $D_3$  синтезируется в коже в присутствии ультрафиолетового излучения В (UVB) [26, 27]. Витамин  $D_3$  является важным микроэлементом и жирорастворимым прогормоном. Очевидно, что 80% системного витамина  $D_3$  поступает из эпидермиса, а остальные 20% — из рациона в виде  $D_2$  [28]. Он фотохимически синтезируется в коже из 7-гидроксихолестерина под воздействием УФ-лучей при облучении солнечным светом [29]. В присутствии УФ-лучей с длиной волны от 290 до 315 нм происходит биохимическая реакция изомеризации пре- $D_3$  в  $D_3$ . Однако УФ-лучи действуют в течение ограниченного времени, которое также зависит от географической широты и сезона. Поэтому необходимо учитывать личные и экологические факторы, такие как пигментация кожи, одежда и использование солнцезащитного крема, чтобы максимально увеличить образование пре- $D_3$  в организме (рис. 2) [30]. После попадания в системную циркуляцию витамин D связывается с витамин-D-связывающим белком (ДСБ), а затем в печени превращается в 25-гидроксивитамин  $D_3$  —  $25(\text{OH})D_3$  — путем первого гидроксирования. В основном статус пациента по витамину D определяется путем измерения концентрации  $25(\text{OH})D_3$  в сыворотке крови [31]. Однако  $25(\text{OH})D_3$  биологически неактивен, и он транспортируется через ДСБ крови в почки, где происходит второе гидроксирование для преобразования этой неактивной формы в биологически активную форму 1,25-дигидроксивитамин  $D_3$  —  $1,25(\text{OH})_2D_3$  — с помощью фермента  $1\alpha$ -гидроксилазы и непосредственно стимулируется паратиреоидным гормоном (ПТГ) (см. рис. 2) [11, 31–33].

Период полувыведения  $25(\text{OH})D$ , основного циркулирующего метаболита витамина D, составляет 21–30 дней, в то время как период полувыведения  $1,25(\text{OH})_2D_3$  составляет 4–15 ч [11], что обеспечивает гомеостаз кальция и фосфатов в сыворотке через почки, тонкий кишечник и кости.

Витамин D играет жизненно важную роль в организме человека и выполняет как геномные, так и негеномные функции. Витамин D связывается с рецепторами витамина D (vitamin D receptor, VDR), чтобы влиять на транскрипцию генов более чем в 30 различных клетках, включая кости, мышцы, кишечник, почки, кожу, легкие и т. д. С другой стороны, витамин D выполняет негеномные функции в печени, клетках паращитовидной железы,  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, костях и кишечнике, где он действует как стероидный гормон, связываясь с VDR на клеточной мембране посредством активации путей передачи сигнала [33].

Витамин D как жизненно важный микроэлемент выполняет несколько важных биологических функций, включая рост и развитие человеческого организма [15]. Он регулирует гомеостаз костей, кальция и фосфора в организме, усиливая резорбцию костей, увеличивая всасывание кальция и фосфора в кишечнике и уменьшая выведение этих двух минералов почками, тем самым предотвращая рахит и остеопороз [18, 29]. Помимо этой функции, витамин D также играет важную роль в регуляции различных физиологических процессов, таких как иммунная модуляция, пролиферация и дифференцировка клеток [34]. Стимуляция большинства иммунных клеток обуславливает экспрессию VDR, а связывание с этими VDR витамина D обеспечивает иммуномодулирующую функцию путем модулирования иммунитета хозяина и ре-

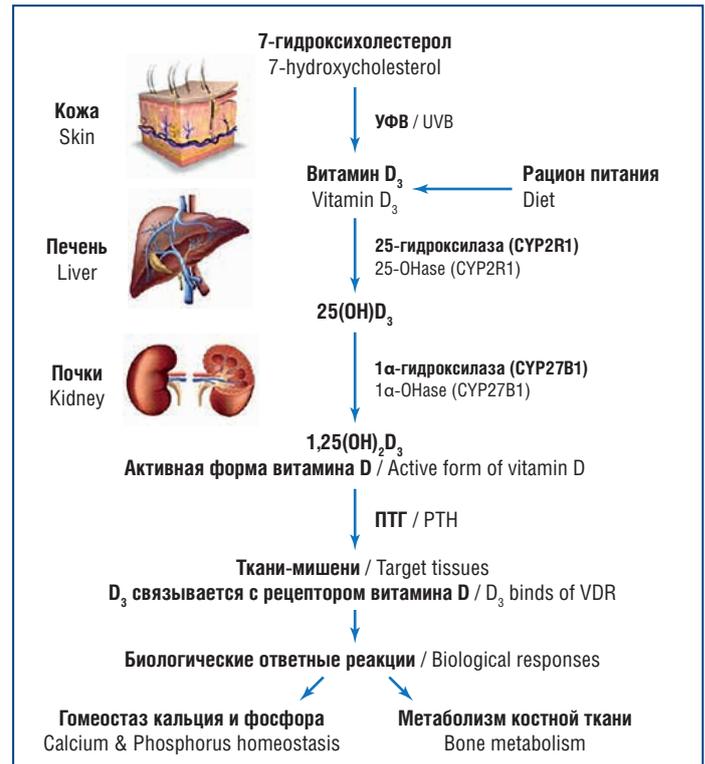


Рис. 2. Синтез активной формы витамина D [11]

Fig. 2. Synthesis of the active form of vitamin D [11]

гуляции воспалительного каскада [18]. Витамин D влияет на пролиферацию клеток, модулируя различные процессы, включая регуляцию клеточного цикла, апоптоз и клеточную дифференцировку. Кроме того, витамин D может опосредованно влиять на пролиферацию клеток, воздействуя на клеточные сигнальные молекулы, участвующие в клеточном цикле, апоптозе и дифференцировке [34]. Известно, что витамин D регулирует дифференцировку опухолевых и нормальных клеток. Экспериментальные и эпидемиологические данные показали, что витамин D оказывает защитное действие против рака, диабета, гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний [18, 33]. Реализуя противоопухолевый эффект, витамин D способствует апоптозу и дифференцировке раковых клеток или ингибированию ангиогенеза, пролиферации и метастазированию раковых клеток [34].

Несколько исследований продемонстрировали благотворное влияние витамина D и его аналогов на сахарный диабет 1, и 2 типа. Витамин D оказывает противодиабетическое действие путем подавления апоптотического разрушения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и увеличения секреции инсулина, а также IGF-1 (инсулиноподобного фактора роста 1) [35, 36]. Аналог витамина D, парикальцитол, значительно снижал резистентность к инсулину и уровень глюкозы в плазме за счет модуляции воспалительных биомаркеров, включая фактор некроза опухоли  $\alpha$ , С-пептид, панкреатический интерлейкин (ИЛ) 2, адипонектин, каталазу и снижение окислительного стресса [34]. Исследования показали, что витамин D может регулировать ренин-ангиотензиновую систему (РАС) и таким образом снижать риск гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний [37]. Витамин D оказывает благотворное влияние при сердечно-сосудистых заболеваниях за счет подавления протромботических факторов, таких как PAR-2, тром-

боспондин, ингибитор активатора плазминогена и т. д., подавления белка 1, а также ингибирования пролиферации кардиомиоцитов и сердечной ПАС [34, 35].

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ ВИТАМИНА D И ОЖИРЕНИЕМ**

Витамин D при ожирении имеет прямые и косвенные механизмы влияния. Он влияет на секрецию инсулина, чувствительность к инсулину и на системное воспаление [25].

Многие исследования показали, что низкий уровень 25(OH)D в сыворотке может привести к ожирению (ИМТ $\geq$ 30 кг/м<sup>2</sup>) [38, 39]. После поправки на возраст, пол, лабораторную группу и месяц измерения оказалось, что увеличение ИМТ на каждую единицу связано со снижением концентрации 25(OH)D на 1,15% [40]. Обсуждается несколько гипотез механизма гиповитаминоза D в развитии ожирения на сегодняшний день. Поскольку витамин D является жирорастворимым, одна из теорий состоит в том, что высокое содержание жира в организме действует как резервуар для него и увеличивает его секвестрацию, тем самым формируя его низкую биодоступность [41]. Другое исследование показало, что содержание жира обратно пропорционально концентрации 25(OH)D в сыворотке крови, что является более устойчивым, чем связь между 25(OH)D и ИМТ [40].

У людей с ожирением безжировая масса тела также увеличивается вместе с жировой массой в качестве адаптивной реакции на увеличение массы тела. Исследования на животных показали, что мышцы могут быть еще одним резервуаром витамина D у людей, поскольку жир и мышцы хранят 33% и 20% витамина D соответственно [42]. Другие обоснованные предположения заключаются в том, что ожирение связано с уменьшением воздействия солнечного света, ограниченной активностью на свежем воздухе или одеждой, препятствующей попаданию солнечного света, что снижает синтез витамина D в коже [43]. Одна из гипотез заключается в том, что у людей с ожирением синтез витамина D в печени может происходить с меньшей скоростью из-за стеатоза печени [44]. Другая альтернативная гипотеза объясняла, что когда жировая ткань секретирует более высокие уровни лептина и ИЛ-6 в кровообращении, то они могут оказывать ингибирующее действие на синтез витамина D через свои рецепторы [45].

Существует связь витамина D с ИМТ, размером тела и жировой массой. Очевидно, что эндокринный орган — жировая ткань, являющаяся хранилищем липидов в организме, секретирует различные биологически активные факторы, называемые адипокинами [46]. Из-за пластичной природы жировых клеток они могут быстро увеличиваться в размерах и количестве. При ожирении адипоциты увеличиваются с высокой инфильтрацией макрофагов и переключением в сторону провоспалительного фенотипа [46, 47]. Нарушение добавления и дифференцировки новых адипоцитов происходит при гипертрофии жировой ткани [48]. Более того, из разных исследований известно, что функция жировой ткани во многом зависит от функции витамина D [49].

Ретроспективное исследование с участием 229 детей (3–18 лет) с ожирением показало высокую распространенность у них дефицита витамина D. Анализ выявил, что более низкие уровни витамина D связаны с более

высоким ИМТ и жировой массой. Кроме того, значительно более низкий уровень 25(OH)D наблюдался у тех, у кого было повышенное АД [50]. Взаимосвязь между статусом витамина D, ожирением и сахарным диабетом изучалась у 117 пациентов в Пакистане. Исследование показало статистически значимую разницу в статусе витамина D у пациентов с диабетом по сравнению с пациентами без диабета. ИМТ также был обратно пропорционален низкому уровню витамина D [51]. Другое исследование с участием 1660 девятилетних корейских детей привело к аналогичным результатам, демонстрирующим, что низкий уровень витамина D связан с ожирением и метаболическим синдромом [52]. Была изучена взаимосвязь между ПТГ и витамином D у 133 детей с ожирением до и после потери веса. Исследователи обнаружили повышение уровня ПТГ и снижение уровня витамина D в зависимости от их веса, и это соотношение вернулось к норме после потери веса [53]. В Северной Америке 217 детей (от 2 до 18 лет) из клиники контроля веса приняли участие в ретроспективном исследовании для оценки их кардиометаболического, печеночного и психического здоровья, а также статуса витамина D в связи с ожирением. Среди детей с ожирением обнаружили высокую распространенность дефицита витамина D наряду с повышенным риском гипертонии, инсулинорезистентности и центрального ожирения [54]. Чтобы оценить взаимосвязь между витамином D и ИМТ, S. Konradsen et al. [55] провели поперечное исследование с участием 2187 человек, разделенных по ИМТ на 5 групп (<25, 25–29,9, 30–34,9, 35–39,9 и >39,9 кг/м<sup>2</sup>). По мере увеличения ИМТ наблюдалось достоверное снижение сывороточных 25(OH)D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Участники исследования с самым высоким ИМТ (>39,9 кг/м<sup>2</sup>) имели на 24% более низкий уровень 25(OH)D в сыворотке и на 18% более низкий уровень 1,25(OH)<sub>2</sub>D, чем группа с самым низким ИМТ (<25 кг/м<sup>2</sup>). Исследование показывает, что уровень витамина D в сыворотке обратно пропорционален статусу ИМТ. В дальнейшем большинство исследований метаболизма витамина D и жировой ткани указывали на отрицательную тенденцию в их взаимосвязи, что подтверждается исследованиями детей из разных стран во всем мире.

## **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА D ПРИ ОЖИРЕНИИ**

Некоторые экспериментальные данные свидетельствуют о том, что витамин D стимулирует ожирение, что приводит к увеличению ПТГ, способствуя притоку кальция в адипоциты и усиливая липогенез [56]. Адипоциты экспрессируют ферменты 1 $\alpha$ -гидроксилазу и 24-гидроксилазу, которые ответственны за активацию и дезактивацию 25(OH)D. Ожирение может изменить активность этих ферментов, что вызывает снижение уровня 25(OH)D в сыворотке [57]. Кроме того, 1,25(OH)<sub>2</sub>D модулирует адипогенез посредством VDR-зависимого ингибирования PPAR [58]. Было высказано предположение, что ПТГ подавляется при более низком уровне 25(OH)D в сыворотке у женщин с ожирением по сравнению со всем населением [59].

Несколько исследований показали, что витамин D с кальцием или без него не влияет на массу тела, когда уровень 25(OH)D составляет менее 50 нмоль/л, однако этого не наблюдалось, когда 25(OH)D превышал этот порог [57, 59–61].

Гены VDR обнаружены во многих тканях-мишенях, для которых сывороточный 25(OH)D распределяется в жир, мышцы и многие другие ткани [62]. Хотя люди с ожирением получают то же количество солнечного света и синтезируют такое же количество витамина D, что и люди с нормальным весом, но распределение происходит в большем объеме, что приводит к снижению уровня 25(OH)D в сыворотке. Аналогичная разница наблюдалась в случае перорального приема витамина D у людей с ожирением и с нормальным весом [63]. Таким образом, более низкий уровень 25(OH)D можно объяснить большим объемом распределения в тканях у людей с ожирением по сравнению с людьми с нормальным весом.

Ожирение может быть причиной изменения связывания белка и более быстрого метаболического клиренса 25(OH)D, что вызывает снижение уровня 25(OH)D в сыворотке. У людей с ожирением уровень 25(OH)D в ответ на прием витамина D<sub>3</sub> напрямую зависит от дозы и размера тела: на каждую единицу увеличения 25(OH)D (нг/мл) требуется приблизительно 2,5 МЕ/кг [64]. Вышеупомянутый механизм предполагает, что контроль и лечение ожирения могут в значительной степени способствовать преодолению расстройств, вызванных дефицитом витамина D у детей.

Согласно национальной программе по коррекции недостаточности витамина D у детей и подростков в Российской Федерации, обновленной в 2021 г., профилактические дозы зависят от возраста. Установлены следующие профилактические дозы вне зависимости от вида вскармливания (не требуется пересчета дозы для детей на смешанном или искусственном вскармливании):

- ♦ 0–1 мес: 500 МЕ/сут;
- ♦ 1 мес. — 1 год: 1000 МЕ/сут;
- ♦ 1–3 года: 1500 МЕ/сут;
- ♦ 3 года — 18 лет: 1000 МЕ/сут.

Результаты проведенного метаанализа показали, что ожирение обуславливает риск отсутствия пользы от приема витамина D независимо от дозы и продолжительности приема [65].

Однако, учитывая тот факт, что наличие взаимосвязи между ожирением и уровнем обеспеченности витамином D не вызывает сомнения [66], необходимо выделять больных с ожирением в отдельную группу риска дефицита витамина D, определять у них уровень 25(OH)D в сыворотке крови и при наличии недостатка и дефицита безбоязненно назначать большие дозы холекальциферола. Одновременно с приемом препарата витамина D необходимо помнить о том, что снижение массы тела более чем на 5% от исходного значения способно само по себе положительно сказываться на уровне обеспеченности витамином D больных с ожирением [67].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, метаболические нарушения, связанные с ожирением, наиболее часто выявляемые у взрослых, обнаруживаются уже в младенчестве и подростковом возрасте. Факторы, способствующие дефициту витамина D и детскому ожирению, представлены отсутствием физической активности, снижением активности на свежем воздухе, меньшим воздействием солнечного света, нездоровым питанием и требуют изменения образа жизни. Принимая во внимание низкую стоимость и низкую ча-

стоту побочных эффектов добавок витамина D и заместительной терапии, наряду с адекватным питанием и графиком физических упражнений у пациентов с ожирением, определение уровня витамина D в сыворотке и назначение лечения при его дефиците будут разумным подходом, который также может рассматриваться как экономически эффективная терапия.

## Литература / References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627–2642. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
2. Fiamenghi V.I., Mello E.D. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(3):273–279. DOI: 10.1016/j.jpmed.2020.08.006.
3. World Obesity Federation (WOF) Atlas of Childhood Obesity. World Obesity Federation (WOF); London, UK: 2019.
4. Lopes K.G., Rodrigues E.L., da Silva Lopes M.R. et al. Adiposity Metabolic Consequences for Adolescent Bone Health. *Nutrients*. 2022;14(16):3260. DOI: 10.3390/nu14163260.
5. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). Report on the Fourth Round of Data Collection, 2015–2017. World Health Organization; Copenhagen, Denmark: 2021.
6. De Onis M., Blössner M., Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1257–1264. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29786.
7. Zhang Y., Zhao J., Chu Z., Zhou J. Increasing prevalence of childhood overweight and obesity in a coastal province in China. *Pediatr Obes*. 2016;11(6):e22–e26. DOI: 10.1111/ijpo.12070.
8. Wang Y., Lim H. The global childhood obesity epidemic and the association between socio-economic status and childhood obesity. *Int Rev Psychiatry*. 2012;24(3):176–188. DOI: 10.3109/09540261.2012.688195.
9. Zakharova I., Klimov L., Kuryaninova V. et al. Vitamin D Insufficiency in Overweight and Obese Children and Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:103. DOI: 10.3389/fendo.2019.00103.
10. Turer C.B., Lin H., Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics*. 2013;131(1):e152–e161. DOI: 10.1542/peds.2012-1711.
11. Akter R., Afrose A., Sharmin S. et al. A comprehensive look into the association of vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphism with obesity in children. *Biomed Pharmacother*. 2022;153:113285. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113285.
12. Woolford S.J., Sidell M., Li X. et al. Changes in Body Mass Index Among Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 2021;326(14):1434–1436. DOI: 10.1001/jama.2021.15036.
13. Lange S.J., Kompaniyets L., Freedman D.S. et al. Longitudinal Trends in Body Mass Index Before and During the COVID-19 Pandemic Among Persons Aged 2–19 Years — United States, 2018–2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(37):1278–1283. DOI: 10.15585/mmwr.mm7037a3.
14. Rahman S., Islam M.T., Alam D.S. Obesity and overweight in Bangladeshi children and adolescents: a scoping review. *BMC Public Health*. 2014;14:70. DOI: 10.1186/1471-2458-14-70.
15. Liu X., Xian Y., Min M. et al. Association of 25-hydroxyvitamin D status with obesity as well as blood glucose and lipid concentrations in children and adolescents in China. *Clin Chim Acta*. 2016;455:64–67. DOI: 10.1016/j.cca.2016.01.023.
16. Hawlader M.D., Zaman S., Rahman M. et al. Determinants of vitamin D deficiency among Bangladeshi children: a hospital based case-control study. *Epidemiol Biostat Public Health*. 2019;16:4. DOI: 10.2427/13186.
17. Cunha K.A., Magalhães E.I., Loureiro L.M. et al. Ingestão de cálcio, níveis séricos de vitamina D e obesidade infantil: existe associação? [Calcium intake, serum vitamin D and obesity in children: is there an association?]. *Rev Paul Pediatr*. 2015;33(2):222–229. DOI: 10.1016/j.rpped.2015.03.001.
18. Antonucci R., Locci C., Clemente M.G. et al. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(3):247–260. DOI: 10.1515/jpem-2017-0391.

19. Белых НА., Блохова Е.Э. Обеспеченность витамином D и показателями кальций-фосфорного обмена у детей с избыточной массой тела и ожирением. Вопросы питания. 2021;90(2):83–90. DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-2-83-90.  
[Belykh N.A., Blokhova E.E. Vitamin D status and calcium-phosphoric metabolism in children with excessive body weight and obesity. *Vopr Pitan.* 2021;90(2):83–90 (in Russ.)). DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-2-83-90.
20. Малявская С.И., Кострова Г.Н., Стрелкова А.В., Лебедев А.В. Особенности параметров фосфорно-кальциевого обмена при различных уровнях 25(OH)D у детей и подростков, проживающих в условиях Арктической зоны Российской Федерации. Экология человека. 2018;12:26–31. DOI: 10.33396/1728-0869-2018-12-26-31.  
[Malyavskaya S.I., Kostrova G.N., Strelkova A.V., Lebedev A.V. Features of the parameters of phosphorus-calcium metabolism at different levels of 25(OH)D in children and adolescents living in the conditions of the Arctic zone of the Russian Federation. *Ekologiya cheloveka.* 2018;12:26–31 (in Russ.)). DOI: 10.33396/1728-0869-2018-12-26-31.
21. Белых Н.А., Блохова Е.Э. Ожирение и микронутриентный дисбаланс у детей. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019;7(3):429–438. DOI: 10.23888/HMJ201973429-438.  
[Belykh N.A., Blokhova E.E. Obesity and micronutrient disbalance in children. *Science of the young (Eruditio Juvenium).* 2019;7(3):429–438 (in Russ.)). DOI: 10.23888/HMJ201973429-438.
22. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):153–165. DOI: 10.1007/s11154-017-9424-1.
23. Atanesyan R., Stoyan M., Todieva A. et al. Vitamin D Insufficiency in Overweight and Obese Children and Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:103. DOI: 10.3389/fendo.2019.00103.
24. Филатова Т.Е., Низов А.А., Давыдов В.В. Опыт лечения гипертонической болезни у пациентов мужского пола с ожирением, гипергликемией натощак и дефицитом витамина D. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2017;25(1):69–75. DOI: 10.23888/pavlovj2017169-75.  
[Filatova T.Ye., Nizov A.A., Davydov V.V. Experience in the treatment of hypertension in male patients with obesity, fasting hyperglycemia and vitamin D deficiency. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova.* 2017;25(1):69–75 (in Russ.)). DOI: 10.23888/pavlovj2017169-75.
25. Климов Л.Я., Захарова И.Н., Курьянинова В.А. и др. Недостаточность витамина D и ожирение у детей и подростков: насколько взаимосвязаны две глобальные пандемии (часть 1). Медицинский совет. 2017;19:214–220. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-214-220.  
[Klimov L.YA., Zakharova I.N., Kur'yaniyeva V.A. et al. Vitamin d deficiency and obesity in children and adolescents: how the two global pandemics are interconnected. vitamin D role in pathogenesis of obesity and insulin resistance (part 1). *Meditsinskiy sovet.* 2017;19:214–220 (in Russ.)). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-214-220.
26. Zhang R., Naughton D.P. Vitamin D in health and disease: current perspectives. *Nutr J.* 2010;9:65. DOI: 10.1186/1475-2891-9-65.
27. IOM (Institute of Medicine). 2011. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press. (Electronic resource.) URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/> (access date: 25.04.2022).
28. Fraser W.D., Milan A.M. Vitamin D assays: past and present debates, difficulties, and developments. *Calcif Tissue Int.* 2013;92(2):118–127. DOI: 10.1007/s00223-012-9693-3.
29. Hossain H.T., Islam Q.T., Khandaker M.A.K. et al. Ahasan Study of serum vitamin D level in different socio-demographic population — a pilot study. *J Medicine.* 2018;19(1):22–29. DOI: 10.3329/jom.v19i1.34836.
30. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–1930. DOI: 10.1210/jc.2011-0385.
31. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: a forgotten hormone important for health. *Public Health Rev.* 2010;32:267–283. DOI: 10.1007/BF03391602.
32. Takeyama K., Kitanaka S., Sato T. et al. 25-Hydroxyvitamin D3 1 $\alpha$ -hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science.* 1997;277(5333):1827–1830. DOI: 10.1126/science.277.5333.1827.
33. Kamale V., Sharma P., Yewale Y., Thamke R. Role of Vitamin D in Health and Diseases in Children, *New Indian J. Pediatr.* (2022). (Electronic resource.) URL: <https://nijp.org/role-of-vitamin-d-in-health-and-diseases-in-children> (access date: 25.08.2022).
34. Umar M., Sastry K.S., Chouchane A.I. Role of Vitamin D Beyond the Skeletal Function: A Review of the Molecular and Clinical Studies. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1618. DOI: 10.3390/ijms19061618.
35. Derakhshanian H., Javanbakht M.H., Zarei M. et al. Vitamin D increases IGF-I and insulin levels in experimental diabetic rats. *Growth Horm IGF Res.* 2017;36:57–59. DOI: 10.1016/j.ghir.2017.09.002.
36. Wang Y., He D., Ni C. et al. Vitamin D induces autophagy of pancreatic  $\beta$ -cells and enhances insulin secretion. *Mol Med Rep.* 2016;14(3):2644–2650. DOI: 10.3892/mmr.2016.5531.
37. Wu-Wong J.R., Nakane M., Ma J. Vitamin D analogs modulate the expression of plasminogen activator inhibitor-1, thrombospondin-1 and thrombomodulin in human aortic smooth muscle cells. *J Vasc Res.* 2007;44(1):11–18. DOI: 10.1159/000097812.
38. González-Molero I., Rojo-Martínez G., Morcillo S. et al. Hypovitaminosis D and incidence of obesity: a prospective study. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(6):680–682. DOI: 10.1038/ejcn.2013.48.
39. Vanlint S. Vitamin D and obesity. *Nutrients.* 2013;5(3):949–956. DOI: 10.3390/nu5030949.
40. Vimaleswaran K.S., Berry D.J., Lu C. et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001383. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001383.
41. Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C. et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):690–693. DOI: 10.1093/ajcn/72.3.690.
42. Mawer E.B., Backhouse J., Holman C.A. et al. The distribution and storage of vitamin D and its metabolites in human tissues. *Clin Sci.* 1972;43(3):413–431. DOI: 10.1042/cs0430413.
43. Florez H., Martinez R., Chacra W. et al. Outdoor exercise reduces the risk of hypovitaminosis D in the obese. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3–5):679–681. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.032.
44. Targher G., Bertolini L., Scala L. et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(7):517–524. DOI: 10.1016/j.numecd.2006.04.002.
45. Ding C., Parameswaran V., Blizzard L. et al. Not a simple fat-soluble vitamin: Changes in serum 25-(OH)D levels are predicted by adiposity and adipocytokines in older adults. *J Intern Med.* 2010;268(5):501–510. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02267.x.
46. Romacho T., Elsen M., Röhrborn D., Eckel J. Adipose tissue and its role in organ crosstalk. *Acta Physiol (Oxf).* 2014;210(4):733–753. DOI: 10.1111/apha.12246.
47. Gustafson B., Hammarstedt A., Hedjazifar S., Smith U. Restricted adipogenesis in hypertrophic obesity: the role of WISP2, WNT, and BMP4. *Diabetes.* 2013;62(9):2997–3004. DOI: 10.2337/db13-0473.
48. Mueller E. Understanding the variegation of fat: novel regulators of adipocyte differentiation and fat tissue biology. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(3):352–357. DOI: 10.1016/j.bbdis.2013.05.031.
49. Earthman C.P., Beckman L.M., Masodkar K., Sibley S.D. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes (Lond).* 2012;36(3):387–396. DOI: 10.1038/ijo.2011.119.
50. Kao K.T., Abidi N., Ranasinha S. et al. Low vitamin D is associated with hypertension in paediatric obesity. *J Paediatr Child Health.* 2015;51(12):1207–1213. DOI: 10.1111/jpc.12935.
51. Hussain Gilani S.Y., Bibi S., Siddiqui A. et al. Obesity And Diabetes As Determinants Of Vitamin D Deficiency. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2019;31(3):432–435. PMID: 31535522.
52. Lee S.H., Kim S.M., Park H.S. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels, obesity and the metabolic syndrome among Korean children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(8):785–791. DOI: 10.1016/j.numecd.2012.04.013.
53. Reinher T., de Sousa G., Alexy U. et al. Vitamin D status and parathyroid hormone in obese children before and after weight loss. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(2):225–232. DOI: 10.1530/EJE-07-0188.
54. MacDonald K., Godziuk K., Yap J. et al. Vitamin D Status, Cardiometabolic, Liver, and Mental Health Status in Obese Youth

Attending a Pediatric Weight Management Center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(4):462–466. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001598.

55. Konradsen S., Ag H., Lindberg F. et al. Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *Eur J Nutr.* 2008;47(2):87–91. DOI: 10.1007/s00394-008-0700-4.

56. McCarty M.F., Thomas C.A. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med Hypotheses.* 2003;61(5–6):535–542. DOI: 10.1016/s0306-9877(03)00227-5.

57. Wamberg L., Kampmann U., Stødkilde-Jørgensen H. et al. Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels — results from a randomized trial. *Eur J Intern Med.* 2013;24(7):644–649. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.03.005.

58. Luong K.V., Nguyen L.T. Beneficial role of vitamin D3 in the prevention of certain respiratory diseases. *Ther Adv Respir Dis.* 2013;7(6):327–350. DOI: 10.1177/1753465813503029.

59. Sneve M., Figenschau Y., Jorde R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(6):675–684. DOI: 10.1530/EJE-08-0339.

60. Sneve M., Figenschau Y., Jorde R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(6):675–684. DOI: 10.1530/EJE-08-0339.

61. Soares M.J., Chan She Ping-Delfos W., Ghanbari M.H. Calcium and vitamin D for obesity: a review of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(9):994–1004. DOI: 10.1038/ejcn.2011.106.

62. Heaney R.P., Horst R.L., Cullen D.M., Armas L.A. Vitamin D<sub>3</sub> distribution and status in the body. *J Am Coll Nutr.* 2009;28(3):252–256. DOI: 10.1080/07315724.2009.10719779.

63. Gallagher J.C., Yalamanchili V., Smith L.M. The effect of vitamin D supplementation on serum 25(OH)D in thin and obese women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:195–200. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2012.12.003.

64. Drincic A., Fuller E., Heaney R.P., Armas L.A. 25-Hydroxyvitamin D response to graded vitamin D<sub>3</sub> supplementation among obese adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4845–4851. DOI: 10.1210/jc.2012-4103.

65. Nassar M.F., Emam E.K., Allam M.F. Is There a Benefit of Vitamin D Supplementation in Deficient Children and Adolescents Suffering from Obesity? A Meta-Analysis. *Glob Pediatr Health.* 2021;27(8):2333794X211018352. DOI: 10.1177/2333794X211018352.

66. Древал А.В., Крюкова И.В., Барсуков И.А., Тевосян Л.Х. Внекостные эффекты витамина D (обзор литературы). *РМЖ.* 2017;1:53–56.

[Dreval A.V., Kryukova I.V., Barsukov I.A., Tevosyan L.Kh. Extra-osseous effects of vitamin D (a review). *RMJ.* 2017;1:53–56 (in Russ.).]

67. Каронова Т.Л., Шмониная И.А., Андреева А.Т. и др. Дефицит витамина D: причина или следствие ожирения? *Consilium Medicum.* 2016;18(4):49–52.

[Karonova T.L., Shmonina I.A., Andreeva A.T. et al. Vitamin D deficiency: the cause or the result of obesity? *Consilium Medicum.* 2016;18(4):49–52 (in Russ.).]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Каннер Екатерина Валерьевна** — д.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0003-3204-1846.

**Максимов Максим Леонидович** — д.м.н., главный внештатный специалист — клинический фармаколог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36; профессор кафедры фармакологии педиатрического факультета РНИМУ

им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-8979-8084.

**Каннер Илья Дмитриевич** — студент 5-го курса МГУ имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4632-0547.

**Горелов Александр Васильевич** — академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; профессор кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-9257-0171.

**Контактная информация:** Каннер Екатерина Валерьевна, e-mail: ekanner@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 02.08.2022.**

**Поступила после рецензирования 25.08.2022.**

**Принята в печать 19.09.2022.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Ekaterina V. Kanner** — Dr. Sc. (Med.), senior researcher of the clinical division of infectious diseases, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3204-1846.

**Maksim L. Maksimov** — Dr. Sc. (Med.), chief external expert — clinical pharmacologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 36, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; Professor of the Department of Pharmacology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8979-8084.

**Ilya D. Kanner** — 5-grade student of Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4632-0547.

**Aleksandr V. Gorelov** — Academician of the RAS, Dr. Sc. (Med.), Deputy director for Research, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; Professor of the Department of Childhood Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9257-0171.

**Contact information:** Ekaterina V. Kanner, e-mail: ekanner@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 02.08.2022.**

**Revised 25.08.2022.**

**Accepted 19.09.2022.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527

## Фактор некроза опухоли $\alpha$ и его роль в патологии

И.В. Терещенко<sup>1</sup>, П.Е. Каюшев<sup>2</sup><sup>1</sup>МЦ «Профессорская клиника», Пермь, Россия<sup>2</sup>АО «МЦ «Философия красоты и здоровья», Пермь, Россия

### РЕЗЮМЕ

За последние годы изменились представления о роли в организме фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Цель обзора — отразить новую информацию о действии ФНО- $\alpha$  при различных патологических состояниях. При подготовке обзора проведен поиск и анализ полнотекстовых обзорных и оригинальных статей на иностранном (английском) и русском языках с использованием баз данных eLIBRARY.RU, Google Scholar, Web of Science, Scopus и PubMed преимущественно за период с 2018 по 2022 г. Приоритет отдавался оригинальным статьям. ФНО- $\alpha$  — многофункциональный провоспалительный цитокин, который стимулирует продукцию других цитокинов, хемокинов, интерферона  $\gamma$ , участвует в воспалении при вирусных, бактериальных, аутоиммунных заболеваниях. Его гиперсекреция вызывает нарушение липидного, жирового и углеводного обмена, способствует атерогенезу, приводит к развитию артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, ожирения, неалкогольной жировой болезни печени, провоцирует остеолитический процесс, способствует апоптозу раковых клеток одних видов опухолей и стимулирует прогрессирование и метастазирование — других. Применение ингибиторов ФНО- $\alpha$ , подавление экспрессии его и его рецепторов пока разочаровало: примерно в 40–50% случаев ингибирование усугубляет патологию. Изучение действия данного цитокина продолжается.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ФНО- $\alpha$ , цитокины, воспаление, атеросклероз, онкогенез, ожирение, сахарный диабет, адипокины.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Терещенко И.В., Каюшев П.Е. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  и его роль в патологии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(9):523–527. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527.

## Tumor necrosis factor $\alpha$ and its role in pathologies

I.V. Tereshchenko<sup>1</sup>, P.E. Kayushev<sup>2</sup><sup>1</sup>Medical Center Professorial Clinic, Perm, Russian Federation<sup>2</sup>Medical Center "Beauty and Health Philosophy", Perm, Russian Federation

### ABSTRACT

Over the past years, the views on the role played by tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in the body have changed. The aim of this review is to provide updates on TNF- $\alpha$  functions in various pathological conditions. While working on the review, the authors made search and analysis of full-text reviews and original articles in foreign (English) and Russian languages using such databases as eLIBRARY.RU, Google Scholar, Web of Science, Scopus and PubMed, mostly from 2018–2022. A priority was given to the original publications. TNF- $\alpha$  is a multifunctional pro-inflammatory cytokine which stimulates the production of other cytokines, chemokines, and interferon  $\gamma$ . Also, it is involved in the inflammatory processes during viral, bacterial, and autoimmune diseases. Its hypersecretion affects lipid, fat, and carbohydrate metabolism; promotes atherogenesis; leads to the development of arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, obesity, and non-alcoholic fatty liver disease; contributes to osteolysis; induces apoptosis of tumor cells in some types of cancer and stimulates metastatic spread and progression in other types. So far, the use of TNF- $\alpha$  inhibitors and the suppression of expression of TNF- $\alpha$  and its receptors has caused disappointment: approx. in 40–50% of cases the inhibition aggravated pathological conditions. The investigation of the cytokine activity is still going on.

**KEYWORDS:** TNF- $\alpha$ , cytokines, inflammation, atherosclerosis, oncogenesis, obesity, diabetes mellitus, adipokines.

**FOR CITATION:** Tereshchenko I.V., Kayushev P.E. Tumor necrosis factor  $\alpha$  and its role in pathologies. Russian Medical Inquiry. 2022;6(9):523–527 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527.

### ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что с момента открытия фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) прошло более века, до настоящего времени не ясна его роль в организме. Известно, что этот белок вызывает геморрагический некроз некоторых опухолевых клеток, отсюда и его название. С открытием ФНО- $\alpha$  появилась надежда, что с его помощью можно будет излечивать рак. Однако дальнейшее изучение роли этого белка разочаровало: оказалось, что, наоборот, он может вызывать рак, стимулировать рост опухолей и ускорять метастазирование. К настоящему времени установлено его многофункциональное действие в организме, причем биологические эффекты зависят от концентрации его и его рецепторов в крови, их экспрессии.

### ФНО- $\alpha$ — РЕГУЛЯТОР ИММУННЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ В ОРГАНИЗМЕ

Фактор некроза опухоли  $\alpha$  является растворимым цитокином, который в основном вырабатывается клетками иммунной системы, главным образом моноцитами и макрофагами [1]. ФНО- $\alpha$  обладает способностью взаимодействовать с другими цитокинами и стимулировать секрецию интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), интерферона  $\gamma$ , хемокинов, при инфекциях активирует лейкоциты, усиливает продукцию других цитокинов [2]. В одних случаях он играет провоспалительную роль, в других — защитную, противовоспалительную [1, 3]. Этот фактор участвует в патогенезе как острых, так и хронических воспалительных заболеваний, особенно у пожилых, за что получил название «медиатор

воспаления». Его секреция усиливается при всех вирусных заболеваниях, при этом он вызывает гибель клеток, пораженных вирусами [4]. Именно ФНО- $\alpha$  играет главную роль в развитии критической формы COVID-19 и «цитокинового шторма» при данном заболевании за счет безудержной стимуляции секреции воспалительных цитокинов [5–8]. M.P. DeBerge et al. [3] установили, что ФНО- $\alpha$  играет двойную роль при птичьей гриппе: с одной стороны, способствует инфицированию вирусом гриппа H5N1, с другой стороны, стимулируя секрецию ИЛ-1, эффективно уничтожает вирус. Ранее в эксперименте на мышах такие же данные получили K.J. Szretter et al. [4]. При ротавирусной инфекции роль ФНО- $\alpha$  пока не ясна, однако установлено его мощное, генетически обусловленное противовирусное действие [9]. ФНО- $\alpha$  участвует в контроле восприимчивости к хронической инфекции, обусловленной вирусом гепатита В [10]. При вирусном гепатите С обнаружены деструктивные воспалительные эффекты ФНО- $\alpha$  наряду с его противовирусным действием [11]. Он играет важную роль в репликации вируса герпеса, способствуя проникновению вируса в мозг [12]. ФНО- $\alpha$  участвует в патогенезе заболеваний, вызванных бактериальными возбудителями, например влияет на тяжесть течения пневмонии и их прогноз, на эффективность антибиотикотерапии [13]. При туберкулезе уровень сывороточного ФНО- $\alpha$  существенно выше у больных, чем у неинфицированных [14]. При сепсисе может наблюдаться падение уровня ФНО- $\alpha$  в крови, что угрожает развитием септического шока [15]. Важно проверять его уровень в динамике у септического больного для коррекции терапии.

Решающую роль ФНО- $\alpha$  играет в патогенезе асептических воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), анкилозирующий спондилит, псориаз. Повышенная концентрация ФНО- $\alpha$  в синовиальной жидкости воспаленных суставов определялась при ревматоидном артрите. Революцию в лечении перечисленных заболеваний произвело создание препаратов, ингибирующих ФНО- $\alpha$ . Однако до 40–50% пациентов не только не поддаются этому лечению, но и прерывают развитие тяжелых осложнений — присоединение инфекций, других аутоиммунных заболеваний *de novo* и т. д. [16]. К сожалению, пока нет способов прогнозирования этих осложнений у конкретного больного.

## ФНО- $\alpha$ — ГЛАВНЫЙ ПЕРЕКЛЮЧАТЕЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В РАК

Хроническая гиперпродукция ФНО- $\alpha$  при воспалении, даже малоактивном, но персистирующем, является фактором риска онкогенеза, и при разных типах опухоли может влиять неоднозначно. Высказано предположение, что очень высокая секреция ФНО- $\alpha$  приводит к регрессии рака, хотя клинические исследования не оправдали ожиданий [2].

Y. Qu et al. [17] обнаружили уникальные супрессоры рака желудка при активации ФНО- $\alpha$ . Ранее была изучена его роль в развитии рака желудка при малоактивном воспалении из-за инфицирования *H. pylori* [18, 19]. Изучалась роль этого цитокина в онкогенезе при предраковых состояниях: колоректальных аденомах, миомах матки. Установлена повышенная канцерогенность при колоректальных аденомах, вызванная гиперпродукцией не только ФНО- $\alpha$ , но и его рецепторов; в ткани аденомы обнаружено высокое содержание его растворимого рецептора TNF-R1, который

по этой причине отнесен к биомаркерам колоректальной аденомы и может играть важную диагностическую роль на очень ранних стадиях ее метаплазии в рак (TNF-R1 почти не обнаруживался в нормальной слизистой оболочке толстой кишки) [20]. При миоме матки тоже наблюдается высокий уровень ФНО- $\alpha$ , который способствует трансформации миоцитов матки в клетки лейомиомы [21]. Большинство проопухолевых действий ФНО- $\alpha$ , очевидно, опосредуются через рецептор TNF-R1 [20]. Уровень воспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, повышен при раке яичников [22], причем их экспрессия зависит от гистологического типа опухоли (максимальная при серозных и эндометриоидных карциномах) [23]. Основной механизм, приводящий к аномальной экспрессии ФНО- $\alpha$  при раке яичников, остается плохо изученным. W. Wang et al. [22] установили, что лизофосфатидная кислота — липидный медиатор, присутствующий в асцитической жидкости у пациенток с раком яичников, — управляет экспрессией ФНО- $\alpha$  и индуцирует ее. Высокая экспрессия ФНО- $\alpha$  и его рецепторов является маркером плохого прогноза и низкой выживаемости при раке эндометрия [24]. При раке молочной железы ФНО- $\alpha$  секретируется и стромальными клетками, в основном опухолеассоциированными макрофагами, и самими раковыми клетками. Высокое содержание этого провоспалительного цитокина обнаруживается в ткани опухоли как эстрогенположительной, так и эстрогенотрицательной и в ее микроокружении, и из-за стимуляции воспаления наблюдается прогрессирование онкологического процесса и метастазирование рака. Также от этого может зависеть приобретенная лекарственная устойчивость опухоли [25].

Не стоит перечислять опухоли прочих органов: ФНО- $\alpha$ , его рецепторы, их экспрессия всегда играют ключевую роль в возникновении рака, а также влияют на микроокружение опухоли, от которого зависит инвазия, прогрессирование и метастазирование рака. Микроокружение опухоли представляет собой сложную систему, включает раковые клетки и раковые стволовые клетки, внеклеточный матрикс и сосудистую сеть, опухолеассоциированные фибробласты, гладкомышечные и иммунные клетки. Адипоциты являются основными стромальными клетками в микроокружении опухоли. Взаимодействие между адипоцитами и раковыми клетками способствует миграции, инвазии и пролиферации раковых клеток и вызывает структурные и функциональные изменения в жировых клетках, приводя к образованию особых, ассоциированных с раком адипоцитов с дедифференцировкой. Клетки микроокружения опухоли продуцируют ФНО- $\alpha$ , растворимые рецепторы ФНО- $\alpha$ , ростовые факторы, цитокины. В микроокружении опухоли ФНО- $\alpha$  является одним из основных медиаторов воспаления, связанного с раком [26]. Ведутся поиски молекулярных механизмов воздействия ФНО- $\alpha$  на канцерогенез. Так, выявлен белок TNFAIP8, который ингибирует апоптоз и способствует клеточной пролиферации, инвазии, метастазированию опухолей, их лекарственной устойчивости. Экспрессия TNFAIP8 тесно связана с развитием различных видов рака, включая рак предстательной железы, печени, легких, молочной железы, толстой кишки, пищевода, яичников, шейки матки, поджелудочной железы и др. [27]. Очевидно, имеются и пока не изученные супрессоры онкогенеза через воздействие на ФНО- $\alpha$ .

Для лечения рака (достижения некроза клеток опухоли) пытались использовать системное введение ФНО- $\alpha$ , которое, к сожалению, сопровождалось высокой токсич-

ностью [28]. S.F. Josephs et al. [29] разработали метод введения ФНО- $\alpha$  в виде изолированной перфузии конечностей и экстракорпорального удаления растворимых рецепторов ФНО- $\alpha$ . Это дало отличные результаты при саркомах мягких тканей, очевидно, за счет усиленной гибели опухолевых клеток под влиянием лечения.

## Роль ФНО- $\alpha$ в МЕТАБОЛИЗМЕ

### УЧАСТИЕ ФНО- $\alpha$ в ЛИПИДНОМ ОБМЕНЕ

Фактор некроза опухоли  $\alpha$  участвует в липидном, жировом, углеводном, минеральном обмене. Метаболизм холестерина регулируется ФНО- $\alpha$ : он способствует биосинтезу холестерина, атерогенных фракций липидов и аполипопротеинов в печени, одновременно уменьшая катаболизм холестерина и его экскрецию в виде желчных кислот, усиливает синтез триглицеридов [30, 31]. В настоящее время доказана его ключевая роль в патогенезе атеросклероза [32]. Атеросклероз — хроническое воспалительное заболевание. ФНО- $\alpha$  инициирует и поддерживает воспаление в сосудистых стенках. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия (АГ) сопровождаются гиперпродукцией ФНО- $\alpha$  и его рецепторов, усилением их экспрессии [31, 33]. Это не только приводит к хроническому воспалению, но и обуславливает перекрестные нарушения: повреждение и дисфункцию эндотелия, повышение продукции эндотелина; стимулирует пролиферацию мышечного слоя сосудов и гипертрофию сосудистой стенки; влияет на иммунные клетки микроокружения сосудов, в первую очередь на макрофаги, которые еще больше увеличивают продукцию и накопление ФНО- $\alpha$ , а значит, и воспаление, способствуют оксидативному стрессу, притяжению в сосудистую стенку липидов и кальция [34]. Результатом указанных процессов становится атеросклеротическая бляшка. Кроме того, под влиянием ФНО- $\alpha$  страдает гемостаз: активируются тромбоциты и коагуляция, что, в свою очередь, ассоциируется с повышенным риском инфаркта, инсульта, внезапной смерти [33]. Гиперсекреция ФНО- $\alpha$  сопровождается снижением сердечного выброса и минутного объема сердца, способствуя развитию хронической сердечной недостаточности. ФНО- $\alpha$  быстро увеличивает спонтанное высвобождение  $Ca^{2+}$  и способствует предсердному аритмогенезу через митохондриальный путь активных форм кислорода, т. е. антиоксидантная терапия является важной стратегией лечения фибрилляции предсердий, связанной с острым воспалением (гиперпродукцией ФНО- $\alpha$ ) [35]. В связи с этим активно ведутся поиски новых путей воздействия на атерогенез и лечение заболеваний сердца. Предполагали, что необходимо устранить избыток ФНО- $\alpha$  в организме, подавить хроническое воспаление сосудистой стенки, и победа будет достигнута. Однако эксперименты с ингибированием ФНО- $\alpha$  разочаровали: атерогенез усиливался [36]. Возможно, статины, аспирин, метотрексат, колхицин обладают иммуномодулирующим эффектом и оказывают антиатерогенный эффект, подавляя в какой-то степени хроническое воспаление [32].

### Роль ФНО- $\alpha$ в ОЖИРЕНИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА (СД2)

При открытии ФНО- $\alpha$  обратили внимание на его участие в жировом обмене. Избыточная секреция ФНО- $\alpha$  сопровождалась снижением массы тела вплоть до кахексии, и сначала его стали именовать «кахектин». Полагали, что он

обладает анорексигенным эффектом. Дальнейшее изучение этого цитокина показало, что он не является аноректиком подобно другим средствам, применяемым для лечения ожирения (например, сибутрамину). Его влияние на жировой обмен — сложное и многообразное, а дисфункция может способствовать как снижению массы тела, так и развитию ожирения. Так, усиление липогенеза реализуется через следующие процессы: резистентность к инсулину, т. е. создается гиперинсулинемия [37]; стимуляция синтеза жира [38–40]; стимуляция секреции ИЛ-6, вызывающего инсулинорезистентность и синтез жира [37]; усиление секреции адипокинов, тормозящих липолиз: лептина, PAI-1 [37]; торможение продукции адипонектина, снижающего инсулинорезистентность и воспаление в жировой ткани, подавляющего выброс глюкозы печенью [37]; снижение термогенеза, осуществляемого адипоцитами, особенно коричневыми [41]; ограничение образования катехоламинов в жировых отложениях и делает жир стабильным [42]; полифагия вследствие инсулинорезистентности [38–40].

Стимуляция липолиза опосредована следующими факторами: хроническое воспаление в жировой ткани, отложения ожирения, полиморбидность [43]; нарушение углеводного обмена (СД2 часто сопровождается снижением массы тела) [44]; частичный апоптоз жировых клеток [41]; увеличение образования бурого жира, перевод белых адипоцитов в бурые, что стимулирует термогенез и расход энергии (уменьшение запасов жира) [42]; частичное ингибирование действия инсулина на синтез жира [41]; антиадипогенное действие: торможение образования жировой ткани при ожирении («ожирение не бесконечно») [41]; уменьшение пула преадипоцитов и замедление их созревания [42].

Доказано, что адипоциты секретируют ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 [37, 43, 45]. Кроме того, жировая ткань богата макрофагами, моноцитами и другими иммунными клетками, которые в избытке продуцируют ФНО- $\alpha$  и прочие цитокины [46].

Из-за постоянной гиперпродукции провоспалительных цитокинов ожирение, даже так называемое «метаболически здоровое», всегда сопровождается хроническим вялотекущим воспалительным процессом в жировых отложениях. Затруднительно прогнозировать конечный результат воздействия перечисленных механизмов на массу тела, но при лечении ингибиторами ФНО- $\alpha$  масса тела не снижается, а возрастает [47].

Гиперпродукция ФНО- $\alpha$  приводит к инсулинорезистентности, ожирению, гиперлептинемии и в результате — к СД2. Первопричина этих расстройств — хроническое воспаление [44]. Применяемые в настоящее время препараты для лечения СД2 в какой-то степени устраняют воспаление. Ведутся поиски новых методов терапии СД2 подавлением избыточной секреции ФНО- $\alpha$ , т. е. воспаления [38, 39, 44].

### Роль ФНО- $\alpha$ в ПАТОГЕНЕЗЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (НАЖБП), ФИБРОЗЕ ПЕЧЕНИ, ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОМ КАРЦИНОЗЕ

Фактор некроза опухоли  $\alpha$  является ключевым в патогенезе НАЖБП и неалкогольного стеатогепатита [48]. При НАЖБП повышена его секреция [49], а значит, и других провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-6. Это вызывает персистирующее, вялотекущее воспаление печеночной ткани и апоптоз гепатоцитов, постепенно приводит к фиброзу печени, а хроническое воспаление — к развитию карциномы [48]. Кроме того, гиперсекреция

ФНО- $\alpha$  у больных НАЖБП всегда создает риск атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [49]. Интересно, что ФНО- $\alpha$  способен усиливать апоптоз клеток гепатоцеллюлярного рака, в том числе за счет увеличения притока внеклеточного кальция в ткань опухоли [35]. Для предупреждения развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы при НАЖБП и ожирении пытались применять препараты, ингибирующие выработку ФНО- $\alpha$ . Ожидаемого эффекта достигнуто не было, несмотря на достоверное снижение продукции воспалительных цитокинов [49].

## ФНО- $\alpha$ и РЕЗОРБЦИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

Фактор некроза опухоли  $\alpha$  активно участвует в резорбции костной (и хрящевой) ткани за счет ускорения дифференцировки остеокластов и частичного снижения выработки анаболических факторов в костной ткани [50]. Следствием этого являются потеря костной массы и переломы. ФНО- $\alpha$  играет критическую роль в воспалительном остеолитическом процессе при аутоиммунных заболеваниях. Наиболее изучена такая патология костно-суставной ткани при ревматоидном артрите; проверяется в клинической практике воздействие препаратов, ингибирующих секрецию провоспалительных цитокинов. Как сказано ранее, примерно у 40–50% больных подавление ФНО- $\alpha$ , экспрессии его и его рецепторов не эффективно [17]. При гиперсекреции ФНО- $\alpha$  за счет воспаления может поражаться также мышечная ткань.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фактор некроза опухоли  $\alpha$  — многофункциональный провоспалительный цитокин, который играет ключевую роль в патогенезе многих иммунно-воспалительных вирусных, бактериальных, аутоиммунных, метаболических заболеваний. Изучение роли ФНО- $\alpha$  в организме изменило представление о патогенезе атеросклероза, АГ, СД2, ожирения и других воспалительных заболеваний. Однако осталось много вопросов, ответов на которые в доступной литературе нет. Почему при одних видах рака ФНО- $\alpha$  вызывает апоптоз опухолевых клеток, способствуя выздоровлению, при других — усугубляет процессы прогрессирования канцерогенеза, и не ясно, вводить для лечения препарат ФНО- $\alpha$  или его ингибитор? Почему попытка лечения ингибиторами ФНО- $\alpha$  атеросклероза, подавление гиперсекреции этого цитокина и воспаления усугубляет дислипидемию и вызывает прогрессирование атерогенеза? Хотя в последние годы изучалась и была уточнена роль ФНО- $\alpha$  в метаболизме, пока не предложены новые принципы терапии метаболических заболеваний. К настоящему времени накоплен значительный опыт лечения ингибиторами ФНО- $\alpha$  ревматоидного артрита и некоторых других аутоиммунных заболеваний, но не объяснено, почему примерно у 40–50% больных вследствие лечения возникает ухудшение и как его предвидеть (прогнозировать не умеем). Уже доказана ключевая роль ФНО- $\alpha$  в генезе «цитокинового шторма» и критического течения COVID-19, которые тоже не умеем прогнозировать. Во всем мире изучение действия ФНО- $\alpha$  и поиски ответов на неясные вопросы продолжаются.

## Литература / References

1. Тополянская С.В. Фактор некроза опухоли альфа и возрастассоциированная патология. Архив внутренней медицины. 2020;10(6):414–421. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421.

[Topolyanskaya S.V. Tumor necrosis factor alpha and age-associated pathology. Archive of Internal Medicine. 2020;10(6):414–421 (in Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421.

2. Akhmaltdinova L., Sirota V., Zhumaliyeva V. et al. Inflammatory Serum Biomarkers in Colorectal Cancer in Kazakhstan Population. Int J Inflamm. 2020;2020:9476326. DOI: 10.1155/2020/9476326.

3. DeBerge M.P., Ely K.H., Enelow R.I. Soluble, but not transmembrane, TNF- $\alpha$  is required during influenza infection to limit the magnitude of immune responses and the extent of immunopathology. J Immunol. 2014;92(12):5839–5851. DOI: 10.4049/jimmunol.1302729.

4. Szretter K.J., Gangappa S., Lu X. et al. Role of Host Cytokine Responses in the Pathogenesis of avian H5N1 Influenza Viruses in Mice. J Virol. 2007;81(6):2736–2744. DOI: 10.1128/JVI.02336-06.

5. Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю. и др. COVID-19-ассоциированный вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (синдром «цитокинового шторма»). Вестник Российской академии медицинских наук. 2021;76(1):51–66. DOI: 10.15690/vramn1410.

[Alekseeva E.I., Tepaev R.F., Shilkrot I.Y. et al. COVID-19-associated secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (cytokine storm syndrome). Annals of the Russian academy of medical sciences. 2021;76(1):51–66 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn1410.

6. Chen X.-Y., Yan B.-X., Man X.-Y. TNF $\alpha$  Inhibitor may be effective for severe COVID-19: learning from toxic epidermal Necrolysis. Ther Adv Respir Dis. 2020;14:1753466620926800. DOI: 10.1177/1753466620926800.

7. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020;71:762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.

8. Fara A., Mitrev Z., Rosalia R.A. et al. Cytokine Storm and COVID-19: a Chronicle of proinflammatory Cytokines. Open Biol. 2020;10(9):200160. DOI: 10.1098/rsob.200160.

9. Hakim M.S., Ding S., Chen S. et al. TNF- $\alpha$  exerts potent anti-rotavirus Effects via the Activation of classical NF- $\kappa$ B Pathway. Virus Res. 2018;253:28–37. DOI: 10.1016/j.virusres.2018.05.022.

10. Wozniowicz A., Rybicka M., Sznarkowska A. et al. TNF- $\alpha$  polymorphisms affect persistence and progression of HBV infection. Mol Genet Genomic Med. 2019;7(10):e00935. DOI: 10.1002/mggg.3.935.

11. Laidlaw S.M., Marukian S., Gilmore R.H. et al. Tumor Necrosis Factor Inhibits Spread of Hepatitis C Virus Among Liver Cells, Independent from Interferons. Gastroenterology. 2017;153(2):566–578.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.021.

12. Vilela M.C., Lima G.K., Rodrigues D.H. et al. TNFR1 plays a critical Role in the Control of severe HSV-1 Encephalitis. Neurosci Lett. 2010;479(1):58–62. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.05.028.

13. Зинина Е.П., Царенко С.В., Логунов Д.Ю. и др. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при бактериальной пневмонии. Обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021;1:77–89. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-77-89.

[Zinina E.P., Tsarenko S.V., Logunov D.Y. et al. The role of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in bacterial pneumonia. Review. Annals of Critical Care. 2021;1:77–89 (in Russ.)]. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-77-89.

14. Mirzaei A., Mahmoudi H. Evaluation of TNF- $\alpha$  cytokine production in patients with tuberculosis compared to healthy people. GMS Hyg Infect Control. 2018;13:Doc09. DOI: 10.3205/dgkh000315.

15. Surbatovic M., Raffay V., Jevdijc J. и др. Роль фактора некроза опухоли альфа в прогнозировании тяжести и исхода сепсиса у пациентов неотложного отделения с системным воспалением. Общая реаниматология. 2008;4(5):14. DOI: 10.15360/1813-9779-2008-5-14.

[Surbatovic M., Raffay V., Jevdijc J. et al. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  In Emergency Department Patients with Systemic Inflammation as a Predictor of Severity and Outcome of Sepsis. General Reanimatology. 2008;4(5):14 (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2008-5-14.

16. Li P., Zheng Y., Chen X. Drugs for Autoimmune Inflammatory Diseases: From Small Molecule Compounds to Anti-TNF Biologics. Front Pharmacol. 2017;8:460. DOI: 10.3389/fphar.2017.00460.

17. Qu Y., Wang X., Bai S. et al. The effects of TNF- $\alpha$ /TNFR2 in regulatory T cells on the Microenvironment and Progression of Gastric Cancer. Int J Cancer. 2022;150(8):1373–1391. DOI: 10.1002/ijc.33873.

18. Saganuma M., Watanabe T., Sueoka E. et al. Role of TNF- $\alpha$ -Inducing Protein Secreted by Helicobacter pylori as a Tumor Promoter in Gastric Cancer and Emerging Preventive Strategies. Toxins. 2021;13(3):181. DOI: 10.3390/toxins13030181.

19. Yamamoto T., Kita M., Ohno T. et al. Role of Tumor Necrosis Factor-alpha and Interferon-gamma in Helicobacter pylori Infection. *Microbiol Immunol.* 2004;48(9):647–654. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2004.tb03474.x.
20. Hosono K., Yamada E., Endo H. et al. Increased Tumor Necrosis Factor Receptor 1 expression in human colorectal adenomas. *World J Gastroenterol.* 2012;18(38):5360–5368. DOI: 10.3748/wjg.v18.i38.5360.
21. Ciebiera M., Włodarczyk M., Zgliczyńska M. et al. The Role of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in the Biology of Uterine Fibroids and the Related Symptoms. *Int J Mol Sci.* 2018;19(12):3869. DOI: 10.3390/ijms19123869.
22. Wang W., Wu J., Mukherjee A. et al. Lysophosphatidic Acid induces Tumor Necrosis Factor-alpha to Regulate a proinflammatory Cytokine Network in Ovarian Cancer. *FASEB J.* 2020;34(10):13935–13948. DOI: 10.1096/fj.202001136R.
23. Gupta M., Babic A., Beck A.H. et al. TNF- $\alpha$  expression, risk factors, and inflammatory exposures in ovarian cancer: evidence for an inflammatory pathway of ovarian carcinogenesis? *Hum Pathol.* 2016;54:82–91. DOI: 10.1016/j.humpath.2016.03.006.
24. Wieser V., Azim S.A., Sprung S. et al. TNF- $\alpha$  signaling predicts poor prognosis of patients with endometrial cancer. *Carcinogenesis.* 2020;41(8):1065–1073. DOI: 10.1093/carcin/bgaa034.
25. Cruceiru D., Baldasici O., Balacescu O. et al. The dual role of Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) in breast cancer: molecular Insights and therapeutic approaches. *Cell Oncol (Dordr).* 2020;43(1):1–18. DOI: 10.1007/s13402-019-00489-1.
26. Laha D., Grant R., Mishra P. et al. The Role of Tumor Necrosis Factor in Manipulating the immunological Response of Tumor Microenvironment. *Front Immunol.* 2021;12:656908. DOI: 10.3389/fimmu.2021.656908.
27. Niture S., Dong X., Arthur E. et al. Oncogenic Role of Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ -Induced Protein 8 (TNFAIP8). *Cells.* 2018;8(1):9. DOI: 10.3390/cells8010009.
28. Mercogliano M.F., Bruni S., Mauro F. et al. Harnessing Tumor Necrosis Factor Alpha to Achieve Effective Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2021;13(3):564. DOI: 10.3390/cancers13030564.
29. Josephs S.F., Ichim T.E., Prince S.M. et al. Unleashing endogenous TNF-alpha as a Cancer Immunotherapeutic. *J Transl Med.* 2018;16:242. DOI: 10.1186/s12967-018-1611-7.
30. Xu Y.L., Liu X.Y., Cheng S.B. et al. Genipose enhances Macrophage Autophagy through Downregulation of TREM2 in Atherosclerosis. *Am J Chin Med.* 2020;48(8):1821–1840. DOI: 10.1142/s0192415x20500913.
31. Lamb F.S., Choi H., Miller M.R. et al. TNFa and Reactive Oxygen Signaling in Vascular. Smooth Muscle Cells in Hypertension and Atherosclerosis. *Am. J. Hypertens.* 2020; 33(10):902–913. DOI: 10.1093/ajh/hpaa089.
32. Климчук А.В., Белоглазов В.А., Заяева А.А. и др. Атеросклероз: иммунологические аспекты патогенеза, роль воспаления, терапевтические стратегии, перспективы применения нанотехнологий. *Таврический медико-биолог. вестник.* 2021;24(3):77–89. DOI: 10.37279/2070-8092-2021-24-3-77-89. [Klimchuk A.V., Beloglazov V.A., Zayayeva A.A. et al. Atherosclerosis: immunological aspects of pathogenesis, the role of inflammation, therapeutic strategies, prospects for the use of nanotechnology. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik.* 2021;24(3):77–89 (in Russ.)]. DOI: 10.37279/2070-8092-2021-24-3-77-89.
33. Rolski F., Blyszczuk P. Complexity of TNF- $\alpha$  Signaling in Heart Disease. *J Clin Med.* 2020;9(10):3267. DOI: 10.3390/jcm9103267.
34. Farahi L., Sinha S.K., Lusi A.J. Roles of Macrophages in Atherogenesis. *Front Pharmacol.* 2021;12:785220. DOI: 10.3389/fphar.2021.785220.
35. Zuo S., Li L., Ruan Y. et al. Acute Administration of Tumour Necrosis Factor- $\alpha$  induces spontaneous Calcium Release via the reactive Oxygen Species Pathway in Atrial Myocytes. *Europace.* 2018;20(8):1367–1374. DOI: 10.1093/europace/eux271.
36. Knowles L., Nadeem N., Chowienzyk P.J. Do anti-Tumour Necrosis factor- $\alpha$  biologics Affect subclinical Measures of Atherosclerosis and Arteriosclerosis? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(5):837–851. DOI: 10.1111/bcp.14215.
37. Ковалева Ю.В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин. *Артериальная гипертензия.* 2015;21(4):356–370. DOI: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-356-370. [Kovalyova Yu.V. Adipose tissue hormones and their role for female fertility and metabolic disorders. *Arterial Hypertension.* 2015;21(4):356–370 (in Russ.)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-356-370.
38. Akash M.S.H., Rehman K., Liaqat A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Cell Biochem.* 2018;119(1):105–110. DOI: 10.1002/jcb.26174.
39. Tsalamandris S., Antonopoulos A.S., Oikonomou E. et al. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol.* 2019;14(1):50–59. DOI: 10.15420/ecr.2018.33.1.
40. Zatterale F., Longo M., Naderi J. et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol.* 2020;10:1607. DOI: 10.3389/fphys.2019.01607.
41. Aladhami A.K., Unger C.A., Ennis S.L. et al. Macrophage Tumor Necrosis Factor-alpha Deletion does not protect against Obesity-associated metabolic Dysfunction. *FASEB J.* 2021;35(7):e21665. DOI: 10.1096/fj.202100543RR.
42. Omran F., Christian M. Inflammatory Signaling and Brown Fat Activity. *Front Endocrinol.* 2020;11:156. DOI: 10.3389/fendo.2020.00156.
43. Sethi J.K., Hotamisligil G.S. Metabolic Messengers: Tumor Necrosis Factor. *Nat Metab.* 2021;3(10):1302–1312. DOI: 10.1038/s42255-021-00470-z.
44. Alzamil H. Elevated Serum TNF- $\alpha$  Is Related to Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus and Is Associated with Glycemic Control and Insulin Resistance. *J Obes.* 2020;2020:5076858. DOI: 10.1155/2020/5076858.
45. Tzanavari T., Giannogonas P., Karalis K.P. TNF-alpha and Obesity. *Curr Dir Autoimmun.* 2010;11:145–156. DOI: 10.1159/000289203.
46. Lu J., Zhao J., Meng H. et al. Adipose Tissue-Resident Immune Cells in Obesity and Type 2 Diabetes. *Front Immunol.* 2019;10:1173. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01173.
47. Patsalos O., Dalton B., Leppanen J. et al. Impact of TNF- $\alpha$  Inhibitors on Body Weight and BMI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2020;11:481. DOI: 10.3389/fphar.2020.00481.
48. Yang Y.M., Seki E. TNF- $\alpha$  in Liver Fibrosis. *Curr Pathobiol Rep.* 2015;4(4):253–261. DOI: 10.1007/s40139-015-0093-z.
49. Ruhi K., Saif Q., Haque S.F. et al. TNF- $\alpha$  is an Inflammatory Marker of Cardiovascular Risks in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Diagn Res.* 2011;5(6):1237–1240. DOI: 10.7860/JCDR/2011/1621.
50. Yao Z., Stephen J., Getting J. et al. Regulation of TNF-Induced Osteoclast Differentiation. *Cells.* 2022;11(1):132. DOI: 10.3390/cells11010132.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Терещенко Ирина Владимировна** — д.м.н., профессор, врач-эндокринолог МЦ «Профессорская клиника»; 614000, Россия, г. Пермь, ул. Дружбы, д. 15а; ORCID iD 0000-0002-0390-3649.

**Каюшев Петр Евгеньевич** — к.м.н., хирург-эндоскопист, АО «МЦ «Философия красоты и здоровья»; 614000, Россия, г. Пермь, ул. КИМ, д. 64; ORCID iD 0000-0002-6810-2930.

**Контактная информация:** Терещенко Ирина Владимировна, e-mail: i\_v\_t@bk.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 27.06.2022.**

**Поступила после рецензирования 20.07.2022.**

**Принята в печать 12.08.2022.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Irina V. Tereshchenko** — Dr. Sc. (Med.), Professor, endocrinologist, Medical Center Professorial Clinic; 15a, Druzhby av., Perm, 614000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0390-3649.

**Petr E. Kayushev** — C. Sc. (Med.), endoscopic surgeon, Medical Center "Beauty and Health Philosophy"; 64, KIM str., Perm, 614000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6810-2930.

**Contact information:** Irina V. Tereshchenko, e-mail: i\_v\_t@bk.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 27.06.2022.**

**Revised 20.07.2022.**

**Accepted 12.08.2022.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-528-533

# Эндокринологические нежелательные явления на фоне терапии ингибиторами контрольных точек у пациентов со злокачественными новообразованиями

К.Ю. Жеребчикова<sup>1</sup>, Ю.П. Сыч<sup>1</sup>, М.В. Амосова<sup>1</sup>, М.И. Сечачева<sup>1</sup>,  
В.В. Фадеев<sup>1</sup>, А.А. Виленский<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup>МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

Ингибиторы иммунных контрольных точек — это моноклональные антитела, действие которых направлено на ингибирующие иммунный ответ молекулы, такие как белок-4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), белок запрограммированной гибели клеток (PD1) и его лиганд, приводящие к активации противоопухолевого иммунитета. Ингибиторы контрольных точек продемонстрировали высокую эффективность при лечении рака, в том числе распространенных форм, и позволили увеличить как безрецидивную, так и общую продолжительность жизни пациентов с онкологическими заболеваниями. В то же время применение ингибиторов контрольных точек сопряжено с высоким риском развития так называемых иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ) — аутоиммунных поражений различных органов и тканей, в том числе эндокринных. Эндокринные иНЯ могут затрагивать щитовидную железу, гипофиз, надпочечники, поджелудочную железу. В отличие от прочих иНЯ, поражения эндокринных органов часто являются необратимыми. Информированность клиницистов о возможных иНЯ, в том числе со стороны эндокринной системы, при применении препаратов из группы ингибиторов контрольных точек улучшит их своевременное выявление и лечение, тем самым способствуя безопасному использованию высокоэффективной противоопухолевой терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ингибиторы контрольных точек, CTLA-4, PD1, PDL1, иммуноопосредованные нежелательные явления, гипотиреоз, тиреотоксикоз, тиреоидит, гипофизит, надпочечниковая недостаточность.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Жеребчикова К.Ю., Сыч Ю.П., Амосова М.В. и др. Эндокринологические нежелательные явления на фоне терапии ингибиторами контрольных точек у пациентов со злокачественными новообразованиями. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(9):528–533. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-528-533.

## Endocrine adverse events in patients with malignant neoplasms receiving treatment with immune checkpoint inhibitors

K.Yu. Zhrebchikova<sup>1</sup>, Yu.P. Sych<sup>1</sup>, M.V. Amosova<sup>1</sup>, M.I. Sekacheva<sup>1</sup>, V.V. Fadeev<sup>1</sup>, A.A. Vilensky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors are monoclonal antibodies directed against the molecules blocking immune response, such as cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), programmed cell death protein-1 (PD1) and its ligand, which enhance anti-tumor immunity. Immune checkpoint inhibitors have demonstrated high efficacy in cancer treatment, including the most common types of cancer and helped to increase recurrence-free and overall survival of cancer patients. At the same time, the use of checkpoint inhibitors is associated with a high risk of immune-related adverse events (irAEs) — autoimmune conditions that occur in multiple organs and tissues, including endocrinopathies. Endocrine irAEs can affect the thyroid, pituitary gland, adrenal glands, and pancreas. These events are unique when compared with other irAEs because the manifestations are often irreversible. The awareness of clinicians of potential irAEs, including endocrinopathies caused by agents from the group of immune checkpoint inhibitors will improve their timely identification and treatment. Thus, it will promote the safe use of highly effective anti-tumor therapy.

**KEYWORDS:** checkpoint inhibitors, CTLA-4, PD1, PDL1, immune-related adverse events, hypothyroidism, thyrotoxicosis, thyroiditis, hypophysitis, adrenal insufficiency.

**FOR CITATION:** Zhrebchikova K.Yu., Sych Yu.P., Amosova M.V. et al. Endocrine adverse events in patients with malignant neoplasms receiving treatment with immune checkpoint inhibitors. Russian Medical Inquiry. 2022;6(9):528–533 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-528-533.

## ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы контрольных точек представляют собой новый класс иммуноонкологических препаратов. Обнаружение роли гиперэкспрессии молекул иммунных контрольных точек в микроокружении опухоли, позволяю-

щих ей уклоняться от противоопухолевого иммунитета, кардинальным образом изменило подход к лечению многих распространенных форм рака [1]. Ввиду того, что ингибиторы контрольных точек активируют Т-лимфоциты в различных тканях, применение данной группы препаратов

зачастую сопряжено с активацией аутоиммунных процессов и развитием так называемых иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ). Аутоиммунное воспаление может возникать в различных органах-мишенях: коже, желудочно-кишечном тракте, печени, почках, гипофизе, щитовидной железе и других эндокринных железах, легких, органе зрения, нервной системе. Распространенность иНЯ, в том числе со стороны эндокринной системы, довольно высока и может достигать 15–30%, что демонстрируют данные, полученные в систематических обзорах литературы и метаанализах [2–4]. Наиболее частыми иНЯ со стороны эндокринной системы являются заболевания щитовидной железы: на фоне терапии препаратами анти-PD1/анти-PDL1 их распространенность достигает 17%, на фоне терапии анти-CTLA-4 возникновение гипофизитов отмечается в 4–17% случаев. Комбинированная терапия (анти-PD1/анти-PDL1 и анти-CTLA-4) ассоциирована с более высокой распространенностью эндокринных иНЯ в целом [2, 3]. Однако полученные данные обладают ограниченной информативностью, что связано в первую очередь с ошибками при классификации иНЯ. Так, тиреотоксическая фаза деструктивного тиреоидита нередко классифицируется как гипертиреоз и ассоциируется с болезнью Грейвса [5].

Учитывая постоянно расширяющиеся показания к использованию ингибиторов контрольных точек, можно ожидать, что их применение будет увеличиваться в последующие годы. Так, в настоящее время имеются данные, указывающие на то, что применение препаратов этой группы может быть эффективным при лечении таких заболеваний, как ВИЧ, вирусный гепатит В, вирусный гепатит С [6, 7]. В связи с этим вопрос о своевременной диагностике и лечении иНЯ становится актуальным для врачей многих специальностей.

В статье мы рассмотрим основные клинические характеристики эндокринных иНЯ, их патофизиологические механизмы и подходы к лечению данных состояний.

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Более глубокое понимание роли иммунной системы и появление новых методов иммуномодуляции открыли новую эру в терапии рака. Белки иммунных контрольных точек обеспечивают предотвращение действия иммунной системы против клеток собственного организма и быстрое прекращение иммунного ответа. Однако в случае злокачественных заболеваний клетки опухоли имеют ряд механизмов, позволяющих «ускользнуть» от ответа иммунной системы, в том числе посредством активации контрольных точек [8–10].

Молекулы иммунных контрольных точек, такие как протеин-4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), рецептор программированной смерти (PD1) и его лиганд (PDL1), относятся к одному из подвидов тормозных путей иммунной системы и играют важную роль в регуляции иммунного ответа. Для активации Т-клеток требуются два сигнала: распознавание антигена Т-клеточным рецептором и коstimуляция самого процесса активации. Первый сигнал реализуется посредством молекул главного комплекса гистосовместимости антигенпредставляющих клеток.

В неактивированных Т-лимфоцитах белок CTLA-4 находится внутри клетки и транслоцируется на мембранную по-

верхность вскоре после ее активации [11]. При инициации иммунного ответа CD28 — мембранный белок, экспрессируемый на поверхности Т-лимфоцитов и участвующий в их активации, связывается с коstimулирующим лигандом B7 на антигенпрезентирующих клетках, тем самым иницируя второй сигнал, активирующий созревание Т-лимфоцитов. CTLA-4 связывается с B7 и конкурирует с CD28 с последующим ингибированием активации Т-лимфоцитов [12]. Этот механизм предотвращает второй сигнал, который поддерживает активацию Т-клеток и тормозит их участие в процессе иммунного ответа [13]. Ингибиторы CTLA-4 (такие как ипилимумаб) продемонстрировали высокую эффективность в лечении онкологических заболеваний [10–12, 14–16]. Ингибиторы CTLA-4 через каскад клеточных реакций способствуют активации Т-лимфоцитов и индуцируют экспрессию ИЛ-2 и рецептора ИЛ-2, что приводит к опосредованному росту и созреванию Т-клеток [17]. Таким образом, блокирование CTLA-4 приводит к пролиферации и активации Т-клеток и реализации противоопухолевого клеточного иммунитета [18].

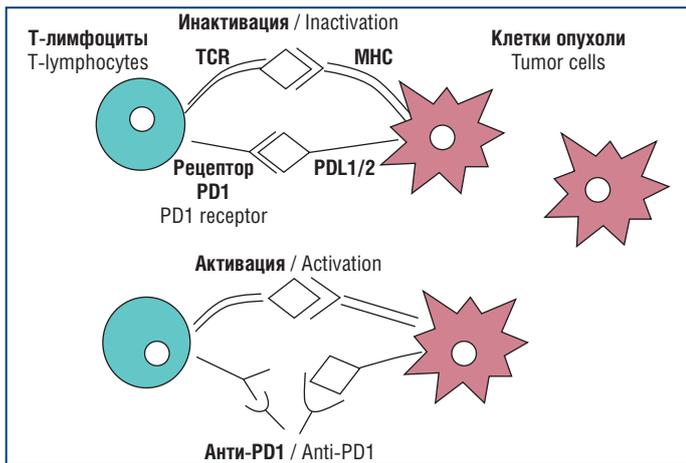
Рецептор программируемой смерти клеток PD1 представляет собой специфический поверхностный рецептор, который экспрессируется на В- и Т-лимфоцитах и естественных киллерах [19, 20]. Основным действием PD1, по-видимому, является поддержание периферической толерантности к собственным клеткам организма. Также доказана его роль в поддержании противоопухолевого, инфекционного, аллергенного иммунитета [21].

Лиганды PD1 (PDL1 и PDL2) обнаружены на покоящихся В- и Т-клетках, макрофагах и дендритных клетках, а также на клетках злокачественных новообразований [22, 23]. Связывание PD1 со своим лигандом ингибирует пролиферацию активированных Т-клеток [24]. Анти-PD1 моноклональные антитела могут блокировать этот путь и приводить к усилению противоопухолевого иммунного ответа (см. рисунок) [25]. Анти-PD1 блокируют связывание рецептора PD1 лимфоцитов и моноцитов с лигандами PDL1 и PDL2, таким образом активируя противоопухолевый иммунный ответ.

Ингибирование контрольных точек влечет за собой активацию иммуноопосредованной противоопухолевой активности, что было продемонстрировано в ряде клинических исследований [26]. Таким образом, анти-CTLA-4 и анти-PD1 имеют разные механизмы действия, что позволяет использовать их в составе комбинированной терапии [3]. Однако терапия ингибиторами контрольных точек сопряжена с высоким риском развития иНЯ, в том числе со стороны эндокринной системы.

## ПАТОГЕНЕЗ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ИНЯ

В сравнении с другими иНЯ, эндокринопатии на фоне лечения ингибиторами контрольных точек имеют существенное отличие, так как в большинстве случаев являются необратимыми [27]. Точный механизм возникновения большинства иНЯ неясен. Многие иНЯ характеризуются развитием реакции со стороны клеточного иммунитета: Т-клетки и гистиоциты обнаруживаются в пораженных тканях. Данное явление, вероятнее всего, связано с возникновением перекрестной реакции Т-лимфоцитов как в отношении опухоли, так и в отношении органа-мишени [28, 29].



**Рисунок.** Механизм действия анти-PD1  
**Figure.** Anti-PD1 mode of action

Как было показано в некоторых исследованиях, полиморфизм гена рецептора CTLA-4 увеличивает риск развития таких заболеваний, как болезнь Грейвса, первичная надпочечниковая недостаточность, тиреоидит Хашимото и сахарный диабет 1 типа [30, 31]. Возможно, полиморфизм генов рецепторов PD1 также играет роль в возникновении патологии щитовидной железы у пациентов, получающих терапию анти-PD1 [5].

Генетическая предрасположенность также может играть важную роль в патогенезе иНЯ, однако в настоящее время этот фактор малоизучен. Например, по данным систематического обзора, включавшего в себя описание 71 случая сахарного диабета на фоне терапии ингибиторами контрольных точек, у 27 из 32 обследованных был выявлен аллель HLA-DR4 [32].

Иммуноопосредованные нежелательные явления, связанные с применением ингибиторов контрольных точек, могут включать в себя гипотиреоз, гипертиреоз, гипофизит, сахарный диабет 1 типа, первичную надпочечниковую недостаточность. Поскольку многие симптомы поражения эндокринной системы являются неспецифическими и могут быть присущи другим острым состояниям, в том числе связанным с наличием злокачественных новообразований, диагностика данной группы патологий представляет определенные сложности даже для опытных клиницистов [33]. Кроме того, корректное определение генеза эндокринопатий — первичный или центральный (связанный с поражением гипофиза) — играет определяющую роль при выборе дальнейшей тактики ведения пациента.

Частота и структура эндокринных иНЯ может различаться при разных схемах терапии. Так, ятрогенное поражение щитовидной железы чаще развивалось на фоне терапии анти-PD1/анти-PDL1, в то время как применение анти-CTLA-4 характеризуется более высоким риском развития гипофизита. Другие виды эндокринных иНЯ, такие как первичная надпочечниковая недостаточность, сахарный диабет 1 типа, встречаются значительно реже. Комбинированная терапия приводила к более высокой распространенности ятрогенных эндокринопатий [3, 4, 34, 35]. Медиана времени возникновения эндокринных иНЯ на фоне терапии анти-CTLA-4 составляет от 1,75 до 5 мес., на фоне терапии анти-PD1/анти-PDL1 — от 1,4 до 4,9 мес. [3, 36].

По результатам метаанализа 2018 г., объединяющего в себе данные 38 клинических исследований с участи-

ем более чем 7500 пациентов, получавших монотерапию анти-PD1, анти-PDL1, анти-CTLA-4 или комбинированную терапию, предполагаемая распространенность гипотиреоза составила 3,8% на терапии ипилимумабом, и до 13,2% на терапии анти-PD1/анти-PDL1 или комбинированной терапии. Отмечалось, что риск развития гипертиреоза выше на фоне терапии анти-PD1 в сравнении с анти-PDL1. Частота развития гипофизитов на фоне комбинированной терапии составила 6,4%, 3,2% — на фоне анти-CTLA-4 и 0,4% и 0,1% — на фоне анти-PD1 и анти-PDL1 соответственно [35]. Редкая распространенность первичной надпочечниковой недостаточности и сахарного диабета не позволила провести статистическое сравнение в отношении частоты встречаемости этих осложнений [35]. Эндокринная патология, опосредованная применением ингибиторов контрольных точек, часто приводит к стойкому повреждению органа и требует пожизненного приема заместительной терапии [3, 37, 38].

В настоящее время нет убедительных данных о преимуществах назначения кортикостероидов при развитии эндокринных иНЯ, однако они могут назначаться для смягчения симптомов воспаления при гипофизите, адреналите и некоторых случаях тиреотоксикоза [3, 4, 37, 39, 40].

### Патология щитовидной железы

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса) чаще всего характеризуются наличием антител к тиреопероксидазе, тиреоглобулину и рецептору тиреотропного гормона (ТТГ), а также сенсibilизированных к данным антигенам Т-лимфоцитов. При аутоиммунном поражении щитовидной железы выявляется лимфоцитарная инфильтрация самого органа: при аутоиммунном тиреоидите — более выраженная, при болезни Грейвса — переменная по степени выраженности. Основную часть инфильтрирующей ткани тироцитов составляют Т-клетки, преимущественно 1-го и 2-го типов, и регуляторные Т-лимфоциты. Инфильтрация В-клетками значительно менее выражена при болезни Грейвса, чем при аутоиммунном тиреоидите.

Иммуноопосредованное поражение щитовидной железы чаще ассоциировано с применением анти-PD1/анти-PDL1 или комбинированной терапии, чем с монотерапией анти-CTLA-4, что может быть обусловлено экспрессией PDL1 в клетках щитовидной железы в норме [41, 42].

Дифференциальная диагностика между первичным (вследствие поражения щитовидной железы) и вторичным (вследствие поражения гипофиза) гипотиреозом является необходимой и имеет большое значение при определении дальнейшей тактики ведения пациента [43]. При первичном гипотиреозе наблюдается повышение уровня ТТГ в сочетании с низкими или нормальными уровнями свободного  $T_3$  и свободного  $T_4$ , тогда как низкий или нормальный уровень ТТГ в сочетании с низким уровнем свободного  $T_4$  более характерен для вторичного гипотиреоза. Чаще всего первичный гипотиреоз манифестирует с тиреотоксической фазы, сменяясь в последующем стойким гипотиреозом, требующим назначения терапии левотироксином [41]. Предшествующее носительство аутоантител увеличивает риск развития иммуноопосредованной патологии щитовидной железы [44].

Определение уровня ТТГ и свободного  $T_4$  для оценки функции щитовидной железы на фоне иммунотерапии рекомендовано каждые 4–6 нед. При выявлении гипо-

тиреоза тактика ведения соответствует общеклинической: рекомендовано назначение препаратов левотироксина при повышении уровня ТТГ более 10 мМЕ/л. До начала заместительной терапии следует определить уровень базального кортизола для исключения надпочечниковой недостаточности. При подозрении на наличие вторичного гипотиреоза целесообразно исключение вторичного гипокортицизма и гипогонадизма.

Наиболее частой причиной тиреотоксикоза является деструкция щитовидной железы. Снижение содержания ТТГ менее 0,01 мМЕ/л, сопровождающееся повышением уровня свободного  $T_4$  и клиническими проявлениями, такими как учащенное сердцебиение, слабость, снижение массы тела, могут потребовать назначения пропранолола для устранения симптомов. Целесообразен повторный контроль функции щитовидной железы через 4–6 нед. и при стойком снижении ТТГ — дополнительное обследование для выявления причины тиреотоксикоза. Иммуноопосредованная патология щитовидной железы обычно не требует прекращения терапии основного заболевания [45].

### Гипофизит

Частота развития гипофизита выше на фоне терапии ипилимумабом, что может быть обусловлено экспрессией CTLA-4 в нормальной ткани гипофиза [46]. Чаще всего поражается передняя доля гипофиза, что сопровождается нарушением функции осей «гипофиз — щитовидная железа», «гипофиз — надпочечники» [37, 47].

Острые симптомы гипофизита наиболее часто включают в себя тошноту, головную боль, слабость, а также симптомы, характерные для гипотиреоза и надпочечниковой недостаточности.

При подозрении на гипофизит необходимо оценить уровни адренокортикотропного гормона (АКТГ), утреннего кортизола, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), ТТГ, свободного  $T_4$ , тестостерона у мужчин, эстрогена у женщин [45]. Также рекомендовано проведение МРТ для дифференциальной диагностики с метастазами в головной мозг. При острых проявлениях гипофизита, сопряженных с масс-эффектом, рекомендовано прервать иммунотерапию и назначить преднизолон/метилпреднизолон из расчета 1–2 мг/кг/сут до разрешения симптомов. Обычно через 1–2 нед. терапия ингибиторами контрольных точек может быть возобновлена.

Чаще гипофизит клинически проявляется признаками дефицита ТТГ, АКТГ и гонадостимулирующих гормонов, требуется возмещение недостатка гормонов посредством заместительной терапии, лечение ингибиторами контрольных точек может быть продолжено.

### Первичное поражение надпочечников

Первичное поражение надпочечников чаще отмечается на фоне терапии анти-PD1/анти-PDL1 по сравнению с анти-CTLA-4 и сопровождается развитием таких симптомов, как слабость, снижение массы тела, гипотензия [24]. Обследование на предмет первичной надпочечниковой недостаточности должно включать в себя определение базального уровня кортизола, содержания ренина, электролитов. При выявлении отклонений следующим этапом необходимо оценить уровни АКТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ. При лабораторном контроле отмечается сниженный или низконормальный уровень утреннего кортизола в сочетании с повышенным АКТГ, также может отмечаться снижение уровня натрия и повышение

уровня калия. Для снижения риска развития надпочечникового криза терапия кортикостероидами должна начинаться до возмещения дефицита других гормонов. После стабилизации состояния и разрешения клинических проявлений терапия ингибиторами контрольных точек может быть возобновлена. Обычно лечение кортикостероидами является пожизненным, пациенты должны быть информированы о необходимости коррекции терапии в случае инфекции, травмы, хирургического вмешательства.

### ГИПЕРГЛИКЕМИЯ / САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

По данным ретроспективного исследования, включавшего в себя 2960 пациентов, получавших терапию ингибиторами контрольных точек, распространенность впервые выявленного инсулинозависимого сахарного диабета составила 0,9% [48]. Все пациенты с впервые выявленным сахарным диабетом получали терапию анти-PD1/анти-PDL1. У 76% пациентов имелся генотип HLA-DR4, что значительно выше, чем в общей популяции, для уточнения роли данного аллеля требуются дальнейшие исследования. Сахарный диабет часто манифестирует фульминантной формой, сопровождается развитием кетоацидоза [49, 50]. Клиническая картина соответствует классической при сахарном диабете 1 типа и проявляется полиурией, полидипсией, усталостью, снижением массы тела, обезвоживанием. При обследовании выявляется низкий уровень с-пептида, уровень гликированного гемоглобина не всегда значительно повышен, антитела, выявляемые у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, обнаруживаются приблизительно в половине случаев [51, 52]. Разрушение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, вызванное ингибиторами контрольных точек, носит необратимый характер и требует назначения инсулинотерапии. В качестве скрининга рекомендован регулярный контроль уровня глюкозы плазмы натощак [45]. Применение кортикостероидов не доказало своей эффективности в отношении реверсии развития сахарного диабета, однако само по себе может усложнять процесс нормализации гликемии.

### ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ И ПРОГНОЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ

Анализ семи проспективных исследований с участием пациентов, получавших терапию анти-PD1/анти-PDL1, продемонстрировал увеличение общей выживаемости среди пациентов, имевших любое иНЯ, при сравнении с пациентами, у которых подобные осложнения не развивались [53]. Однако при интерпретации результатов данного исследования следует учитывать, что пациенты с более длительной продолжительностью терапии ингибиторами контрольных точек имеют большую вероятность развития иНЯ, несмотря на то, что в основном медиана времени возникновения осложнений приходится, как правило, на первые месяцы после начала терапии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты из группы ингибиторов контрольных точек обеспечивают длительную ремиссию заболевания у пациентов с метастатическим раком, но в то же время ассоциируются с высоким риском развития иНЯ. В то время как большинство токсических эффектов традиционной химиотерапии и таргетной терапии легко выявля-

ются при клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании, иНЯ до сих пор остаются малоизученными. Четкая и своевременная диагностика иНЯ играет решающую роль при определении дальнейшей тактики в отношении продолжения или прекращения терапии препаратами из группы ингибиторов контрольных точек. Существующие на данный момент рекомендации по диагностике и лечению иНЯ преимущественно основываются на экспертном мнении и потребуют обновления по мере накопления соответствующей информации.

### Литература / References

- Peters R., Yanase Y. Strong enhancement of the Edelstein effect in f-electron systems. *Phys Rev B*. 2018;97(11):252–264. DOI: 10.1103/PhysRevB.97.115128.
- Chan K.K., Bass A.R. Autoimmune complications of immunotherapy: pathophysiology and management. *BMJ*. 2020;369:m736. DOI: 10.1136/bmj.m736.
- Sznol M., Postow M.A., Davies M.J. et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev*. 2017;58:70–76. DOI: 10.1016/j.ctr.2017.06.002.
- Byun D.J., Wolchok J.D., Rosenberg L.M., Girotra M. Cancer immunotherapy — immunecheckpointblockadeandassociatedendocrinopathies. *NatRevEndocrinol*. 2017;13(4):195–207. DOI: 10.1038/nrendo.2016.205.
- Orlov S., Salari F., Kashat L., Walfish P.G. Induction of painless thyroiditis in patients receiving programmed death 1 receptor immunotherapy for metastatic malignancies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):1738–1741. DOI: 10.1210/jc.2014-4560.
- Gay C.L., Bosch R.J., Ritz J. et al. Clinical Trial of the Anti-PD-L1 Antibody BMS-936559 in HIV-1 Infected Participants on Suppressive Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis*. 2017;215(11):1725–1733. DOI: 10.1093/infdis/jix191.
- Porichis F., Hart M.G., Massa A. et al. Immune Checkpoint Blockade Restores HIV-Specific CD4 T Cell Help for NK Cells. *J Immunol*. 2018;201(3):971–981. DOI: 10.4049/jimmunol.1701551.
- Pandolfi F., Cianci R., Lolli S. et al. Strategies to overcome obstacles to successful immunotherapy of melanoma. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008;21(3):493–500. DOI: 10.1177/039463200802100302.
- Gabrilovich D.I., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(3):162–174. DOI: 10.1038/nri2506.
- Stewart T.J., Smyth M.J. Improving cancer immunotherapy by targeting tumor-induced immune suppression. *Cancer Metastasis Rev*. 2011;30(1):125–140. DOI: 10.1007/s10555-011-9280-5.
- Linsley P.S., Brady W., Grosmaire L. et al. Binding of the B cell activation antigen B7 to CD28 costimulates T cell proliferation and interleukin 2 mRNA accumulation. *J Exp Med*. 1991;173(3):721–730. DOI: 10.1084/jem.173.3.721.
- Curran M.A., Montalvo W., Yagita H., Allison J.P. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(9):4275–4280. DOI: 10.1073/pnas.0915174107.
- Peggs K.S., Quezada S.A., Korman A.J., Allison J.P. Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol*. 2006;18(2):206–213. DOI: 10.1016/j.coi.2006.01.011.
- Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711–723. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466.
- Robert C., Thomas L., Bondarenko I. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2517–2526. DOI: 10.1056/NEJMoa1104621.
- Eggermont A.M.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J. et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer*. 2019;119:1–10. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.07.001.
- Kuklina E.M. Molecular mechanisms of T-cell anergy. *Biochemistry (Mosc)*. 2013;78(2):144–156. DOI: 10.1134/S000629791302003X.
- Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(4):295–307. DOI: 10.1038/nri1806.
- Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F. et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*. 2014;32(10):1020–1030. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.0105.
- Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443–2454. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690.
- Okazaki T., Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol*. 2007;19(7):813–824. DOI: 10.1093/intimm/dxm057.
- Boussiotis V.A. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1767–1778. DOI: 10.1056/NEJMra1514296.
- Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(2):207–212. DOI: 10.1016/j.coi.2011.12.009.
- González-Rodríguez E., Rodríguez-Abreu D., Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *Oncologist*. 2016;21(7):804–816. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0509.
- Zou W., Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(6):467–477. DOI: 10.1038/nri2326.
- Herbst R.S., Baas P., Kim D.W. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540–1550. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
- Weber J.S., Postow M., Lao C.D., Schadendorf D. Management of Adverse Events Following Treatment With Anti-Programmed Death-1 Agents. *Oncologist*. 2016;21(10):1230–1240. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0055.
- Johnson D.B., Balko J.M., Compton M.L. et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1749–1755. DOI: 10.1056/NEJMoa1609214.
- Berner F., Bomze D., Diem S. et al. Association of Checkpoint Inhibitor-Induced Toxic Effects With Shared Cancer and Tissue Antigens in Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):1043–1047. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0402.
- Donner H., Braun J., Seidl C. Codon 17 polymorphism of the cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene in Hashimoto's thyroiditis and Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(12):4130–4132. DOI: 10.1210/jcem.82.12.4406.
- Donner H., Rau H., Walfish P.G. et al. CTLA4 alanine-17 confers genetic susceptibility to Graves' disease and to type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(1):143–146. DOI: 10.1210/jcem.82.1.3699.
- Akturk H.K., Kahramangil D., Sarwal A. et al. Immune checkpoint inhibitor-induced Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2019;36(9):1075–1081. DOI: 10.1111/dme.14050.
- Hsiehchen D., Watters M.K., Lu R. et al. Variation in the Assessment of Immune-Related Adverse Event Occurrence, Grade, and Timing in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *JAMA Netw Open*. 2019;2(9):e1911519. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.11519.
- Puzanov I., Diab A., Abdallah K. et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):95. DOI: 10.1186/s40425-017-0300-z.
- Barroso-Sousa R., Barry W.T., Garrido-Castro A.C. et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):173–182. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3064.
- Weber J.S., Dummer R., de Pril V. et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer*. 2013;119(9):1675–1682. DOI: 10.1002/cncr.27969.
- Faje A.T., Sullivan R., Lawrence D. et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):4078–4085. DOI: 10.1210/jc.2014-2306.
- Ryder M., Callahan M., Postow M.A. et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(2):371–381. DOI: 10.1530/ERC-13-0499.
- Torino F., Corsello S.M., Salvatori R. Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol*. 2016;28(4):278–287. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000293.
- Min L., Hodi F.S., Giobbie-Hurder A. et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. *Clin Cancer Res*. 2015;21(4):749–755. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2353.
- Iyer P.C., Cabanillas M.E., Waguespack S.G. et al. Immune-Related Thyroiditis with Immune Checkpoint Inhibitors. *Thyroid*. 2018;28(10):1243–1251. DOI: 10.1089/thy.2018.0116.
- Yamauchi I., Sakane Y., Fukuda Y. et al. Clinical Features of Nivolumab-Induced Thyroiditis: A Case Series Study. *Thyroid*. 2017;27(7):894–901. DOI: 10.1089/thy.2016.0562.
- Postow M.A. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015:76–83. DOI: 10.14694/EdBook\_AM.2015.35.76.
- Kimbara S., Fujiwara Y., Iwama S. et al. Association of antithyroglobulin antibodies with the development of thyroid dysfunction induced by nivolumab. *Cancer Sci*. 2018;109(11):3583–3590. DOI: 10.1111/cas.13800.

45. Thompson J.A., Schneider B.J., Brahmer J. et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(3):255–289. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0013.
46. Okano Y., Satoh T., Horiguchi K. Nivolumab-induced hypophysitis in a patient with advanced malignant melanoma. *Endocr J*. 2016;63(10):905–912. DOI: 10.1507/endocrj.EJ16-0161.
47. Albarel F., Gaudy C., Castinetti F. et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(2):195–204. DOI: 10.1530/EJE-14-0845.
48. Stamatouli A.M., Quandt Z., Perdigoto A.L. et al. Collateral Damage: Insulin-Dependent Diabetes Induced With Checkpoint Inhibitors. *Diabetes*. 2018;67(8):1471–1480. DOI: 10.2337/dbi18-0002.
49. Chung K.Y., Gore I., Fong L. et al. Phase II study of the anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody, tremelimumab, in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3485–3490. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.3994.
50. De Filette J., Andreescu C.E., Cools F. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Horm Metab Res*. 2019;51(3):145–156. DOI: 10.1055/a-0843-3366.
51. Matsumura K., Nagasawa K., Oshima Y. et al. Aggravation of diabetes, and incompletely deficient insulin secretion in a case with type 1 diabetes-resistant human leukocyte antigen DRB1\*15:02 treated with nivolumab. *J Diabetes Investig*. 2018;9(2):438–441. DOI: 10.1111/jdi.12679.
52. Lowe J.R., Perry D.J., Salama A.K. et al. Genetic risk analysis of a patient with fulminant autoimmune type 1 diabetes mellitus secondary to combination ipilimumab and nivolumab immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2016;4:89. DOI: 10.1186/s40425-016-0196-z.
53. Maher V.E., Fernandes L.L., Weinstock C. et al. Analysis of the Association Between Adverse Events and Outcome in Patients Receiving a Programmed Death Protein 1 or Programmed Death Ligand 1 Antibody. *J Clin Oncol*. 2019;37(30):2730–2737. DOI: 10.1200/JCO.19.00318.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Жеребчикова Кристина Юрьевна** — ассистент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0003-0292-5907.

**Сыч Юлия Петровна** — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-7000-0095.

**Амосова Мария Вадимовна** — ассистент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0003-1848-8721.

**Секачева Марина Игоревна** — д.м.н., профессор, директор института персонализированной медицины, руководитель Центра персонализированной онкологии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0003-0015-7094.

**Фадеев Валентин Викторович** — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-2504-7468.

**Виленский Алексей Александрович** — заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1; ORCID iD 0000-0002-3094-7671.

**Контактная информация:** Жеребчикова Кристина Юрьевна, e-mail: k.y.zhrebchikova@gmail.com.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 17.07.2022.**

**Поступила после рецензирования 09.08.2022.**

**Принята в печать 01.09.2022.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Kristina Yu. Zhrebchikova** — assistant of Department of Endocrinology No.1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0292-5907.

**Yulia P. Sych** — C. Sc. (Med.), associate professor of Department of Endocrinology No.1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7000-0095.

**Maria V. Amosova** — assistant of Department of Endocrinology No.1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1848-8721.

**Marina I. Sekacheva** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Director of the Institute for Personalized Medicine, Head of the Center for Personalized Oncology (OncoTarget), I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0015-7094.

**Valentin V. Fadeev** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Endocrinology No.1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2504-7468.

**Aleksey A. Vilensky** — Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, Medical Research and Educational Centre, Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3094-7671.

**Contact information:** Kristina Yu. Zhrebchikova, e-mail: k.y.zhrebchikova@gmail.com.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 17.07.2022.**

**Revised 09.08.2022.**

**Accepted 01.09.2022.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-534-537

## Трудности и ошибки диагностики вторичного гипокортицизма у больных старческого возраста

И.В. Терещенко

МЦ «Профессорская клиника», Пермь, Россия

### РЕЗЮМЕ

Гипокортицизм является достаточно редкой патологией, особенно у людей старше 65 лет, поэтому особенности проявлений первичного и вторичного гипокортицизма у больных пожилого и старческого возраста изучены недостаточно. Представлен клинический случай вторичного гипокортицизма на фоне синдрома «пустого» турецкого седла, гидроцефалии у пациентки старческого возраста. В анамнезе обращали на себя внимание два фактора, усугубляющие гипокортицизм: адrenaлэктомия и курс химиотерапии препаратами платины, повреждающими надпочечники. Проанализированы особенности симптоматики и течения заболевания, которые зависели от остаточной секреции аденокортикотропного гормона (АКТГ), патологии мозга («пустое» турецкое седло) и компенсаторной секреции кортиколиберина. Проявления недостаточности надпочечников у больной были стертыми и атипичными. Кроме того, у больной выявлена выраженная гипосекреция анаболических стероидов, что вызвало гипотрофию мышечной ткани, способствовало развитию рецидива пролапса тазовых органов после уже проведенной ранее пластики тазового дна. Целью лечения в подобных случаях должно стать улучшение состояния гипоталамо-гипофизарной системы, повышение выработки эндогенных кортиколиберина, АКТГ, кортизола. Заместительная терапия дефицита андрогенов надпочечников у пациентов старческого возраста не разработана.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вторичный гипокортицизм, аденокортикотропный гормон, синдром «пустого» турецкого седла, глюкокортикоиды.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Терещенко И.В. Трудности и ошибки диагностики вторичного гипокортицизма у больных старческого возраста. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(9):534–537. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-534-537.

## Difficulties and diagnostic errors in old patients with secondary adrenal insufficiency

I.V. Tereshchenko

Medical Center Professorial Clinic, Perm, Russian Federation

### ABSTRACT

Adrenal insufficiency is a relatively rare condition, especially among individuals older than 65 years. Therefore, the specific manifestations of primary and secondary adrenal insufficiency are understudied in elderly patients. The article elucidates new data on the senile physiological hyperplasia of the zona fasciculata of the adrenal cortex: human aging is tightly linked to an increasing secretion of glucocorticoids. A clinical case of secondary adrenal insufficiency due to empty sella syndrome (ESS) and hydrocephalus in a senile patient is described. The patient's medical history included two key elements aggravating the adrenal insufficiency: adrenalectomy and chemotherapy with platinum derivatives which could have impact on the adrenal glands. The specific symptoms experienced by the patient and the clinical course of the disease correlated with the residual secretion of adrenocorticotropic hormone (ACTH), cerebral disorders (ESS) and the compensatory secretion of corticotropin releasing factor. The clinical presentation of adrenal insufficiency was vague and atypical. In addition, it was found that the patient had hyposecretion of anabolic androgenic steroids. In turn, it caused a muscle hypotrophy and facilitated the recurrence of pelvic organ prolapse after the earlier performed pelvic floor reconstructive surgery. In such clinical cases the treatment should be aimed at improving the state of the hypothalamic-pituitary system and increasing the production of endogenous corticotropin releasing factor, ACTH, and cortisol. Androgen replacement therapy in androgen-deficient elderly patients has not been developed.

**KEYWORDS:** secondary adrenal insufficiency, adrenocorticotropic hormone; empty sella syndrome, glucocorticoids.

**FOR CITATION:** Tereshchenko I.V. Difficulties and diagnostic errors in old patients with secondary adrenal insufficiency. Russian Medical Inquiry. 2022;6(9):534–537 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-534-537.

### ВВЕДЕНИЕ

Гипокортицизм является редкой патологией, особенно в старческом возрасте, поэтому особенности проявлений первичного и вторичного гипокортицизма у больных пожилого и старческого возраста изучены недостаточно. В литературе приводится немало описаний случаев несвоевременного распознавания гипофункции надпочечников у пациентов любого возраста, особенно у пожилых [1–3],

и трудности их лечения. Таким примером может служить наше клиническое наблюдение.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная К., 73 года, не работает с 2021 г., до выхода на пенсию — доцент кафедры акушерства-гинекологии, обратилась на консультацию к эндокринологу в МЦ «Профес-

сорская клиника» г. Перми в мае 2022 г. перед повторной пластикой тазового дна. Предъявляла жалобы на частые (почти ежедневные) головные боли без четкой локализации, постоянный шум в ушах, похудение, уменьшение мышечной силы.

В 2018 г. при плановом проведении компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости было выявлено опухолевидное образование левого надпочечника размером менее 2 см<sup>3</sup> и рекомендовано наблюдение в динамике (проводить УЗ-контроль опухоли каждые 6 мес.). В 2020 г. отмечен рост образования в надпочечнике; опухоль без четкой капсулы, неоднородной эхогенности. Кроме того, в среднем отделе левой почки обнаружена опухоль диаметром 3×3 см. Клинических симптомов гормональной активности опухоли надпочечника выявлено не было. Со слов пациентки, из лабораторных обследований проводили определение содержания альдостерона и кортизола в крови и метаболитов катехоламинов в суточной моче, полученные результаты — в пределах референсных значений. Изучение состояния гипофиза пациентке не проводили, несмотря на то, что цефалгии беспокоили ее уже много лет (с подросткового возраста). В 2015 г. отмечала приступ «дурноты», однако инсульт не был подтвержден неврологами, магнитно-резонансная томография (МРТ) не проводилась. Пациентка систематически контролировала липидный профиль, данные липидограммы всегда были в пределах референсных значений. Только в 2019 г. была проведена МРТ головного мозга: были обнаружены последствия острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу в бассейне терминальных ветвей средней мозговой артерии (СМА): в правой островковой доле найдена лакунарная киста 18×20×16 мм. Кроме того, обнаружены очаговые изменения вещества головного мозга дистрофического и дисциркуляторного генеза, умеренно выраженная сообщающаяся заместительная гидроцефалия, признаки умеренной церебральной и церебеллярной атрофии, «пустое» турецкое седло, атрофия гипофиза.

Из-за онкологической настороженности по поводу выявленных опухолей большой в предложена симультанная эндоскопическая операция, и в октябре 2020 г. эндокринологами-хирургами проведена адреналэктомия слева, у урологами удалена опухоль левой почки. Патоморфологическое заключение: ангиомиолипома почки, кортикостерома надпочечника. После операции самочувствие больной резко ухудшилось: стала быстро худеть — за 3–4 мес. масса тела снизилась на 8 кг, появились резкая слабость (из-за которой пациентка была вынуждена перестать работать), раздражительность и постоянная тревога. Патоморфологами-онкологами были пересмотрены гистологические препараты, в результате чего злокачественные процессы полностью исключены. Начавшаяся пандемия COVID-19 препятствовала углубленному обследованию пациентки врачами-специалистами, в связи с чем она самостоятельно стала проводить курсы нейротропной терапии каждые 4–6 мес., чередуя цитиколин, винпоцетин. Через 1 год после оперативного вмешательства наступило спонтанное улучшение: прекратилось похудение и изнуряющая слабость, однако возник рецидив пролапса тазовых органов.

Из анамнеза жизни известно, что с детских лет страдала хроническим ринитом. В 1987 г. была диагностирована меланома, по поводу чего больная была прооперирована с последующим проведением полного курса химиотерапии препаратами платины. Наследственность отягощена по ар-

териальной гипертензии (АГ) по линии и отца, и матери; после 55 лет тоже стала отмечать подъемы артериального давления (АД) до 160/100 мм рт. ст. при стрессах, принимала ежедневно лозартан. С 2021 г. лозартан из-за появившейся тенденции к гипотонии отменен, в настоящее время изредка применяет сублингвально каптоприл. Менопауза с 55 лет.

Объективно: рост 167 см, масса тела 41 кг, ИМТ 12,2 кг/м<sup>2</sup>. Выражена сутулость, скелетные мышцы гипотрофированы, их тонус снижен. Кожные покровы и слизистые очень бледные. Щитовидная железа визуально и пальпаторно не определяется. Пульсация сонных и височных артерий четкая и симметричная с обеих сторон. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД в динамике колеблется от 100/50 до 160/95 мм рт. ст. Носовое дыхание затруднено только в утренние часы. Органы дыхания без патологии. Живот неправильной формы: выбухает его нижняя часть за счет смещения кишечника в малый таз. Печень не увеличена, безболезненная при пальпации.

Проведены следующие исследования (июнь 2022 г.). Исследования гормонального фона (оценка функции гипофиза и надпочечников): соматотропный гормон 4,0 нг/мл (<8 нг/мл; здесь и далее в скобках указаны референсные значения показателей), тиреотропный гормон 2,22 мМЕ/мл (0,4–2,0 мМЕ/мл), пролактин 16,5 нг/мл (4,23–26,5 нг/мл), фолликулостимулирующий гормон 90,05 мМЕ/мл (в постменопаузе 26,72–133,41 мМЕ/мл), АКТГ не обнаружен. Суточная экскреция свободного кортизола — 37,6 мкг/сут, однако дать результату оценку невозможно из-за отсутствия референсных значений для пожилых (у молодых в норме максимальная экскреция достигает 176 мкг/сут). Уровень альдостерона составил 7,3 пг/мл (30–172 пг/мл), ренина — 6,7 мМЕ/л (4,4–46,9 мМЕ/л), натрия — 138 мкмоль/л (132–151 мкмоль/л), калия — 4,4 мкмоль/л (3,5–5,1 мкмоль/л), хлоридов — 101 мкмоль/л (98–107 мкмоль/л). В общем анализе крови: гемоглобин 148 г/л, эритроциты  $4,8 \times 10^{12}$  (контроль общего анализа крови проводился неоднократно), ферритин 53,6 нг/мл (15–150 нг/мл).

Повторно проведена МРТ головного мозга: картина последствий ОНМК по ишемическому типу в бассейне правой СМА. Зона глиозных изменений в островке справа размером 1×0,5 см (по сравнению с 2019 г. динамика положительная, глиозный очаг значительно уменьшился). Очаговые изменения вещества мозга дистрофического и дисциркуляторного характера. Наружная заместительная гидроцефалия (также в динамике стала менее выраженной). «Пустое» турецкое седло (гипофиз уменьшился, его высота <0,2 см). Утолщение слизистой ячеек лабиринта решетчатой кости, склеротические изменения правого сосцевидного отростка. Признаки сфеноидита: просвет основной пазухи тотально заполнен содержимым с высокой концентрацией белка. Пневматизация остальных пазух не нарушена.

На основании анализа истории заболевания, клинической симптоматики и проведенного обследования поставлен диагноз: «Гипоталамо-гипофизарная дисфункция, последствия нейроинфекции, компенсированная гидроцефалия. Первичный синдром «пустого» турецкого седла. Вторичный гипокортицизм. Гипоплазия единственного надпочечника. Адреналэктомия слева (октябрь 2020 г.). Латентный дефицит глюкокортикоидов. Гипосекреция альдостерона. Дефицит надпочечниковых анаболических сте-

роидов. АГ, III стадия, риск 4. Цереброваскулярная болезнь; последствия ишемического инсульта (2015 г.?). Хронический сфеноидит. Надпочечниковый и конституциональный дефицит массы тела. Гипотрофия скелетной мышечной ткани. Пролапс органов малого таза и кишечника. Системный остеопороз».

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение отражает сложности в постановке диагноза, связанные в том числе с недостаточным обследованием пациентки. В частности, до оперативного вмешательства не была исследована функция гипофиза перед адреналэктомией, хотя при синдроме «пустого» турецкого седла и атрофии гипофиза всегда необходимо оценивать секреторную активность гипофиза. При этом состоянии наиболее часто наблюдается изолированный дефицит соматотропина, однако встречаются случаи гипосекреции АКТГ [4]. Перед удалением левого надпочечника у больной гормональный фон не был исследован и не исключена гипосекреция АКТГ, в результате адреналэктомии возникла симптоматика, характерная для гипокортицизма. Так как при гипокортицизме компенсаторную функцию берет на себя гипоталамус, усиленно секретируя рилизинг-гормоны, спонтанное улучшение самочувствия через 1 год после удаления надпочечника у данной пациентки можно объяснить именно этим, особенно после лечения цитиколином, который стимулирует процессы регенерации всех отделов мозга, в том числе и серого бугра.

К настоящему времени опубликованы данные об особенностях строения надпочечников и их гормональной функции в старческом возрасте. Размеры надпочечников со временем увеличиваются — чем старше возраст, тем их объем больше (норма для молодых 5×3×1 см означает в старческом возрасте их гипоплазию); увеличение объема происходит за счет пучковой зоны, клубочковая зона уменьшается, но незначительно, сетчатая зона фактически исчезает полностью, мозговой слой сохраняется, как в зрелом возрасте [5]. Размеры надпочечника у пациентки были оценены эхографически: в заключении указано: «Выраженная гипоплазия единственного надпочечника», но его размеры не представлены. Дважды проверен уровень андростендиона в крови, и оба раза он оказался настолько низким, что его не позволял определить используемый метод исследования. Андростендион является предшественником всех андрогенов, от которых зависит развитие мышечной ткани, мышечный тонус и сила, т. е. из-за отсутствия надпочечниковых андрогенов повторная пластика тазового дна, скорее всего, будет неудачной, необходимо временно воздержаться от операции.

Кроме того, проведенная больной химиотерапия препаратами платины, несомненно, отрицательно повлияла на надпочечники, так как доказано, что соли тяжелых металлов депонируются всеми эндокринными железами, провоцируя их гипофункцию, и надпочечники не являются исключением [6]. Также перенесенная адреналэктомия и наличие единственного, причем атрофического, надпочечника предрасполагали к недостаточной выработке глюкокортикоидов, минералокортикоидов и надпочечниковых андрогенов. Секреция альдостерона регулируется парагипофизарно. Поэтому дефицит альдостерона и электролитный дисбаланс при гипофизарном гипокортицизме обычно

не возникают, а у наблюдаемой пациентки уровень альдостерона значительно снижен, очевидно, из-за неполноценности оставшегося единственного надпочечника.

Было необходимо исключить у больной анемию, поскольку у нее определялась выраженная бледность кожных покровов и слизистых, однако анемия не подтвердилась (дефицита железа нет). Известно, при гипокортицизме возникает так называемая «алебастровая» бледность из-за дефицита меланоцитостимулирующего гормона (МСГ). Дефицит МСГ также способствует похудению. В анализах крови, проведенных вскоре после удаления надпочечника, была стойкая эозинофилия (10–12% в каждом анализе), которая не была связана с аллергией. В 2022 г. эозинофилия исчезла спонтанно, т. е. у данной пациентки эозинофилия была вызвана гипокортицизмом.

Можно полагать, что инсульт спровоцировала АГ. Несмотря на то, что пациентка принимала лозартан, АД она не контролировала. Колебания АД у данной пациентки можно объяснить наличием сосуществования АГ и гипокортицизма, для которого характерна артериальная гипотония.

Очевидно, этиологическим фактором гидроцефалии послужила хроническая ЛОР-инфекция (сфеноидит, умеренное утолщение слизистой ячеек лабиринта решетчатой кости, склеротические изменения правого сосцевидного отростка), для проникновения которой в центральную нервную систему фактически не существует гематоэнцефалического барьера. Из-за ликворной гипертензии были стойкими цефалгии и шум в ушах (с подросткового возраста!) при сохранных когнитивных функциях. Установить, когда наступила атрофия гипофиза, не представляется возможным, однако гидроцефалия сыграла решающую роль в образовании «пустого» турецкого седла: супраселлярная цистерна пролабирует в полость турецкого седла.

Лечение вторичного гипокортицизма на фоне синдрома «пустого» турецкого седла является трудной задачей. С одной стороны, проявления вторичного гипокортицизма чаще всего бывают стертыми и транзиторными из-за компенсаторной функции гипоталамуса; при гормональном контроле показатели нередко оказываются в норме, даже при проведении нагрузочных проб [7–9]. С другой стороны, всегда у таких больных имеется угроза внезапного развития надпочечникового криза с летальным исходом. Создано много лекарственных препаратов глюкокортикоидов (инъекционных, таблетированных), а в настоящее время их выпускают с модифицированным высвобождением [6]. Однако постоянно проводимая заместительная терапия глюкокортикоидами неизбежно вызывает осложнения: наиболее часто это остеопороз (особенно у возрастных пациентов) и стероидный сахарный диабет [7–10]. Глюкокортикоиды с модифицированным высвобождением не подходят больным старческого возраста, так как у них всегда нарушены циркадные гормональные ритмы, т. е. им в случае необходимости предпочтительно назначать глюкокортикоиды короткого действия.

Целью лечения пациентки К. должно стать улучшение состояния гипоталамо-гипофизарной системы, повышение выработки эндогенного кортиколиберина, АКТГ и кортизола. Заместительная терапия глюкокортикоидами опасна развитием неизбежных осложнений в старческом возрасте, поэтому проводить заместительную терапию глюкокортикоидами в данном случае рискованно, в том числе из-за истощения, атрофии мышц, остеопоро-

за. Пациентке был назначен курс нейротропной терапии: церебролизин 5 мл внутримышечно утром ежедневно, 30 дней (вызовет регенерацию нервной ткани), одновременно внутримышечно вводить мексидол по 2 мл тоже 30 дней (устранит гипоксию нервной ткани). В настоящее время необходимо временно воздержаться от повторной пластики газового дна из-за возможной неэффективности. Необходима консультация ЛОР-врача для решения вопроса лечения сфеноидита и связанных с ним цефалгий.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вторичный гипокортицизм на фоне синдрома «пустого» турецкого седла у больных старческого возраста — трудный диагноз, так как клинические проявления недостаточности надпочечников бывают стертыми и атипичными [1–4], как это было у наблюдаемой больной. Симптоматика заболевания зависит от остаточной секреции АКТГ, особенностей патологии мозга и компенсаторной секреции кортиколиберина. Полиморбидность, неизбежно возникающая с годами, тоже маскирует симптоматику надпочечниковой недостаточности и, кроме того, препятствует развитию возрастной перестройки надпочечников, т. е. их физиологической гиперплазии и повышению секреции эндогенных глюкокортикоидов. Нейротропная терапия является ведущей в лечении таких больных: улучшается выработка эндогенных кортиколиберина, АКТГ, т. е. гормонов надпочечника. Необходим персонализированный подход с оценкой, в первую очередь, симптоматики болезни [1–5, 10, 11].

## Литература / References

1. Joersjö P., Block L. A Challenging Diagnosis that eventually Results in a Life-threatening Condition: Addison's Disease and Adrenal Crisis. *BMJ Case Rep.* 2019;12(12):e231858. DOI: 10.1136/bcr-2019-231858.
2. Dineen R., Thompson C.J., Sherlock M. Adrenal Crisis: Prevention and Management in Adult Patients. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2019;10:2042018819848218. DOI: 10.1177/2042018819848218.
3. Younes N., Bourdeau I., Lacroix A. Latent Adrenal Insufficiency: From Concept to Diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:720769. DOI: 10.3389/fendo.2021.720769.
4. Chen H.C., Sung C.C. A Young Man with Secondary Adrenal Insufficiency due to Empty Sella Syndrome. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):81. DOI: 10.1186/s12882-022-02699-6.
5. Papierska L. Adrenopause — does it really exist? *Prz Menopauzalny.* 2017;16(2):57–60. DOI: 10.5114/pm.2017.68593.
6. Rana S.V.S. Perspectives in Endocrine Toxicity of Heavy Metals — a Review. *Biol Trace Elem Res.* 2014;160(1):1–14. DOI: 10.1007/s12011-014-0023-7.

7. Graziadio C., Hasenmajer V., Venneri M.A. et al. Glycometabolic Alterations in Secondary Adrenal Insufficiency: Does Replacement Therapy Play a Role? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:434. DOI: 10.3389/fendo.2018.00434.
8. Ceccat F., Scaroni C. Central Adrenal Insufficiency: open Issues regarding Diagnosis and Glucocorticoid Treatment. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57(8):1125–1135. DOI: 10.1515/cclm-2018-0824.
9. Gruber L.M., Bancos I. Secondary adrenal insufficiency: recent updates and new directions for diagnosis and management. *Endocr Pract.* 2022;28(1):110–117. DOI: 10.1016/j.eprac.2021.09.011.
10. Paragliola R.M., Corsello S.M. Secondary adrenal insufficiency: from the physiopathology to the possible role of modified-release hydrocortisone treatment. *Minerva Endocrinol.* 2018;43(2):183–197. DOI: 10.23736/S0391-1977.17.02701-8.
11. Hamazaki K., Nishigaki T., Kuramoto N. et al. Secondary adrenal insufficiency after COVID-19 diagnosed by insulin tolerance test and corticotropin-releasing hormone test. *Cureus.* 2022;14(3):e23021. DOI: 10.7759/cureus.23021.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Терещенко Ирина Владимировна** — д.м.н., профессор, врач-эндокринолог МЦ «Профессорская клиника»; 614000, Россия, г. Пермь, ул. Дружбы, д. 15а; ORCID iD 0000-0002-0390-3649.

**Контактная информация:** Терещенко Ирина Владимировна, e-mail: i\_v\_t@bk.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

Статья поступила 10.08.2022.

Поступила после рецензирования 02.09.2022.

Принята в печать 27.09.2022.

## ABOUT THE AUTHOR:

**Irina V. Tereshchenko** — Dr. Sc. (Med.), Professor, endocrinologist, Medical Center Professorial Clinic; 15a, Druzhby av., Perm, 614000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0390-3649.

**Contact information:** Irina V. Tereshchenko, e-mail: i\_v\_t@bk.ru

**Financial Disclosure:** the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 10.08.2022.**

**Revised 02.09.2022.**

**Accepted 27.09.2022.**

## Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

**Ж**урнал «РМЖ. Медицинское обозрение» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекгией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

### Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

**Резюме** должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

**Текстовая часть статьи** должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научно-жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц (до 24 000 знаков).

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблиц и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru)



## АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 2022

10-11 декабря

Уважаемые коллеги!



Приглашаем Вас принять участие в работе XII Межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний», которая организована в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий в практическое здравоохранение Москвы и московского региона» и оказать спонсорскую поддержку.

**Мероприятие проводится при поддержке:**

**Медицинской секции МООИ «Московская диабетическая ассоциация»**

**Московской ассоциации эндокринологов**

**ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России**

**АНО «МИР XXI ВЕК»**

В программе конференции доклады ведущих эндокринологов; симпозиумы, семинары, дискуссии по наиболее актуальным вопросам лечения, диагностики и профилактики сахарного диабета и его осложнений, заболеваний щитовидной железы, надпочечников, гипоталамо-гипофизарной системы; обсуждение перспектив развития городской эндокринологической службы.

Традиционно в работе Межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний» участвует более 1500 специалистов из разных регионов России и стран ближнего зарубежья.

Программа конференции подана для включения в план научно-образовательных и научно-практических мероприятий Департамента здравоохранения города Москвы в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий в практическое здравоохранение».

В рамках конференции организовываются тематические оборудованные площадки (информационные, учебные, дискуссионные).

**Организована видеотрансляция с возможностью подключения слушателей и обратной связью в режиме реального времени на специализированной онлайн платформе на сайте [imfd.ru](http://imfd.ru)**

**Адрес проведения:** Москва, здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36

**Время работы:** 10 декабря 2022 г. с 09:00 до 18:00

11 декабря 2022 г. с 09:00 до 18:00

**Вход на конференцию по приглашительным билетам.**

**Ждём Вас и желаем успешной работы!**

Организационно-технические вопросы, дополнительная информация, приглашительные билеты:  
Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог» 127030, Москва, ул. Суцневская, д. 25, стр. 1  
Тел.: 8(495) 797-62-92, 8(499) 750-07-27, 8(499) 750-07-47 Сайт: [www.imfd.ru](http://www.imfd.ru)



сайт  
для практикующих  
врачей

всегда на связи



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



Реклама

Полные тексты статей  
и рекомендации для практикующих врачей.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы  
в разделе «Избранное» после регистрации  
в личном кабинете!