

# CONSILIUM MEDICUM

Том 27, №4, 2025

VOL. 27, No. 4, 2025

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGY

Гипотиреоз:  
от диагностики к успеху терапии



Современные возможности диагностики  
первичного гиперпаратиреоза



Гипопитуитаризм: особенности дебюта  
и дифференциальной диагностики



Роль провоспалительных цитокинов  
в комплексном лечении больных  
с синдромом диабетической стопы,  
осложненным остеомиелитом



Клинический случай  
поздней диагностики хронического  
варианта тирозинемии 1-го типа



Моноцит-хемоаттрактантный белок-1  
у пациентов с различными типами  
сахарного диабета: клиническая  
и практическая значимость

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов Высшей аттестационной комиссии (ВАК), международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), CrossRef, WorldCat, Ядро РИНЦ, RSCI на платформе Web of Science. Журнал индексируется в РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на elibrary.ru.

## Главный редактор журнала:

**Фомин Виктор Викторович**,  
чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,  
Первый Московский  
государственный медицинский  
университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет),  
Москва, Россия

## Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2025, том 27, №4

**Белая Жанна Евгеньевна**,  
д.м.н., профессор, Национальный  
медицинский исследовательский центр  
эндокринологии, Москва, Россия

**Бирюкова Елена Валерьевна**,  
д.м.н., профессор, Российский университет  
медицины, Московский клинический  
научно-практический центр им. А.С. Логинова,  
Москва, Россия

**Мельниченко Галина Афанасьевна**,  
академик РАН, д.м.н., профессор,  
Национальный медицинский  
исследовательский центр эндокринологии,  
Москва, Россия

**Пигарова Екатерина Александровна**,  
д.м.н., Национальный медицинский  
исследовательский центр эндокринологии,  
Москва, Россия

**Трошина Екатерина Анатольевна**,  
чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,  
Национальный медицинский  
исследовательский центр эндокринологии,  
Москва, Россия

**Фадеев Валентин Викторович**,  
чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,  
Первый Московский государственный  
медицинский университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Шестакова Марина Владимировна**,  
академик РАН, д.м.н., профессор,  
Национальный медицинский  
исследовательский центр эндокринологии,  
Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере  
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 22 200 экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть  
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским  
договором: [consilium.orscience.ru](http://consilium.orscience.ru)

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может  
не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет  
ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение  
данного производственно-практического издания допускаются  
без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов,  
опубликованных в журнале, допускается только с письменного  
разрешения редакции.

Все права защищены. 2025 г.

## ИЗДАТЕЛЬ:

**ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»**

Адрес: 125252, Россия, Москва,  
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Сайт: [omnidocctor.ru](http://omnidocctor.ru)

## Коммерческий отдел

E-mail: [sales@omnidocctor.ru](mailto:sales@omnidocctor.ru)

Алина Антонова  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)  
[a.antonova@omnidocctor.ru](mailto:a.antonova@omnidocctor.ru)

Юлия Агафонова  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 325)  
[j.agafonova@omnidocctor.ru](mailto:j.agafonova@omnidocctor.ru)

## Работа с подписчиками:

[subscribe@omnidocctor.ru](mailto:subscribe@omnidocctor.ru)

## РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,  
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: [editor@omnidocctor.ru](mailto:editor@omnidocctor.ru)

## Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

## Научный редактор:

Мария Зубова

## Литературный редактор-корректор:

Екатерина Голованова

## Дизайн и верстка:

Мария Васильева

## Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



# CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)  
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 27, NO. 4, 2025

[consilium.orscience.ru](http://consilium.orscience.ru)

Peer-reviewed scientific and practical periodical for healthcare professionals.

The journal was founded in 1999.

The journal publishes national and foreign guidelines, original studies, reviews, lectures, proceedings of conferences, congresses, forums, and clinical cases on the most relevant research and practical topics of modern healthcare.

The journal is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list, Ulrich's International Periodicals Directory international reference system, CyberLeninka electronic library, Directory of Open Access Journals (DOAJ) platform, CrossRef, WorldCat, the core RSCI, and RSCI on the Web of Science platform. The journal is indexed in the RSCI (Russian Science Citation Index) at elibrary.ru.

## Editor-in-Chief:

**Victor V. Fomin,**

M.D., Ph.D., Professor,  
Corresponding Member  
of the Russian Academy of Sciences,  
Sechenov First Moscow State Medical  
University (Sechenov University),  
Moscow, Russia

## Editorial Board, Consilium Medicum, 2025, Volume 27, No. 4

**Zhanna E. Belaya,**

M.D., Ph.D., Professor, Endocrinology Research  
Centre, Moscow, Russia

**Elena V. Biryukova,**

M.D., Ph.D., Professor, Russian University  
of Medicine, Loginov Moscow Clinical Scientific  
and Practical Center, Moscow, Russia

**Galina A. Melnichenko,**

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the  
Russian Academy of Sciences, Endocrinology  
Research Centre, Moscow, Russia

**Ekaterina A. Pigarova,**

M.D., Ph.D., Endocrinology Research Centre,  
Moscow, Russia

**Ekaterina A. Troshina**

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member  
of the Russian Academy of Sciences, National  
Medical Research Center for Endocrinology,  
Moscow, Russia

**Valentin V. Fadeev,**

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member  
of the Russian Academy of Sciences, Sechenov  
First Moscow State Medical University  
(Sechenov University), Moscow, Russia

**Marina V. Shestakova,**

M.D., Ph.D., Professor, Academician  
of the Russian Academy of Sciences, National  
Medical Research Center for Endocrinology,  
Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision  
of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 22 200 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines  
and the publishing agreement before submitting an article:

[consilium.orscience.ru](http://consilium.orscience.ru)

The articles present authors' point of view that may not coincide  
with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes  
no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication  
and distribution of this practical edition are allowed without content  
rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited  
without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2025.

## PUBLISHER:

### CONSILIUM MEDICUM

**Address:** 13k1 Alabiana st.,  
Moscow, Russia

**Website:** [omnidocor.ru](http://omnidocor.ru)

## Sales Department

**E-mail:** [sales@omnidocor.ru](mailto:sales@omnidocor.ru)

Alina Antonova

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)

[a.antonova@omnidocor.ru](mailto:a.antonova@omnidocor.ru)

Yuliya Agafonova

+7 (495) 098-03-59 (ext. 325)

[j.agafonova@omnidocor.ru](mailto:j.agafonova@omnidocor.ru)

## Subscription:

[subscribe@omnidocor.ru](mailto:subscribe@omnidocor.ru)

## EDITORIAL OFFICE

**Address:** 13k1 Alabiana st.,  
Moscow, Russia

**Phone:** +7 (495) 098-03-59

**E-mail:** [editor@omnidocor.ru](mailto:editor@omnidocor.ru)

## Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

## Science Editor:

Maria Zubova

## Literary Editor-Proofreader:

Ekaterina Golovanova

## Design and Layout:

Maria Vasilieva

## Printing House:

Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



CONSILIUM  
MEDICUM

OmniDoctor.ru

**АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ**

Аполихина И.А., профессор (Москва)  
Кузнецова И.В., профессор (Москва)  
Макацария А.Д., академик РАН, профессор (Москва)  
Подзолкова Н.М., профессор (Москва)  
Прилепская В.Н., профессор (Москва)  
Серов В.Н., академик РАН, профессор (Москва)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ**

Борзова Е.Ю., профессор (Москва)  
Ильина Н.И., профессор (Москва)  
Феденко Е.С., профессор (Москва)  
Фомина Д.С., доцент (Москва)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ**

Бабанов С.А., профессор (Самара)  
Верткин А.Л., профессор (Москва)  
Драпкина О.М., академик РАН, профессор (Москва)  
Козловская Н.Л., профессор (Москва)  
Леонова М.В., профессор (Москва)  
Морозова Т.Е., профессор (Москва)  
Сыркин А.Л., профессор (Москва)  
Сычёв Д.А., академик РАН, профессор (Москва)  
Трухан Д.И., профессор (Омск)  
Ших Е.В., профессор (Москва)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ**

Андреев Д.Н., доцент (Москва)  
Бордин Д.С., профессор (Москва)  
Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор (Москва)  
Ливзан М.А., чл.-кор. РАН, профессор (Омск)  
Маев И.В., академик РАН, профессор (Москва)  
Минушкин О.Н., профессор (Москва)  
Надинская М.Ю., доцент, (Москва)  
Парфенов А.И., профессор (Москва)  
Пиманов С.И., профессор (Витебск, Республика Беларусь)  
Погожева А.В. профессор (Москва)

**ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ**

Лазебник Л.Б., профессор (Москва)  
Ткачева О.Н., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)

**ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ**

Адаскевич В.П., профессор (Витебск, Республика Беларусь)  
Гаджигороева А.Г. (Москва)  
Жучков М.В. (Рязань)  
Корсунская И.М., профессор (Москва)  
Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Тамразова О.Б., профессор (Москва)  
Халдин А.А., профессор (Москва)

**ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ**

Белобородов В.Б., профессор (Москва)  
Сидоренко С.В., чл.-кор. РАН, профессор (Санкт-Петербург)  
Яковлев С.В., профессор (Москва)

**КАРДИОЛОГИЯ**

Андреев Д.А., профессор (Москва)  
Аронов Д.М., профессор (Москва)  
Барбараш О.Л., академик РАН, профессор (Кемерово)

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор (Москва)  
Бойцов С.А., академик РАН, профессор (Москва)  
Жиров И.В., профессор (Москва)  
Никифоров В.С., профессор (Санкт-Петербург)  
Остроумова О.Д., профессор (Москва)  
Терещенко С.Н., профессор (Москва)  
Шляхто Е.В., академик РАН, профессор (Санкт-Петербург)

**ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА**

Синицын В.Е., профессор (Москва)  
Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, профессор (Санкт-Петербург)  
Тюрин И.Е., профессор (Москва)

**НЕВРОЛОГИЯ**

Бойко А.Н., профессор (Москва)  
Воробьева О.В., профессор (Москва)  
Гринь А.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Гусев Е.И., академик РАН, профессор (Москва)  
Дамулин И.В., профессор (Москва)  
Камчатнов П.Р., профессор (Москва)  
Крылов В.В., академик РАН, профессор (Москва)  
Левин О.С., профессор (Москва)  
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Федин А.И., профессор (Москва)  
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор (Москва)

**НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ**

Блохин Б.М., профессор (Москва)  
Руднов В.А., профессор (Екатеринбург)  
Шифман Е.М., профессор (Москва)

**НЕФРОЛОГИЯ**

Котенко О.Н., доцент (Москва)  
Лысенко Л.В., профессор (Москва)  
Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Чеботарева Н.В., профессор (Москва)

**ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ**

Артамонова Е.В., профессор (Москва)  
Каприн А.Д., академик РАН, профессор (Москва)  
Колядина И.В., профессор (Москва)  
Огнерубов Н.А., профессор (Тамбов)  
Поддубная И.В., академик РАН, профессор (Москва)  
Секачева М.И., профессор (Москва)  
Семиглазова Т.Ю., профессор (Санкт-Петербург)

**ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ**

Карпищенко С.А., профессор (Санкт-Петербург)  
Косяков С.Я., профессор (Москва)  
Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Лопатин А.С., профессор (Москва)  
Морозова С.В., профессор (Москва)  
Овчинников А.Ю., профессор (Москва)  
Рязанцев С.В., профессор (Санкт-Петербург)  
Свиштушкин В.М., профессор (Москва)

**ПЕДИАТРИЯ**

Геппе Н.А., профессор (Москва)  
Горелов А.В., академик РАН, профессор (Москва)  
Гусева Н.Б., профессор (Москва)  
Жолобова Е.С., профессор (Москва)  
Морозов Д.А., профессор (Москва)  
Османов И.М., профессор (Москва)  
Яцык С.П., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)

**ПУЛЬМОНОЛОГИЯ**

Авдеев С.Н., академик РАН, профессор (Москва)  
Белевский А.С., профессор (Москва)  
Визель А.А., профессор (Казань)  
Зайцев А.А., профессор (Москва)  
Илькович М.М., профессор (Санкт-Петербург)  
Курбачева О.М., профессор (Москва)  
Синопальников А.И., профессор (Москва)  
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор (Москва)

**РЕВМАТОЛОГИЯ**

Алексеева Л.И., профессор (Москва)  
Загребнева А.И., доцент (Москва)  
Насонов Е.Л., академик РАН, профессор (Москва)  
Шостак Н.А., профессор (Москва)

**РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ**

Ерошкин И.А., профессор (Москва)  
Коков Л.С., академик РАН, профессор (Москва)  
Семитко С.П., профессор (Москва)

**УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ**

Аль-Шукри А.С., профессор (Москва)  
Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Забириков К.И., профессор (Москва)  
Коган М.И., профессор (Ростов-на-Дону)  
Кривобородов Г.Г., профессор (Москва)  
Лоран О.Б., академик РАН, профессор (Москва)

**ФТИЗИАТРИЯ**

Мишин В.Ю., профессор (Москва)  
Степанян И.Э., профессор (Москва)  
Шмелев Е.И., профессор (Москва)

**ХИРУРГИЯ**

Богачев В.Ю., профессор (Москва)  
Дибиров М.Д., профессор (Москва)  
Золотухин И.А., профессор (Москва)  
Стойко Ю.М., профессор (Москва)

**ЭНДОКРИНОЛОГИЯ**

Аметов А.С., профессор (Москва)  
Дедов И.И., академик РАН, профессор (Москва)  
Демидова И.Ю., профессор (Москва)  
Демидова Т.Ю., профессор (Москва)  
Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор (Москва)  
Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)  
Шестакова М.В., академик РАН, профессор (Москва)

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

Elena Y. Borzova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Daria S. Fomina, MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)  
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)  
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Dmitrii N. Andreev, MD, PhD (Moscow, Russia)  
Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)  
Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Maria Yu. Nadinskaia, MD, PhD (Moscow, Russia)  
Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD  
(Vitebsk, Republic of Belarus)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOVENEROLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD  
(Vitebsk, Republic of Belarus)  
Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)  
Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)  
Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Alekssei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD  
(Moscow, Russia)  
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD  
(Saint Petersburg, Russia)  
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

Denis A. Andreev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)  
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Igor V. Zhirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Sergey N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD  
(Saint Petersburg, Russia)

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD  
(Saint Petersburg, Russia)  
Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)  
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEPHROLOGY

Oleg N. Kotenko, MD, PhD (Moscow, Russia)  
Lidia V. Lysenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Sergey V. Moiseev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Natalia V. Chebotareva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD  
(Moscow, Russia)  
Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Nikolai A. Ognerubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)  
Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Marina I. Sekacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD  
(Saint Petersburg, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD  
(Saint Petersburg, Russia)  
Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Sergey V. Ryazantsev, prof., MD, PhD  
(Saint Petersburg, Russia)  
Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PEDIATRICS

Ismail M. Osmanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Aleksandr V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Natalia B. Guseva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Elena S. Zholobova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Dmitrii A. Morozov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Sergei P. Yatsyk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Aleksandr A. Vizel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)  
Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD  
(Saint Petersburg, Russia)  
Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Alena I. Zagrebneva, MD, PhD (Moscow, Russia)  
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOVASCULAR SURGERY

Ivan A. Eroshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Sergey P. Semitko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY AND ANDROLOGY

Adel S. Al-Shukri, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Mikhail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)  
Grigorii G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD  
(Moscow, Russia)

# Содержание

|                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----|
| <b>Гипотиреоз: от диагностики к успеху терапии</b><br>Е.В. Бирюкова, А.Д. Абрамова                                                                                                                                                                                                    | ОБЗОР               | 210 |
| <b>Клинический случай поздней диагностики хронического варианта тирозинемии 1-го типа</b><br>Н.В. Чеботарева, Э.Д. Стафеева, О.А. Ли, А.М. Кучиева, С.И. Полякова, Д.Т. Абдурахманов, С.В. Моисеев                                                                                    | КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ  | 218 |
| <b>Современные возможности диагностики первичного гиперпаратиреоза</b><br>М.Е. Борискова, П.А. Панкова, Л.А. Хамид, М.А. Быков, Д.В. Зуйкевич, К.В. Валиахмедова, З.М. Улимбашева, К.А. Погосян, Т.Л. Каронова, Д.В. Рыжкова                                                          | ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ | 223 |
| <b>Гипопитуитаризм: особенности дебюта и дифференциальной диагностики (клинический случай)</b><br>В.С. Леднева, И.А. Бавыкина, А.С. Иванникова, К.О. Овсянникова, М.Б. Ремезов                                                                                                        | КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ  | 229 |
| <b>Роль провоспалительных цитокинов в комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы, осложненным остеомиелитом</b><br>Ю.Г. Луценко, И.С. Карабак, И.Б. Андриенко, К.С. Карабак                                                                                          | ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ | 233 |
| <b>Моноцит-хемоаттрактантный белок-1 у пациентов с различными типами сахарного диабета: клиническая и практическая значимость</b><br>И.И. Голодников, М.Д. Самсонова, И.В. Кононенко, Т.В. Никонова, Е.С. Подшивалова, Е.К. Маркелова, Е.В. Бондаренко, М.Ю. Логинова, М.В. Шестакова | ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ | 239 |
| <b>Роль биоимпедансного статуса в диагностике пресаркопии у пациентов пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2-го типа</b><br>Р.Н. Обьедков, Е.И. Дедов, И.Г. Пшеникова                                                                                                  | ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ | 246 |
| <b>Аллопуринол в комплексной терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности</b><br>Л.Х. Сариева, М.Д. Муksiнова, С.Н. Насонова, И.В. Жиров, С.Н. Терещенко                                                                                                                    | ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ | 252 |
| <b>Персистирующее течение болезни Иценко-Кушинга с отсутствием ремиссии после двухкратного хирургического лечения: клинический случай</b><br>Е.В. Осипова, П.А. Смирнова, В.Д. Солдатова, А.С. Дзюба, М.Г. Павлова                                                                    | КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ  | 258 |

# Contents

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                  |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----|
| <b>Hypothyroidism: From diagnosis to therapy success</b><br>Elena V. Biryukova, Arina D. Abramova                                                                                                                                                                                                                                                   | REVIEW           | 210 |
| <b>A clinical case of late diagnosis of a chronic type I tyrosinemia</b><br>Natalia V. Chebotareva, Elvira D. Stafeeva, Olga A. Li, Agunda M. Kuchieva, Svetlana I. Polyakova, Dzhamal T. Abdurakhmanov, Sergey V. Moiseev                                                                                                                          | CASE REPORT      | 218 |
| <b>Modern possibilities of the diagnosing of primary hyperparathyroidism</b><br>Marina E. Boriskova, Polina A. Pankova, Lina A. Khamid, Mikhail A. Bykov, Daria V. Zuykevich, Kristina V. Valiakhmedova, Zalina M. Ulimbasheva, Karina A. Pogolian, Tatiana L. Karonova, Daria V. Ryzhkova                                                          | ORIGINAL ARTICLE | 223 |
| <b>Hypopituitarism: features of the debut and differential diagnosis (clinical case)</b><br>Vera S. Ledneva, Irina A. Bavykina, Anna S. Ivannikova, Kristina O. Ovsyannikova, Mikhail B. Remezov                                                                                                                                                    | CASE REPORT      | 229 |
| <b>The role of proinflammatory cytokines in the comprehensive treatment of patients with diabetic foot syndrome complicated by osteomyelitis</b><br>Yuriy G. Lutsenko, Igor S. Karabak, Igor B. Andrienko, Kirill S. Karabak                                                                                                                        | ORIGINAL ARTICLE | 233 |
| <b>Monocyte chemoattractant protein-1 in patients with different types of diabetes mellitus: clinical and practical significance</b><br>Ivan I. Golodnikov, Margarita D. Samsonova, Irina V. Kononenko, Tatiana V. Nikonova, Elizaveta S. Podshivalova, Ekaterina K. Markelova, Ekaterina V. Bondarenko, Marina Yu. Loguinova, Marina V. Shestakova | ORIGINAL ARTICLE | 239 |
| <b>The role of bioimpedance status in the diagnosis of presarcopenia in elderly and elderly patients with type 2 diabetes mellitus</b><br>Ruslan N. Obedkov, Evgeny I. Dedov, Irina G. Pshennikova                                                                                                                                                  | ORIGINAL ARTICLE | 246 |
| <b>Allopurinol in the complex therapy of acute decompensation of heart failure</b><br>Laura H. Sarieva, Marina D. Muksinova, Svetlana N. Nasonova, Igor V. Zhiron, Sergey N. Tereshchenko                                                                                                                                                           | ORIGINAL ARTICLE | 252 |
| <b>Persistent Itsenko-Cushing's disease with no remission after two surgical treatments: A clinical case</b><br>Elizaveta V. Osipova, Polina A. Smirnova, Valeriya D. Soldatova, Anna S. Dzyuba, Maria G. Pavlova                                                                                                                                   | CASE REPORT      | 258 |

# Гипотиреоз: от диагностики к успеху терапии

Е.В. Бирюкова✉, А.Д. Абрамова

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Гипотиреоз является одним из частых нарушений функции щитовидной железы (ЩЖ). В статье отражаются вопросы эпидемиологии, классификации гипотиреоза. Причины возникновения гипотиреоза могут быть различными. Дефицит гормонов ЩЖ приводит к нарушению работы множества органов и систем, что проявляется многочисленными симптомами, которые могут быть неспецифическими и имитировать другие заболевания. Недиагностированный гипотиреоз является фактором риска прогрессирования уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний. Частота встречаемости этой патологии ЩЖ определяется полом и возрастом больных. Рассматриваются основные причины первичного и вторичного гипотиреозов. Самая частая причина первичного гипотиреоза – аутоиммунный тиреоидит, который может развиваться как отдельно, так и одновременно с другими аутоиммунными заболеваниями, в рамках полигланулярного синдрома. К причинам развития гипотиреоза относят хирургическое лечение патологии ЩЖ и ее абляцию. При деструктивных тиреоидитах (послеродовом и иных) может развиваться транзиторный гипотиреоз. Обсуждаются вопросы тиреоидной недостаточности, развившейся в виде неблагоприятной побочной реакции при использовании ряда лекарственных средств. Описывается клиническая симптоматика гипотиреоза. Тяжесть клинических проявлений определяется выраженностью дефицита тиреоидных гормонов. Первичный гипотиреоз по степени тяжести классифицируется на субклинический и манифестный. Существенных клинических отличий между выраженными формами первичного и вторичного гипотиреозов нет. Вторичный гипотиреоз может сочетаться с другими проявлениями гипоталамо-гипофизарных нарушений. Обсуждаются сложности диагностики гипотиреоза, который может протекать под «маской» другого заболевания. Окончательный диагноз уточняется рядом лабораторных и инструментальных исследований. Для субклинического гипотиреоза характерно повышение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальном уровне свободного тироксина (свТ4), для манифестного гипотиреоза – повышение концентрации ТТГ и снижение концентрации свТ4. При вторичном гипотиреозе отмечается снижение концентрации ТТГ и свТ4. Для лечения гипотиреоза любой этиологии используется заместительная терапия левотироксином натрия (L-T4).

**Ключевые слова:** гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, тиреотропный гормон, тиреоидные гормоны, медикаментозно-индуцированный гипотиреоз, заместительная терапия, левотироксин натрия

**Для цитирования:** Бирюкова Е.В., Абрамова А.Д. Гипотиреоз: от диагностики к успеху терапии. Consilium Medicum. 2025;27(4):210–217. DOI: 10.26442/20751753.2025.4.203294

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## REVIEW

# Hypothyroidism: From diagnosis to therapy success. A review

Elena V. Biryukova✉, Arina D. Abramova

Russian University of Medicine, Moscow, Russia

## Abstract

Hypothyroidism is one of the most common thyroid gland disorders. The article addresses the epidemiology and classification of hypothyroidism. Hypothyroidism can have different etiologies. Deficiency of thyroid hormones leads to dysfunction of many organs and systems, manifested by numerous symptoms that can be nonspecific and mimic other diseases. Undiagnosed hypothyroidism is a risk factor for the progression of pre-existing cardiovascular diseases. The prevalence of hypothyroidism is related to the sex and age of patients. The article discusses the main causes of primary and secondary hypothyroidism. The most common cause of primary hypothyroidism is autoimmune thyroiditis, which can develop both independently or associated with other autoimmune conditions as part of the polyglandular syndrome. The causes of hypothyroidism include thyroid surgery and ablation. Transient hypothyroidism may develop in patients with destructive thyroiditis (postpartum, etc.). Thyroid insufficiency as an adverse reaction related to some drugs is discussed. The article describes the clinical symptoms of hypothyroidism. The severity of thyroid hormone deficiency determines the severity of clinical manifestations. Primary hypothyroidism is classified by severity into subclinical and manifest hypothyroidism. There are no significant clinical differences between severe primary and secondary hypothyroidism. Secondary hypothyroidism may be associated with other manifestations of hypothalamic-pituitary disorders. The challenges of diagnosing hypothyroidism, which can simulate another disease, are discussed. The final diagnosis is confirmed by several laboratory and instrumental tests. Subclinical hypothyroidism is characterized by an increase in thyroid-stimulating hormone (TSH) concentration with a normal level of free thyroxine (fT4). Manifest hypothyroidism presents with an increase in the TSH and a decrease in fT4. In secondary hypothyroidism, TSH and fT4 levels decrease. Levothyroxine sodium (L-T4) replacement therapy is used to treat hypothyroidism of any etiology.

**Keywords:** hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, thyroid-stimulating hormone, thyroid hormones, drug-induced hypothyroidism, replacement therapy, levothyroxine sodium

**For citation:** Biryukova EV, Abramova AD. Hypothyroidism: From diagnosis to therapy success. A review. Consilium Medicum. 2025;27(4):210–217. DOI: 10.26442/20751753.2025.4.203294

## Введение

Гипотиреоз является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний эндокринной системы. Необратимый дефицит тиреоидных гормонов (ТГ) требует пожизненной заместительной терапии. Гипотиреоз – клинический синдром, который обусловлен гипофункцией щитовидной железы (ЩЖ) разной этиологии и характеризуется

сниженной концентрацией ТГ в сыворотке крови [1, 2]. Несвоевременная диагностика и отсрочка лечения тиреоидной недостаточности могут привести к снижению работоспособности, значительному ухудшению качества жизни пациентов практически по всем параметрам, а также серьезным неблагоприятным последствиям, нарушающим полноценное функционирование многих органов и систем.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Бирюкова Елена Валерьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: lena@obsudim.ru; SPIN-код: 3700-9150

**Абрамова Арина Дмитриевна** – клин. ординатор каф. эндокринологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

✉ **Elena V. Biryukova** – D. Sci. (Med.), Russian University of Medicine. E-mail: lena@obsudim.ru; ORCID: 0000-0001-9007-4123

**Arina D. Abramova** – Clinical Resident, Russian University of Medicine. ORCID: 0009-0008-3805-2603

Это объясняется тем, что гормоны ЩЖ играют первостепенную роль в регулировании метаболизма и обеспечении нормальной работы всех органов и систем организма. Особенно уязвимой к неблагоприятным последствиям оказывается сердечно-сосудистая система. В крайних случаях задержка в лечении может закончиться летальным исходом при отсутствии необходимой терапии [2, 3]. В связи с этим необходимо хорошо разбираться в причинах, симптомах, методах диагностики и лечении гипотиреоза.

С момента первого описания гипотиреоза В. Галлом в 1873 г. [Цит. по: 4] причины, клиническая картина и диагностика тиреоидной недостаточности были тщательно изучены. Однако гипотиреоз характеризуется медленным развитием, в результате чего его клинические признаки могут оставаться незамеченными в течение длительного времени. Особенно это касается лиц пожилого возраста, поскольку симптомы, такие как повышенная утомляемость, зябкость, медлительность, слабость, встречаются довольно часто и не всегда свидетельствуют о наличии гипотиреоза [2, 5].

Интересно, что гипотиреоз стал первым эндокринным заболеванием, при котором начали использовать заместительную терапию. Хотя принципы заместительной терапии при гипотиреозе общеизвестны, у 10–15% пациентов, принимающих левотироксин натрия (синтетический левовращающийся изомер тироксина, L-T<sub>4</sub>), наблюдаются персистирование симптомов и неудовлетворенность проводимой терапией [2, 6, 7]. У части (25–40%) пациентов, длительно принимающих L-T<sub>4</sub>, концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови может быть вне референсного диапазона. Нередко эта проблема решается путем увеличения суточной дозы препарата, но такая мера не всегда оправдана [2, 5, 8]. Причины подобных ситуаций требуют тщательного анализа и могут быть связаны как непосредственно с гипотиреозом, так и с другими факторами. К ним относятся неправильный прием препарата, низкая приверженность пациента лечению, прием других лекарственных препаратов, сопутствующая патология, особенно желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), психологическое состояние пациента. Недооценка этих факторов может привести к назначению избыточной дозы препарата, что несет определенные риски [4, 8, 9].

Распространенность гипотиреоза составляет примерно 5–7%, а ежегодная заболеваемость им среди взрослого населения – примерно 250 на 100 тыс. человек. Риск развития гипотиреоза увеличивается с возрастом [10–13]. С учетом субклинических форм распространенность может достигать до 14,6% случаев среди лиц старше 60 лет, особенно у женщин [14, 15].

#### **Классификация гипотиреоза, причины его возникновения**

Основной формой является первичный гипотиреоз (99%), который возникает в результате патологического процесса в самой ЩЖ. Наиболее часто гипотиреоз развивается вследствие хронического аутоиммунного тиреоидита (АИТ), который более распространен в регионах с достаточным йодным обеспечением, а также медицинских вмешательств [2, 15–18]. Хронический АИТ, известный также как болезнь Хашимото, или лимфоцитарный тиреоидит, представляет собой хроническое воспалительное заболевание ЩЖ аутоиммунного генеза. В результате прогрессирующей лимфоидной инфильтрации происходит постепенная деструкция паренхимы ЩЖ – процесс, который может затягиваться на годы, а иногда и на всю жизнь. При этом у пациентов долгое время сохраняется нормальная функция ЩЖ (эутиреоз).

По мере развития аутоиммунного процесса усиливается лимфоидная инфильтрация ЩЖ, что ведет к прогрессирующему разрушению фолликулярного эпителия и снижению биосинтеза ТГ. Уровень ТТГ возрастает, что приводит к ги-

перстимуляции ЩЖ, благодаря чему возможно поддержание нормального уровня продукции тироксина (Т<sub>4</sub>) – фаза субклинического гипотиреоза. В дальнейшем наблюдается значительная потеря функционирующих тиреоцитов, что приводит к уменьшению концентрации Т<sub>4</sub> и манифестному гипотиреозу [5, 18]. Оценить распространенность АИТ достаточно сложно, поскольку в эутиреоидной фазе он не имеет точных диагностических критериев. К диагностическим критериям АИТ относятся первичный гипотиреоз (манифестный/стойкий субклинический), обнаружение антител к тиреоидпероксидазе (ТПО) и ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии [16, 18]. Аутоиммунная патология ЩЖ может развиваться как отдельно, так и одновременно с другими аутоиммунными заболеваниями (сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунным гастритом, целиакией). Лица с синдромами Дауна или Тернера имеют повышенный риск развития гипотиреоза [2, 17].

Необратимая утрата функции ЩЖ обусловлена тиреоидэктомией. После гемитиреоидэктомии частота встречаемости гипотиреоза составляет от 5 до 40%. Вероятность развития этого состояния увеличивается со временем после операции. Показано, что у 67–90% больных тиреоидная недостаточность наблюдается через 12 мес после операции [19, 20].

Другие причины гипотиреоза – терапия радиоактивным йодом и внешнее облучение области головы и шеи при лучевой терапии злокачественных новообразований [2, 20, 21]. Пострадиационный гипотиреоз может развиваться в отдаленные сроки (через 6–7 лет) после облучения, что требует соответствующей оценки функции ЩЖ в динамике. В этих случаях гипотиреоз может возникать при значительно меньших дозах (9,0–15,0 Гр) облучения ЩЖ, нежели чем при применении радиоактивного йода с лечебной целью (35–40 Гр) [21]. Наиболее частым осложнением химиолучевой терапии является гипотиреоз. Данные по его распространенности сильно различаются в зависимости от таких факторов, как возраст и пол больных, тип опухоли, объем терапевтического вмешательства. Распространенность гипотиреоза после лучевой терапии области головы и шеи варьирует от 6 до 65%, а после химио- и комбинированной терапии – от 2 до 82% в зависимости от вида применяемого лечения [22].

Другими причинами первичного гипотиреоза являются тиреоидиты (подострый, послеродовой, «безболевого»), как правило, с транзиторным характером нарушения функции ЩЖ, и тяжелый йодный дефицит [2, 18].

Вторичный гипотиреоз, обусловленный недостаточностью секреции ТТГ аденогипофизом или тиролиберина гипоталамусом, встречается реже, чем первичный. В отличие от первичного гипотиреоза эта форма диагностируется с одинаковой частотой у представителей обоих полов [2, 5, 23]. Основными причинами этой формы заболевания являются опухоли гипоталамо-гипофизарной области (более 1/2 случаев вызваны аденомами гипофиза), состояния после оперативного и лучевого воздействия на гипоталамо-гипофизарную область [2, 24]. После лучевой терапии опухолей головного мозга центральный гипотиреоз развивается в 65% случаев, в том числе и спустя годы после проведенного лечения. Отсроченное, спустя годы, развитие недостаточности ТТГ является одной из причин недооценки распространенности вторичного гипотиреоза. В ряде случаев вторичный гипотиреоз может быть проявлением гипофизарной недостаточности и сопровождаться симптоматикой, обусловленной дефицитом других тропных гормонов гипофиза [2, 10].

Важно помнить о потенциальном риске нарушения функции ЩЖ при применении определенных лекарственных препаратов [2, 24–28]. По мнению L. Rizzo и соавт., патологические механизмы, приводящие к медикаментозному гипотиреозу, можно обобщить следующим образом [29]:

**Таблица 1. Основные йодсодержащие лекарственные препараты**

| Группа препарата                                     | Препарат                                                                     | Содержание йода |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Антиаритмические                                     | Амиодарон                                                                    | 75 мг/таблетка  |
| Рентгеноконтрастные йодсодержащие                    | Йогексол                                                                     | 350 мг/мл       |
|                                                      | Другие рентгеноконтрастные йодсодержащие средства для внутривенного введения | 140–380 мг/мл   |
| Антисептические                                      | Люголь                                                                       | 6–8 мг/капля    |
| Применяемые в косметологии: антицеллюлитные средства | Целласене                                                                    | 240 мг/капсула  |

- ингибирование синтеза и/или высвобождения ТГ;
- иммуноопосредованные механизмы;
- медикаментозный тиреоидит;
- смешанные механизмы (сочетание нескольких механизмов, в частности ингибирование тирозинкиназы);
- ингибирование синтеза ТТГ.

В норме воздействие фармакологических доз йода обычно приводит к небольшому кратковременному снижению уровня ТГ (эффект Вольфа–Чайкова). У пациентов с исходно пониженным тиреоидным резервом (АИТ) на фоне применения йодсодержащих препаратов нарушается адаптационный механизм ауторегуляции, что может приводить к развитию гипотиреоза (табл. 1).

К предрасполагающим факторам йодиндуцированного гипотиреоза относят АИТ, предшествующую гемитиреоидэктомии по поводу узлового зоба, наличие в анамнезе послеродового/подострого тиреоидита, медикаментозного тиреоидита, хронической болезни почек [26, 30]. На фоне применения рентгеноконтрастных йодсодержащих средств у 20% пациентов может наблюдаться транзиторное нарушение функции ЩЖ (гипотиреоз, тиреотоксикоз). В связи с этим рекомендуется исключить патологию ЩЖ до назначения рентгеноконтрастных исследований, особенно у детей, пожилых людей и пациентов с хронической болезнью почек [29, 31, 32].

Примерно у 14% пациентов, лечившихся амиодароном, развивается гипотиреоз. Амиодарониндуцированный гипотиреоз (АИГ) обычно наблюдается в течение первых 6–18 мес лечения, чаще у женщин, лиц пожилого возраста в районах с достаточным йодным обеспечением [27, 29, 31]. Развитие АИГ не приводит к утрате антиаритмической эффективности амиодарона и не является показанием к его отмене. Наличие антител к ТПО увеличивает риск развития АИГ у пациентов с АИТ. Развитие гипотиреоза чаще связывают с индукцией и прогрессированием АИТ, кроме того, снижение функции ЩЖ может быть обусловлено длительной блокадой органификации на фоне высокой концентрации интратиреоидного йода. После отмены амиодарона (из-за отсутствия результатов по сердечно-сосудистым эффектам препарата) нормальная функция ЩЖ обычно восстанавливается в течение 2–4 мес в 60% случаев, в остальных 40% гипотиреоз может сохраняться еще 5–8 мес [33].

Одним из распространенных побочных эффектов препаратов  $\alpha$ -интерферона является тиреоидит, наблюдаемый в 20–40% случаев, из которых в 5–20% развивается дисфункция ЩЖ [29, 34]. Точные механизмы, посредством которых препараты  $\alpha$ -интерферона индуцируют дисфункцию ЩЖ, до сих пор не ясны. Высказано предположение о рекрутировании иммунных клеток (естественных киллеров), способных повреждать ЩЖ или даже оказывать прямое цитотоксическое действие. Обсуждается вклад иммунных механизмов и фактора ишемии на фоне угнетения анги-

огенеза посредством блокирования рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR), что также отмечено при лечении ингибиторами тирозинкиназы. Изменения тиреоидной функции (чаще у лиц женского пола), могут возникнуть на любом этапе лечения препаратами  $\alpha$ -интерферона, даже в течение 6 мес после его прекращения, что говорит о необходимости оценки функционального состояния ЩЖ в динамике [26, 29].

В результате успехов в области молекулярной биологии и иммуноонкологии созданы эффективные лекарственные средства, способные воздействовать на сложные иммунные механизмы и улучшать прогноз некоторых онкологических заболеваний. Вместе с тем терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа ассоциирована с нежелательными эффектами, обусловленными неспецифической активацией иммунной системы [2, 22, 35]. Вовлечение иммуноопосредованных механизмов может привести к нарушению работы оси «гипоталамус – гипофиз – ЩЖ» системы, что чаще всего проявляется в виде дисфункции ЩЖ и гипофизита. Эти последствия имеют непредсказуемый характер и требуют внимательной интерпретации возникающих изменений, включая дифференциальную диагностику между первичным и вторичным гипотиреозом. Подобные нежелательные эффекты в значительной степени связаны с проводимой противоопухолевой терапией определенной группы ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Гипофизит чаще выявляется при использовании анти-CTLA-4-моноклональных антител (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 – гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4): ипилимумаба, тремелиумаба, а дисфункция ЩЖ – при назначении анти-PD-1-моноклональных антител (programmed cell death protein 1 – белка запрограммированной гибели клеток 1): ниволумаба, пембролизумаба, пролголиумаба [2, 36]. Интересно, что развитие тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных эффектов ассоциировано с увеличением общей выживаемости у пациентов с онкологическими заболеваниями [35, 36].

Терапия ингибиторами тирозинкиназы может приводить к тиреоидной недостаточности как транзиторного, так и стойкого характера [25]. Эта группа препаратов способствует развитию тиреоидной недостаточности посредством нескольких механизмов, включающих:

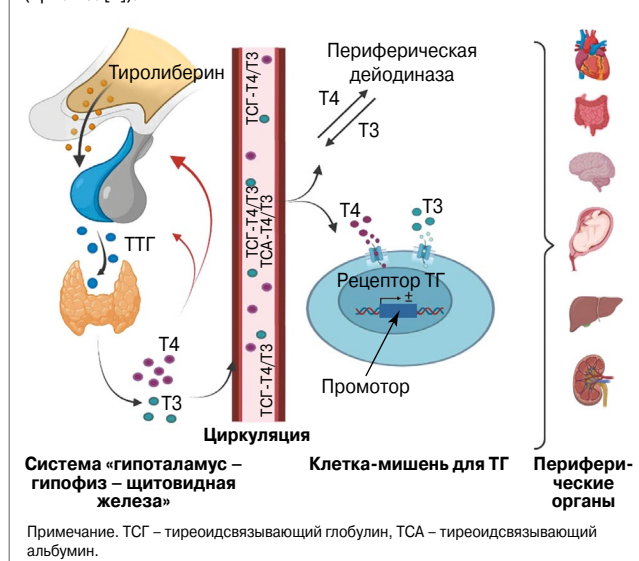
- тиреостатические эффекты (ингибирование поглощения, органификацию йода, ингибирование тиреопероксидазы – ТПО);
- ишемию тиреоидной ткани вследствие выраженной регрессии капилляров (угнетение эндотелиального фактора роста сосудов);
- ускоренный метаболизм ТГ за счет печеночной микросомальной индукции дейодиназы III.

Примерно у 1/3 пациентов, получающих ингибиторы тирозинкиназы, имеется транзиторное повышение уровня ТТГ, которое не требует лечения. Поэтому рекомендуется проводить первичное обследование функционального состояния ЩЖ с последующей оценкой каждые 4 нед в течение 4 мес, в дальнейшем каждые 2–3 мес во время лечения ингибиторами тирозинкиназы [25, 29].

### **Клиническая картина, методы диагностики гипотиреоза**

Биологическое действие ТГ затрагивает практически все процессы в организме и реализуется посредством связывания со специфическими ядерными рецепторами в клетках-мишенях, регулируя экспрессию генов в различных органах и системах (сердечно-сосудистой, нервной и других, органах ЖКТ, печени, почках и др.); рис. 1 [7].

Пациент с гипотиреозом может встретиться в практике врача любого профиля. Недостаток ТГ влечет за собой изменения во всех органах и системах организма, что обуславливает, с одной стороны, широкий спектр клиниче-

**Рис. 1. Механизм действия, органы-мишени ТГ**  
(Цит. по: [7]).

ских проявлений гипотиреоза, а с другой – сложности в своевременной диагностике, поскольку может протекать под «маской» различной нетиреоидной патологии. Так, у 15% больных с АИТ отсутствуют симптомы заболевания или наблюдается только 1 симптом, связанный с гипотиреозом. В то же время у 70% лиц с нормальной функцией ЩЖ выявляются 1 или несколько жалоб, которые могут быть обусловлены гипотиреозом. Диагноз иногда устанавливается с задержкой, даже при наличии ярко выраженных симптомов манифестного гипотиреоза [3, 37, 38].

Проявления гипотиреоза весьма разнообразны и зависят от пола и возраста пациента. Симптомы варьируют от полного их отсутствия или едва заметных признаков до тяжелых состояний, угрожающих жизни. К таким состояниям относятся нарушения психики, гипотермия, нарастающая слабость, брадикардия, задержка мочи и кишечная непроходимость, что в итоге может привести к полиорганной недостаточности и летальному исходу [2, 3, 38].

Диагностика гипотиреоза у пациентов старшего возраста представляет собой особенно сложную задачу, обусловленную стертой клинической картиной. В отличие от молодых у пожилых пациентов ранние симптомы гипотиреоза могут быть менее выражены, или они вовсе отсутствуют. Так, в исследовании «случай-контроль» A. Carlé и соавт. показано, что ни один из 34 симптомов, связанных с гипотиреозом, не мог быть использован для выявления гипотиреоза у людей пожилого возраста в отличие от лиц молодого возраста [39]. Кроме того, неспецифические проявления, такие как повышенная утомляемость, слабость, снижение психической и двигательной активности, являются частыми жалобами в этой возрастной группе, что затрудняет дифференциальную диагностику. Недиагностированный гипотиреоз – фактор риска прогрессирования уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний за счет опосредованной гипергомоцистеинемии, дислипидемии и эндотелиальной дисфункции [40–42].

Разнообразие и неспецифичность клинических проявлений гипотиреоза (табл. 2) обусловлены последствиями снижения концентрации ТГ, что приводит к угнетению основных метаболических реакций (в особенности интенсивности окислительного фосфорилирования, синтеза аденозинтрифосфата, основного обмена, термогенеза, утилизации энергетических субстратов), снижению потребления кислорода, активности различных ферментных систем.

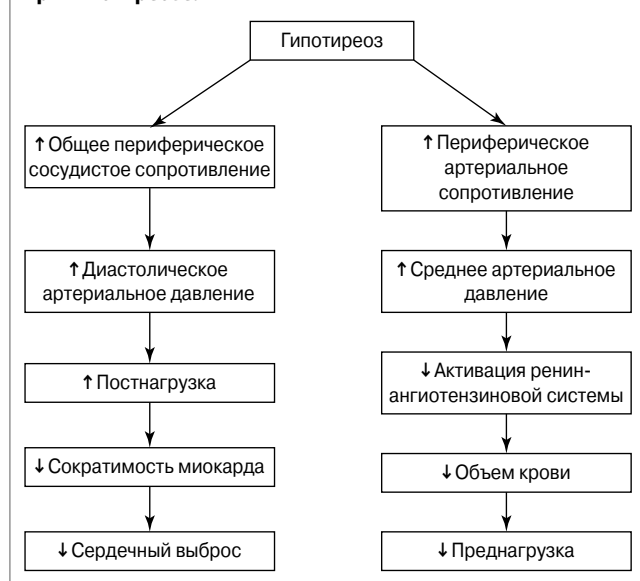
Специфическим симптомом гипотиреоза является плотный муцинозный отек вследствие снижения клиренса, увеличения синтеза и накопления гидрофильных глико-

**Таблица 2. Клинические признаки гипотиреоза**

| Орган, система                                    | Клинические проявления                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Кожа и волосы, подкожно-жировая клетчатка         | Сухость кожи, холодная, грубая кожа, выпадение волос, боковых частей бровей, желтая окраска ладоней рук, гнездная алопеция, витилиго, снижение активности потовых и сальных желез, муцинозный отек кожи и подкожно-жировой клетчатки, ломкость и полосатость ногтей     |
| Органы чувств                                     | Охриплость голоса, затруднение носового дыхания, снижение вкуса, остроты слуха, обонятельной чувствительности                                                                                                                                                           |
| Органы дыхания                                    | Снижение жизненной емкости легких, гиповентиляция, плевральный выпот, обструктивное апноэ во сне                                                                                                                                                                        |
| Сердечно-сосудистая система                       | Усталость при физической нагрузке, одышка, брадикардия, кардиомегалия, снижение объема циркулирующей крови, диастолическая гипертензия, увеличение толщины комплекса интима-медиа, диастолическая дисфункция, перикардиальный выпот, гипергомоцистеинемия, дислипидемия |
| Центральная и периферическая нервные системы      | Нейропатия, снижение сухожильных рефлексов, парестезии, туннельные синдромы, кохлеарная дисфункция, нарушение памяти, синдромы, сонливость, заторможенность, нарушение когнитивных функций, депрессия, деменция, атаксия                                                |
| ЖКТ                                               | Снижение моторики ЖКТ, запоры, дискинезия желчного пузыря и желчных протоков, ахлоргидрия, асцит (очень редко)                                                                                                                                                          |
| Мышечная система                                  | Мышечная слабость, мышечные судороги, миалгии, артралгии, ригидность мышц, выпот в суставных полостях, повышение уровня креатинфосфокиназы                                                                                                                              |
| Эндокринная система                               | Нарушение менструального цикла, галакторея, бесплодие, нарушение регуляции метаболизма глюкозы, сексуальная дисфункция, повышение пролактина, гиперплазия гипофиза                                                                                                      |
| Гемостаз, гемопоэтическая система                 | Снижение продукции эритропоэтина, анемия, падение концентрации факторов свертывания крови VIII и IX, повышенный риск кровоточивости, увеличение среднего объема тромбоцитов, снижение уровня протеина С и S                                                             |
| Мочевыводящая система, водно-электролитный баланс | Снижение почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации, реабсорбции, объема мочеотделения, протеинурия, гипонатриемия                                                                                                                                            |
| Энергетический обмен                              | Падение основного обмена, увеличение массы тела, непереносимость холода, утомляемость, низкая скорость метаболизма                                                                                                                                                      |

зоаминогликанов в межклеточном веществе дермы, подкожно-жировой клетчатке и других тканях [2, 38, 43]. Накопление в тканях и серозных полостях белка и жидкости обуславливается усиленной экстравазацией белков плазмы и недостаточностью лимфооттока [10, 40, 43]. Уменьшение воздействия ТГ на сердечно-сосудистую систему (утрата ино- и хронотропного эффектов) проявляется уменьшением минутного объема в состоянии покоя вследствие снижения ударного объема и частоты сердечных сокращений (рис. 2). Из-за увеличения периферического сосудистого сопротивления и одновременного снижения внутрисосудистого объема происходят уменьшение пульсовой волны, снижение перфузии в некоторых тканях. Коронарный и общий кровоток замедляется [4, 44]. При своевременном оптимальном лечении гипотиреоза патологические изменения со стороны различных органов подвергаются обратному развитию [31, 37].

К ранним проявлениям тиреоидной недостаточности относят постоянное чувство зябкости, апатию, быструю утомляемость, запоры [2, 10, 38]. Больные чаще выглядят значительно старше своих лет. Несмотря на снижение аппетита, часто отмечается прибавка массы тела в связи с замедлением основного обмена (снижения потребления кислорода тканями, расходования и утилизации энергии, термогенеза, физической активности) и усилением липогенеза. Кроме того, потенциальное влияние ТТГ на собственные рецепторы в клетках жировой ткани способствует дифференцировке преадипоцитов в адипоциты, что сти-

**Рис. 2. Изменение гемодинамических показателей при гипотиреозе.**

мулирует адипогенез [45]. Однако гипотиреоз не приводит к выраженному ожирению.

С прогрессированием тиреоидного дефицита у пациентов формируется специфический внешний вид: лицо становится одутловатым, с грубыми чертами, кожа бледнеет из-за уменьшения кровообращения, становится сухой (иногда до состояния ихтиоза) и приобретает желтоватый оттенок из-за гиперкаротинемии. Характерны увеличение языка (макроглоссия) и появление отпечатков зубов по боковым краям языка. При длительном тяжелом дефиците ТГ теряется способность организма поддерживать нормальную температуру тела [5, 37, 46].

Наряду с брадикардией для гипотиреоза типичны следующие изменения сердечно-сосудистой системы: глухость сердечных тонов, снижение систолического артериального давления, повышенный или нормальный уровень диастолического артериального давления. В случае развития сердечной недостаточности и тиреоидной анемии пульс может быть учащен [40, 42]. Сердце нередко увеличено в размерах за счет дилатации желудочков, увеличения объема миокарда в результате отека. Выпот в перикардиальной полости является частым проявлением тиреоидной недостаточности (накопление в полости перикарда жидкости богатой гликозаминогликанами и белками) и может сочетаться с другими проявлениями полисерозита (плевральным выпотом, асцитом). Характерны атерогенные сдвиги в липидном спектре крови из-за снижения синтеза жирных кислот и липолиза [2, 14, 41] (рис. 2).

Относительно редкое развитие сердечной недостаточности связано с тем, что патологические изменения в миокарде происходят параллельно снижению скорости основного обмена, кроме того, потребность в кислороде на периферии становится ниже. Во сне могут возникать остановки дыхания, поэтому все больные, страдающие синдромом апноэ во время сна, должны обследоваться на наличие у них гипотиреоза [47].

Со стороны ЖКТ, наряду с отеком и атрофией слизистой, характерны гипомоторика пищевода, замедление времени опорожнения желудка и пассажа пищи по кишечнику, часто определяется гипо/ахлоргидрия. Антитела к париетальным клеткам выявляют у 32–40% пациентов с гипотиреозом в исходе АИТ [17, 48]. Нарушение моторики редко осложняется кишечной непроходимостью [48]. Характерна атония мочевыводящих путей, что благоприятствует развитию мочевой инфекции [37, 38, 49].

Изменения со стороны нервной системы представлены в табл. 2. Извращается сон: появляются сонливость в

дневные часы и, напротив, бессонница ночью. Дефицит ТГ влияет и на состояние периферической нервной системы. Замедление сухожильных рефлексов используется в диагностике гипотиреоза [50].

Нарушения овариально-репродуктивной функции у женщин могут проявляться меноррагиями, которые часто происходят на фоне ановуляторных циклов. Частота гипотиреоза в структуре тиреоидных нарушений у женщин с бесплодием достигает 78,4%, поэтому тщательная оценка функции ЩЖ должна стать обязательной частью диагностики репродуктивных нарушений [51, 52]. Наблюдается функциональная гиперпролактинемия (до 40% случаев), которая может приводить к галакторее и аменорее (сочетанию первичного гипотиреоза с гиперпролактинемическим гипогонадизмом – синдромом Ван Вика–Росса–Геннеса) [52]. При снижении уровня ТГ увеличивается чувствительность пролактотрофов к тиролиберину, по принципу отрицательной обратной связи возрастает уровень тиролиберина, что в свою очередь усиливает выработку и выделение ТТГ и пролактина в гипофизе. Эти нарушения нормализуются соотвественно заместительной терапией ТГ [52, 53].

Учитывая стимулирующее влияние ТГ на эритропоэз, неудивительно, что у пациентов с гипотиреозом часто наблюдается анемия (угнетение продукции эритропоэтина) различного характера. Это усугубляет уже имеющиеся гемодинамические нарушения [37, 38, 54]. При этом гиповолемия, характерная для тиреоидной недостаточности, может скрывать снижение массы эритроцитов. К другим механизмам развития анемии относят дефицит железа, витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты (из-за поражения органов ЖКТ), а также меноррагии у женщин. Чаще встречается нормохромная нормоцитарная анемия, реже – гипохромная желездефицитная, В<sub>12</sub>-дефицитная анемии. Снижение агрегационной способности тромбоцитов, а также плазменного уровня фактора Виллебранда и IX фактора свертывания в сочетании с повышенной ломкостью капилляров усугубляют кровоточивость [5, 10].

Существенных клинических отличий между выраженными формами первичного и вторичного гипотиреозов нет. В зависимости от причины вторичный гипотиреоз может сопровождаться симптомами дефицита других гормонов гипофиза [2, 55].

Окончательный диагноз гипотиреоза уточняется рядом лабораторных исследований [2, 16, 24]. Лабораторная диагностика заболевания довольно проста: достаточно определить сывороточные уровни ТТГ, что позволяет разграничить первичный и вторичный гипотиреоз, а также свободного Т4. Именно ТТГ является наиболее чувствительным маркером первичного гипотиреоза [10, 14, 18]. Отличительными чертами манифестного гипотиреоза будут повышение концентрации ТТГ и снижение концентрации свТ4. Диагноз вторичного гипотиреоза устанавливается на основании снижения уровня свТ4 в сыворотке крови ниже референсного диапазона в сочетании с неадекватно низким/низконормальным уровнем ТТГ при двукратном исследовании [18, 23]. В некоторых случаях, особенно при заболеваниях гипоталамуса, уровень ТТГ может быть нормальным, но его гормональная активность снижена. Редко также наблюдается незначительное повышение уровня ТТГ. В таких случаях этот ТТГ биологически неактивен, так как находится в гликозилированной форме [24].

Несмотря на то что измерение уровня свободного трийодтиронина (свТ3) может быть полезно при диагностике гипотиреоза, его информативность ограничена. Дело в том, что концентрация свТ3 может находиться в пределах нормы вследствие компенсаторной гиперстимуляции оставшихся функционирующих клеток ЩЖ повышенным уровнем ТТГ, а также активизации фермента дейодиназы D2, который преобразует Т4 в Т3 [5, 10].

Необходимой частью обследования пациента для подтверждения диагноза гипотиреоза является определение антител к ТПО, присутствие которых указывает на наличие АИТ – наиболее частую причину первичного гипотиреоза. Не рекомендуется определение содержания антител к ткани ЩЖ в крови в динамике с целью оценки развития и прогрессирования АИТ [18]. При интерпретации показателя необходимо учитывать, что повышение титра антитиреоидных антител не является показанием к заместительной терапии, когда нет лабораторных отклонений функции ЩЖ [16, 17]. Положительный титр антител к ТПО наблюдается у 11–15% населения в целом, что требует контроля ТТГ в динамике [2, 16, 56].

Проведение ультразвукового исследования ЩЖ целесообразно при пальпируемых узловых образованиях и/или при пальпируемом увеличении ЩЖ. Признаком АИТ является диффузное снижение эхогенности ткани. При гипертрофической форме АИТ объем железы значительно увеличен, при атрофической форме – уменьшен или в пределах нормы, структура ЩЖ – гипоехогенная, неоднородная, с наличием гипоехогенных участков. Пункционная биопсия ЩЖ для подтверждения диагноза АИТ не показана [10, 18].

Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография позволяют обнаружить изменения гипофиза (чаще – опухоль) у больных вторичным гипотиреозом. Увеличение размеров турецкого седла иногда выявляется при первичном гипотиреозе – оно обусловлено гиперплазией тиреотрофов аденогипофиза [23, 57].

### **Заместительная терапия гипотиреоза**

Все клинические симптомы тиреоидной недостаточности исчезают при проведении адекватной заместительной терапии ТГ. Монотерапия препаратами L-T4 является стандартом лечения первичного и вторичного гипотиреоза, что способствует улучшению состояния у большинства пациентов [18, 24, 58]. При однократном приеме L-T4 за счет процесса дейодирования из него образуется T3, посредством которого и реализуются эффекты ТГ. Постоянная концентрация T3 поддерживается в течение суток (эффект «депо»). Этот механизм, наряду с длительным (приблизительно 7 дней) периодом полувыведения, позволяет принимать препарат один раз в сутки, обеспечивает поддержание стабильного уровня как T4, так и T3 в крови, а также предотвращает возникновение резких пиков активности T3 [10, 18, 59].

При пероральном приеме всасывается приблизительно 70–80% принятой дозы L-T4, если это натриевая соль. Абсорбция уменьшается при использовании чистого T4, после приема пищи (на 10–20%) или при применении очень больших доз. Прием пищи снижает всасываемость L-T4, поэтому вся индивидуально подобранная доза принимается утром натощак, оптимально не менее чем за 30 мин до еды. Пик абсорбции препарата приходится на период между 30 и 60 мин, полное его всасывание происходит через 90 мин. Спустя 24–48 ч после инициации терапии L-T4 метаболическое действие становится заметным, примерно через 2 нед лечения клинические проявления гипотиреоза становятся менее выраженными [58].

Целью заместительной терапии первичного гипотиреоза являются достижение и поддержание нормальной концентрации ТТГ в сыворотке крови (забор крови осуществляется до приема ежедневной дозы L-T4) [59, 60], а в случае центрального (вторичного) гипотиреоза целевым рекомендуется считать уровень свТ4 выше медианы референсного диапазона [18, 55, 60].

Лечение пациентов молодого и среднего возраста следует начинать с назначения сразу полной заместительной дозы препарата L-T4 (без предварительного титрования) из расчета 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела в сутки. У пациентов с ожирением расчет дозы лучше проводить исходя из

идеальной массы, что позволяет достичь терапевтического эффекта и компенсировать гипотиреоз [2, 59, 61]. После оперативного удаления ЩЖ полная заместительная доза L-T4 должна быть назначена сразу после операции.

Пациентам пожилого возраста или лицам с сопутствующей кардиальной патологией рекомендуется начинать терапию с небольших доз, с последующим медленным повышением под контролем уровня ТТГ и состояния сердечно-сосудистой системы. Дозу препарата следует увеличивать на 12,5–25 мкг/сут с интервалом в 4–8 нед до нормализации концентрации в крови ТТГ [26, 58, 60]. Нормальный уровень ТТГ у пожилых лиц несколько выше, чем у лиц моложе 65 лет, поэтому в качестве целевого может быть выбран более высокий уровень ТТГ в пределах 4–6 мЕд/л [61].

Заместительная терапия гипотиреоза в полном объеме назначается на 1-е сутки после тиреоидэктомии, при диагностировании гипотиреоза во время беременности [2, 18, 59]. Заместительную терапию L-T4 при субклиническом гипотиреозе начинают при уровне ТТГ > 10 мЕд/л в дозе 1 мкг на 1 кг массы тела [14, 59].

Общепринято, что при вторичном гипотиреозе заместительную терапию следует назначать после исключения вторичного гипокортицизма во избежание развития острой надпочечниковой недостаточности, спровоцированной стимуляцией обменных процессов ТГ.

При подборе индивидуальной дозы L-T4 ориентируются прежде всего на клиническую картину и уровень в крови ТТГ [59]. Концентрации свТ4 и ТТГ стабилизируются через 6 нед после начала заместительной терапии или изменения суточной дозы. После начала терапии измерение ТТГ повторяют через 6–8 нед, после нормализации показателей тиреоидной функции – ежегодно. Корректировки следует вносить в соответствии с результатами лабораторных исследований, учитывая, что у некоторых больных (например, с низкой массой тела или у пациентов пожилого возраста) небольшие изменения дозы могут существенно повлиять на концентрацию ТТГ в сыворотке. Рутинное измерение T3 не следует использовать для оценки эффективности лечения. Следует помнить, что препараты L-T4 отличаются по биодоступности, и при смене одного препарата L-T4 на другой рекомендуется дополнительная оценка уровня ТТГ в крови [18]. Во время наблюдения за пациентом с гипотиреозом коррекция дозы может потребоваться при значительных изменениях массы тела, старении, беременности. Женщинам с гипотиреозом, получающим L-T4, при наступлении беременности необходимо увеличить дозу препарата на 20–30% [18].

Несмотря на простоту заместительной терапии от 20 до 50% больных с гипотиреозом не достигают целевого уровня ТТГ, что требует внимания к сопутствующей патологии, а также к другим лекарственным препаратам, которые пациент получает [2, 62]. В частности, результаты ретроспективного когортного исследования в Великобритании (52 298 пациентов) показали, что после 5 лет терапии L-T4 примерно 6% пациентов имеют концентрацию ТТГ ниже 0,1 мМЕ/л, а более 10% – выше 10,0 мМЕ/л [8]. Необходимо помнить о том, что у пациентов с потребностью в L-T4, превышающей 1,9–2,0 мкг на 1 кг массы тела в сутки, при постоянно повышенном уровне ТТГ лечение гипотиреоза носит пожизненный характер и может вызывать у некоторых из них трудности с соблюдением режима приема препарата. Из-за длительного периода полувыведения пропуск даже одного дня терапии L-T4 оказывает влияние на уровни ТТГ, свТ4, что может сохраняться в течение нескольких дней.

На эффективность лечения гипотиреоза может оказывать влияние комплаентность пациента. Согласно данным исследования CONTROL более 21% пациентов сообщили о несоблюдении правил приема L-T4 (прием менее чем за рекомендованные 30 мин до еды), что может способствовать неоптимальному усвоению лекарственного средства [63].

**Таблица 3. Лекарственные средства, которые могут повышать потребность в L-T4**

| Препараты, снижающие абсорбцию L-T4                                                                                                            | Препараты, ускоряющие метаболизм L-T4                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Карбонат кальция;<br>сульфат железа;<br>фосфатбиндеры;<br>ингибиторы протонной помпы;<br>антациды, содержащие гидроокись алюминия;<br>орлистат | Антиконвульсанты;<br>некоторые антибиотики (рифампицин);<br>ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб);<br>препараты гормона роста;<br>ингибиторы протеазы |

В случае хорошей приверженности пациента терапии следует исключать нарушение всасывания L-T4. Почти у 1/2 пациентов, принимавших L-T4, обнаружено как минимум 1 сопутствующее заболевание, которое могло отрицательно сказаться на абсорбции этого препарата. В перечень заболеваний входили гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (33,8% случаев), синдром раздраженного кишечника (9,7%), непереносимость лактозы (7,8%) и ранее проведенные операции по шунтированию желудка или по резекции кишечника (3,0%). У 52% пациентов также отмечался прием пищевых добавок, преимущественно содержащих железо и кальций [63].

Увеличение потребности в L-тироксине может быть необходимо при различной патологии ЖКТ (инфекции *Helicobacter pylori*, воспалительных заболеваниях кишечника, целиакии, непереносимости лактозы, атрофическом гастрите) [64]. Все эти состояния характеризуются сниженной секрецией соляной кислоты и пониженной pH среды желудка, что нарушает абсорбцию этого препарата и может стать причиной повышенной потребности в нем [7].

При назначении заместительной терапии гипотиреоза необходимо оценить потенциальное взаимодействие лекарственных средств, которые пациент уже принимает, с L-тироксином [29, 65] (табл. 3). Повлиять на всасывание L-T4 может одновременное применение алюминий-содержащих антацидных средств (антацидных препаратов, сульфата). Увеличение дозы L-T4 может потребоваться при одновременном лечении препаратами, влияющими на кислотность желудка (см. табл. 3). В случае необходимости одновременного применения упомянутых лекарственных препаратов утром рекомендуемый интервал между приемом L-T4 и другими препаратами должен составлять примерно 4 ч [59, 63, 65]. Уровень ТТГ в сыворотке крови должен быть пересмотрен при применении указанных средств.

В некоторых случаях у лиц женского пола может возникнуть потребность в коррекции дозы L-T4 – при применении пероральных контрацептивов, тамоксифена, а также у пациенток в постменопаузе, получающих заместительную терапию пероральными эстрогенами (за счет повышения уровня тиреоидсвязывающего глобулина). В подобных случаях рекомендуется оценка функции ЩЖ через 6–8 нед после начала терапии указанными средствами [57, 66].

## Заключение

Следует отметить, что диагностика гипотиреоза, несмотря на кажущуюся очевидность его симптомов, часто представляет собой сложную задачу для врачей. Дефицит ТГ вызывает нарушение функции различных органов и систем, маскирующее основные проявления болезни. Ключевым для успешного лечения гипотиреоза является своевременное назначение заместительной терапии L-T4, которая, как правило, необходима пациентам на протяжении всей жизни. Индивидуальный подход к лечению больного, принимающий во внимание клиническую картину, сопутствующие патологии и потенциальные взаимодействия с другими лекарствами, способствует повышению результативности терапии, снижает вероятность побочных реакций и повышает соблюдение режима лечения пациентами.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

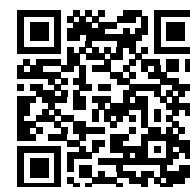
## Литература/References

1. Gluvic ZM, Zafirovic SS, Obradovic MM. Hypothyroidism and risk of cardiovascular disease. *Curr Pharm Des.* 2022;28(25):2065-72. DOI:10.2174/1381612828666220620160516
2. Taylor PN, Medici MM, Hubalewska-Dydejczyk A, Boelaert K. Hypothyroidism. *Lancet.* 2024;404(10460):1347-64. DOI:10.1016/S0140-6736(24)01614-3
3. Резник Е.В., Годилю-Годлевский В.А., Зайнуллина Ю.И., и др. Драматический исход поздней диагностики хронического аутоиммунного тиреоидита с первичным гипотиреозом тяжелой степени. *Архив внутренней медицины.* 2023;13(2):144-54 [Reznic EV, Godilo-Godlevsky VA, Zaynul-lina YI, et al. The dramatic outcome of the late diagnosis of the chronic autoimmune thyroiditis with the severe primary hypothyroidism. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2023;13(2):144-54 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2023-13-2-144-154
4. Lindholm J, Laurberg P. Hypothyroidism and thyroid substitution: Historical aspects. *J Thyroid Res.* 2011;2011:1-10. DOI:10.4061/2011/809341
5. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017;390(10101):1550-62. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30703-1
6. Hegedüs L, Bianco AC, Jonklaas J, et al. Primary hypothyroidism and quality of life. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(4):230-42. DOI:10.1038/s41574-021-00625-8
7. Feldt-Rasmussen U, Effraimidis G, Bliddal S, Klose M. Consequences of undertreatment of hypothyroidism. *Endocrine.* 2024;84(2):301-8. DOI:10.1007/s12020-023-03460-1
8. Taylor PN, Iqbal A, Minassian C, et al. Falling threshold for treatment of borderline elevated thyro-tropin levels-balancing benefits and risks: Evidence from a large community-based study. *JAMA Intern Med.* 2014;174(1):32-9. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.11312
9. Мануйлова Ю.А., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Причины неэффективности заместительной терапии первичного гипотиреоза. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2019;15(1):12-8 [Manuylova YuA, Morgunova TB, Fadeyev VV. Causes of treatment failure in primary hypothyroidism. *Clinical and Experimental Thyroidology.* 2019;15(1):12-8 (in Russian)]. DOI:10.14341/ket10163
10. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet.* 2004;363(9411):793-803. DOI:10.1016/S0140-6736(04)15696-1
11. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, et al. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2002). *Thyroid.* 2007;17(12):1211-23. DOI:10.1089/thy.2006.0235
12. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):923-31. DOI:10.1210/clinem.2013-2409
13. Benvenga S, Papi G, Antonelli A. Refractory hypothyroidism due to improper storage of levothyroxine tablets. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:155. DOI:10.3389/fendo.2017.00155
14. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012;379(9821):1142-54. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60276-6
15. Yoo WS, Chung HK. Subclinical hypothyroidism: Prevalence, health impact, and treatment landscape. *Endocrinol Metab.* 2021;36(3):500-13. DOI:10.3803/EnM.2021.1066
16. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):391-7. DOI:10.1016/j.autrev.2014.01.007
17. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: Autoimmune thyroid disease: Old and new players. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(6):R241-52. DOI:10.1530/EJE-14-0047
18. Фадеев В.В., Моргунова Т.Б., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Проект клинических рекомендаций по гипотиреозу. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2021;17(1):4-13

- [Fadeev VV, Morgunova TB, Melnichenko GA, Dedov II. Draft of the clinical recommendations for diagnosis and treatment of hypothyroidism. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2021;17(1): 4-13 (in Russian)]. DOI:10.14341/ket12702
19. Park S, Jeon MJ, Song E, et al. Clinical features of early and late postoperative hypothyroidism after lobectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(4):1317-24. DOI:10.1210/jc.2016-3597
  20. Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, et al. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: Systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2243-55. DOI:10.1210/jc.2012-1063
  21. Цыб А.Ф., Матвеев Е.Г., Нестайко Г.Б., Горобец В.Ф. Пострадиационный гипотиреоз (научный обзор). *Радиация и риск*. 1997;10:61-83 [Tsyb AF, Matveenko EG, Nestaiko GB, Gorobets VF. Radiation associated hypothyroidism (Scientific review). *Radiation and Risk*. 1997;10:61-83 (in Russian)].
  22. Reiners C, Drozd V, Yamashita S. Hypothyroidism after radiation exposure: Brief narrative review. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;9:127(11):1455-66. DOI:10.1007/s00702-020-02260-5
  23. Grunenwald S, Caron P. Central hypothyroidism in adults: Better understanding for better care. *Pituitary*. 2015;18(1):169-75. DOI:10.1007/s11102-014-0559-8
  24. Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: Pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3068-78. DOI:10.1210/jc.2012-1616
  25. Zhipeng W, Hongsen W, Chen B. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypothyroidism: Mechanism and clinical implications. *Eur J Clin Pharmacol*. 2024;80(6):827-38. DOI:10.1007/s00228-024-03626-4
  26. Laurberg P, Andersen S, Bülow Pedersen I, Carlé A. Hypothyroidism in the elderly: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging*. 2005;22(1):23-38. DOI:10.2165/00002512-200522010-00002
  27. Zhong B, Wang Y, Zhang G, Wang Z. Environmental iodine content, female sex and age are associated with new-onset amiodarone-induced hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of adverse reactions of amiodarone on the thyroid. *Cardiology*. 2016;134(3):366-71. DOI:10.1159/000444578
  28. Burch HB. Drugs affecting thyroid function. *N Engl J Med*. 2019;381(8):749-61. DOI:10.1056/NEJMr1901214
  29. Rizzo LFL, Mana DL, Serra HA. Drug-induced hypothyroidism. *Medicina (B Aires)*. 2017;77(5):394-404. PMID:29044016
  30. Philippou G, Koutiras DA, Piperinos G, et al. The effect of iodide on serum thyroid hormone levels in normal persons, in hyperthyroid patients, and in hypothyroid patients on thyroxine replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36(6):573-8. DOI:10.1111/j.1365-2265.1992.tb02267
  31. Lee SY, Rhee CM, Leung AM, et al. A review: Radiographic iodinated contrast-induced thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):376-83. DOI:10.1210/jc.2014-3292
  32. Kornelius E, Chioi Y, Yang YS, et al. Iodinated contrast media increased the risk of thyroid dysfunction: A 6-year retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3372-9. DOI:10.1210/jc.2015-2329
  33. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato C. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2018;7(2):55-66. DOI:10.1159/000486957
  34. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005;352(9):905-17. DOI:10.1056/nejmra042972
  35. Глибка А.А., Мазурина Н.В., Саранцева К.А., и др. Заболевания щитовидной железы, развивающиеся на фоне терапии злокачественных опухолей ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. *Альманах клинической медицины*. 2022;50(3):187-95 [Glibka AA, Mazurina NV, Sarantseva KA, et al. Thyroid disorders induced by immune checkpoint inhibitors therapy of malignant tumors. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(3):187-95 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2022-50-020
  36. 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):528-33 [Zhrebchikova KYu, Sych YuP, Amosova MV, et al. Endocrine adverse events in patients with malignant neoplasms receiving treatment with immune checkpoint inhibitors. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(9):528-33 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2022-6-9-528-533
  37. Boelaert K. Thyroid dysfunction in the elderly. *Nature Rev Endocrinol*. 2013;9(4):194-204. DOI:10.1038/nrendo.2013.30
  38. Hall R, Scanlon MF. Hypothyroidism: Clinical features and complications. *Clin Endocrinol Metab*. 1979;8(1):29-38. DOI:10.1016/s0300-595x(79)80007-9
  39. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, et al. Hypothyroid symptoms fail to predict thyroid insufficiency in old people: A population-based case-control study. *Am J Med*. 2016;129(10):1082-92. DOI:10.1016/j.amjmed.2016.06.013
  40. Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the heart. *Am J Med*. 2014;127(8):691-8. DOI:10.1016/j.amjmed.2014.03.009
  41. Faber J, Selmer C. Cardiovascular disease and thyroid function. *Front Horm Res*. 2014;43:45-56. DOI:10.1159/000360558
  42. Hernando VU, Eliana MS. Role of thyroid hormones in different aspects of cardiovascular system. *Endocrinol Metab Syndr*. 2015;4(2):166. DOI:10.4172/2161-1017.1000166
  43. Artantaş S, Gül U, Kiliç A, Güler S. Skin findings in thyroid diseases. *Eur J Intern Med*. 2009;209(2): 158-61. DOI:10.1016/j.ejim.2007.09.021
  44. Udovic M, Pena RH, Patham B, et al. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2017;13(2):55-9. DOI:10.14797/mdcj-13-2-55
  45. Lu S, Guan Q, Liu Y, et al. Role of extrathyroidal TSHR expression in adipocyte differentiation and its association with obesity. *Lipids Health Dis*. 2012;11:17. DOI:10.1186/1476-511x-11-17
  46. Kim B. Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate. *Thyroid*. 2008;18(2):141-4. DOI:10.1089/thy.2007.0266
  47. Grunstein RR, Sullivan CE. Sleep apnea and hypothyroidism: Mechanisms and management. *Am J Med*. 1988;85(6):775-9. DOI:10.1016/s0002-9343(88)80020-2
  48. de Carvalho GA, Figuera TM. Effect of gastrointestinal disorders in autoimmune thyroid diseases. *Transl Gastrointest Cancer*. 2015;4(1):76-82.
  49. Rhee CK. The interaction between thyroid and kidney disease: An overview of the evidence. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016;23(5):407-15. DOI:10.1097/MED.0000000000000275
  50. De Sousa A, Shrivastava A. Neurocognition and hypothyroidism: Critical points. *Ann Indian Psychiatry*. 2017;1(2):118-9. DOI:10.4103/aip.aip\_26\_17
  51. Есина М.М. Система репродукции при гипотиреозе. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2017;4(2):77-83 [Esina MM. System of reproduction in hypothyreosis. V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal. 2017;4(2):77-83 (in Russian)]. DOI:10.18821/2313-8726-2017-4-2-77-83
  52. Honbo KS, van Herle AJ, Kellett KA. Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *Am J Med*. 1978;64(5):782-7. DOI:10.1016/0002-9343(78)90517-x
  53. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin inhibitor. *Endocrine Reviews*. 2001;22(6):724-63. DOI:10.1210/edrv.22.6.0451
  54. Collins AB, Pawlak R. Prevalence of vitamin B-12 deficiency among patients with thyroid dysfunction. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016;25(2):221-6. DOI:10.6133/apjcn.2016.25.2.22
  55. Yamada M, Mori M. Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(12):683-94. DOI:10.1038/ncpendmet0995
  56. O'Leary PC, Feddema PH, Michelangeli VP, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies based on a community health survey: The Busselton thyroid study. *Clin Endocrinol*. 2006;64(1): 97-104. DOI:10.1111/j.1365-2265.2005.02424.x
  57. Joshi AS, Woolf PD. Pituitary hyperplasia secondary to primary hypothyroidism: A case report and review of the literature. *Pituitary*. 2005;8(2):99-103. DOI:10.1007/s11102-005-3281-8
  58. Clarke N, Kabadi UM. Optimizing treatment of hypothyroidism. *Treat Endocrinol*. 2004;3(4):217-21. DOI:10.2165/00024677-200403040-00003
  59. Hueston WJ. Treatment of hypothyroidism. *Am Fam Physician*. 2001;64(10):1717-24. PMID:11759078
  60. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-751. DOI:10.1089/thy.2014.0028
  61. Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: An update. *Am Fam Physician*. 2012;86(3):244-51. PMID:22962987
  62. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, et al. Gastrointestinal malabsorption of thyroxine. *Endocrine Reviews*. 2019;40(1):118-36. DOI:10.1210/er.2018-00168
  63. McMillan M, Rotenberg KS, Vora K. Comorbidities, concomitant medications, and diet as factors affecting levothyroxine therapy: Results of the CONTROL surveillance project. *Drugs R D*. 2016;16: 53-68. DOI:10.1007/s40268-015-0116-6
  64. Lahner E, Virili C, Santaguida MG, et al. Helicobacter pylori infection and drugs malabsorption. *World J Gastroenterol*. 2014;20(30):10331-7. DOI:10.3748/wjg.v20.i30.10331
  65. Barbesino G. Drugs affecting thyroid function. *Thyroid*. 2010;20(7):763-70. DOI:10.1089/thy.2010.1635
  66. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med*. 2001;344(23):1743-9. DOI:10.1056/nejm200106073442302

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.03.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 25.06.2025



OMNIDOCTOR.RU

# Клинический случай поздней диагностики хронического варианта тирозинемии 1-го типа

Н.В. Чеботарева<sup>✉1</sup>, Э.Д. Стафеева<sup>1</sup>, О.А. Ли<sup>1</sup>, А.М. Кучиева<sup>1</sup>, С.И. Полякова<sup>2</sup>, Д.Т. Абдурахманов<sup>1</sup>, С.В. Моисеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

Тирозинемия 1-го типа – генетическое заболевание преимущественно ранних месяцев и лет жизни, обусловленное нарушением нормального катаболизма тирозина с образованием конечных токсических метаболитов, оказывающих прямое повреждающее действие на печень и почки с развитием характерной клинической картины, представленной главным образом ранними функциональными и морфологическими нарушениями со стороны печени, формирующей клинику цирроза в детском возрасте с высокой вероятностью перерождения последнего в гепатоцеллюлярную карциному. Мы представляем редкий клинический случай хронического варианта тирозинемии 1-го типа с ведущим проявлением поражения почек, развитием синдрома де Тони–Дебре–Фанкони и формированием фосфопенической остеомалации, в то время как начальная стадия цирроза печени диагностирована поздно – у взрослой пациентки в возрасте 21 года.

**Ключевые слова:** тирозинемия 1-го типа, поздний дебют хронического варианта, синдром де Тони–Дебре–Фанкони, фосфопеническая остеомалация, нитизинон

**Для цитирования:** Чеботарева Н.В., Стафеева Э.Д., Ли О.А., Кучиева А.М., Полякова С.И., Абдурахманов Д.Т., Моисеев С.В. Клинический случай поздней диагностики хронического варианта тирозинемии 1-го типа. *Consilium Medicum*. 2025;27(4):218–221. DOI: 10.26442/20751753.2025.4.203220

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## CASE REPORT

# A clinical case of late diagnosis of a chronic type I tyrosinemia

Natalia V. Chebotareva<sup>✉1</sup>, Elvira D. Stafeeva<sup>1</sup>, Olga A. Li<sup>1</sup>, Agunda M. Kuchieva<sup>1</sup>, Svetlana I. Polyakova<sup>2</sup>, Dzhamal T. Abdurakhmanov<sup>1</sup>, Sergey V. Moiseev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

## Abstract

Tyrosinemia type 1 is a genetic disease mainly of the first months and years of life caused by a violation of normal tyrosine catabolism with the formation of final toxic metabolites that have a direct damaging effect on the liver and kidneys with the development of a characteristic clinical picture, represented mainly by functional and morphological disorders on a part of the liver that forms a cirrhosis clinic with a high probability of the latter's degeneration into hepatocellular carcinoma. In the article below, we present a clinical case of the first described late onset of a chronic variant of tyrosinemia type 1 with leading manifestations by type of renal dysfunction with the development of de Toni–Debre–Fanconi syndrome, followed by the formation of phosphopenic osteomalacia and the late appearance of diagnostic criteria corresponding to the initial stage of cirrhosis of the liver.

**Keywords:** tyrosinemia type 1, the late onset of chronic variant, Toni-Debre-Fanconi Syndrom, phosphopenic osteomalacia, nitisinone

**For citation:** Chebotareva NV, Stafeeva ED, Li OA, Kuchieva AM, Polyakova SI, Abdurakhmanov DT, Moiseev SV. A clinical case of late diagnosis of a chronic type I tyrosinemia. *Consilium Medicum*. 2025;27(4):218–221. DOI: 10.26442/20751753.2025.4.203220

## Введение

Тирозинемия 1-го типа (TYRS1) – орфанное метаболическое заболевание [1], представляющее собой генетически обусловленную аминокислотную патологию гена *FAN*, кодирующего фермент фумарилацетоксиацетатазу. Последний, в свою очередь, осуществляет нормальный процесс катаболизма тирозина на его терминальной стадии с образованием неток-

сичных для организма биологических соединений – фумарата и ацетоацетата. Патогенные варианты гена *FAN* приводят к перестройке нормального метаболического пути тирозина на альтернативно патологический, конечными продуктами которого становятся такие митохондриальные метаболиты, как фумарилацетоацетон и сукцинилацетон, которые обладают токсичностью и канцерогенностью [2, 3]. Высокие дозы

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Чеботарева Наталья Викторовна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: natasha\_tcheb@mail.ru

**Стафеева Эльвира Денисовна** – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Ли Ольга Александровна** – канд. мед. наук, врач-нефролог Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, УКБ №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

<sup>✉</sup>**Natalia V. Chebotareva** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: natasha\_tcheb@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2128-8560

**Elvira D. Stafeeva** – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0004-0431-1890

**Olga A. Li** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-1739-677X

последних неизбежно ведут к клеточной альтерации, главные прикладные мишени которой – клетки печени и почек.

Функциональные нарушения этих жизненно важных органов дают наиболее часто встречающуюся, характерную для этого заболевания клиническую картину. Печень: развитие прогрессирующей недостаточности, тяжелой коагулопатии и цирроза с высокой вероятностью его перерождения в гепатокарциному. Почки: формирование ренальной тубулопатии, хронической почечной недостаточности, а также синдрома де Тони–Дебре–Фанкони и гипофосфатемического рахита. Именно по причине преимущественного поражения печени и почек второе название тирозинемии 1-го типа – гепаторенальная тирозинемия.

С целью профилактики развития характерных для заболевания необратимых изменений, которые не только заметно снижают качество и уровень жизни пациентов, но и существенно влияют на ее продолжительность, во многих странах мира, в том числе и в России, проводится массовый скрининг новорожденных на недостаточность фермента FAN (введен с 1 января 2023 г., пациентке данное исследование не проводилось) [4, 5], так как тирозинемия 1-го типа – заболевание, при котором характерна манифестация в первые месяцы и годы жизни [6]. Большинство (до 90%) пациентов без специфической терапии (ограничения белка в питании, патогенетического лечения) и трансплантации печени в случае печеночно-клеточной недостаточности погибали в возрасте до 10 лет [1]. Вследствие того что средняя продолжительность жизни пациентов с установленным диагнозом острой тирозинемии при естественном течении и прогрессировании заболевания не превышает 1 год, а при хронической тирозинемии – 15 лет [7], прогноз для пациентов с уже подтвержденным диагнозом напрямую зависит от времени начала ферментозаместительной терапии препаратом нитизинон – ингибитором 4-гидроксифенилпируват диоксигеназы (фазы I деградации тирозина), препятствующим образованию в организме конечных токсических метаболитов [8]. При этом в результате пожизненного применения препарата уровень тирозина в сыворотке крови повышается, что в свою очередь считается строгим показанием для соблюдения пациентами низкобелковой диеты и ограничения в потреблении продуктов, содержащих тирозин и фенилаланин (предшественник тирозина). Прием препарата приводит к улучшению лечения и прогноза наследственной тирозинемии 1-го типа (НТ1) [9].

Представленный клинический случай варианта хронического течения тирозинемии 1-го типа с почечным синдромом де Тони–Дебре–Фанкони уникален тем, что, в отличие от ранее опубликованных научных публикаций, описывающих течение этой патологии, вследствие стертой клинической картины диагноз тирозинемии 1-го типа у пациентки установлен в возрасте 21 года.

### Клиническое наблюдение

Пациентка Т., 24 года, поступила в отделение нефрологии Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева с жалобами на боли в костях осевого скелета, ребрах, в области костей таза, боли при ходьбе в области тазобедренных и коленных суставов, судороги нижних конечностей. Из анамнеза известно, что в детском возрасте у пациентки диагностировали гиперкальциемию, позднее появление молочных зубов и раннее зарастание большого родничка, однако обследование для уточнения причины выявленных изменений не проводили.

В 2019 г. в возрасте 19 лет пациентка стала отмечать боли в области реберно-грудинных сочленений, артралгии, артриты правого коленного и тазобедренного суставов, боли в стопах, тазовых костях, для купирования которых принимала нестероидные противовоспалительные препараты внутрь и парентерально, а также глюкокортикостероиды внутрисуставно с кратковременным эффектом.

В 2020 г. в связи с выявлением признаков сакроилеита на магнитно-резонансной томографии (МРТ) предположительно диагностирован анкилозирующий спондилоартрит, получала терапию сульфасалазином, затем метотрексатом 10 мг/сут без эффекта.

В январе – феврале 2024 г. пациентка обследована в ревматологическом отделении ГБУЗ ОКБ №1 г. Тюмени. Диагностированы множественные компрессионные деформации: Th<sub>I</sub>, Th<sub>IV</sub> – 1-я степень, Th<sub>V</sub>, Th<sub>VI</sub>, Th<sub>VII</sub>, Th<sub>VIII</sub> – 2-я степень, L<sub>V</sub> – 1-я степень, переломы кортикальных пластин метафизов бедренных костей, II плюсневой кости правой стопы, III плюсневой кости левой стопы. При рентгенденситометрии Z-критерий на уровне поясничного отдела позвоночника – 3,2, Z-критерий на уровне шейки бедренной кости – 2,8. HLA-B27 не обнаружен. Исключены системные заболевания, в том числе серонегативный спондилоартрит. Впервые обращено внимание на гипофосфатемию – 0,62 ммоль/л (норма – 0,81–1,45 ммоль/л), гиперфосфатурию – 68,96 ммоль/л (0,4–3,4 ммоль/л), в связи с чем в июне 2024 г. пациентка направлена в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». В ходе стационарного обследования отмечалась гипофосфатемия – 0,54 ммоль/л (норма – 0,81–1,45), индекс реабсорбции фосфатов (TRP) – 54,55% (норма – более 85%). В общем анализе мочи (ОАМ) глюкоза – 12,8 ммоль/л, в суточной моче – 12,8 ммоль (норма – до 1,1), глюкоза в крови – в норме. В ОАМ белок – 0,75 г/л (норма – 0–0,094), кислотность мочи – 6,5, снижение относительной плотности мочи – до 1,014. По результатам лабораторных исследований – признаков гипофосфатемии, гиперфосфатурии в сочетании с глюкозурией, гипоурикемией, тубулярной протеинурией, характерной клинической картины у пациентки – установлен диагноз: идиопатический синдром де-Тони–Дебре–Фанкони, фос-

**Кучиева Агунда Мэлсовна** – зав. отд-нием нефрологии Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Полякова Светлана Игоревна** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

**Абдурахманов Джамал Тинович** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Моисеев Сергей Валентинович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Agunda M. Kuchieva** – Department Head, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-8360-7734

**Svetlana I. Polyakova** – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). ORCID: 0000-0002-6528-1873

**Dzhamal T. Abdurakhmanov** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-3160-2771

**Sergey V. Moiseev** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-7232-4640

фосфеническая остеомаляция, развившаяся вследствие синдрома Фанкони. Назначена терапия – альфакальцитрол 0,25, дигидрофосфат/дигидрат моногидрофосфата натрия 620/360 мг 3 раза в сутки с эффектом: нормализация уровня фосфора, уменьшение болей в костях.

Для уточнения причины синдрома Фанкони пациентке провели полноэкзомное секвенирование, по результатам которого обнаружена компаунд-гетерозиготная мутация в гене *FAN*, что позволило диагностировать тирозинемия 1-го типа. В большинстве случаев болезни в раннем детском возрасте на первый план выходит поражение печени (печеночная недостаточность, развитие цирроза печени и без лечения – развитие гепатоцеллюлярной карциномы – ГЦК) [1], однако в представленном случае отсутствовали клинико-лабораторные признаки поражения печени, в связи с чем заболевание не заподозрено и диагноз не был установлен.

В сентябре 2024 г. пациентка госпитализирована в нефрологическое отделение Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева. При поступлении женщина жаловалась на боли в грудной клетке, грудина, области реберных дуг. Общее состояние больной было удовлетворительным, кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, высыпаний нет. Подкожно-жировая клетчатка умеренно развита. Рост – 150 см, вес – 45 кг, индекс массы тела – 20 кг/м<sup>2</sup>. Отеков нет. Лимфоузлы не пальпируются. Отмечалась килевидная деформация грудины, других костных деформаций не обнаружено. Утиная походка. В легких дыхание везикулярное. Хрипы не выслушиваются. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не пальпируется. Селезенка не пальпируется. Почка не пальпируется. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

При обследовании выявлен полный синдром Фанкони – фосфатурия, гипофосфатемия (скорректированная на момент поступления), гипоурикемия: мочевая кислота – до 83,2 мкмоль/л (норма – 154–357 мкмоль/л), калий снижен до 3,2 ммоль/л (норма – 3,5–5,1 ммоль/л). В ОАМ повышены белок до 1,290 г/л (норма – 0–0,94 г/л) и глюкоза. Кроме того, отмечался метаболический ацидоз (кислотно-щелочное состояние венозной крови – 7,29).

Учитывая высокий риск поражения печени и развития ГЦК, проведено исследование уровня  $\alpha$ -фетопротейна. Отмечено его повышение в 2 раза – 11,4 МЕ/мл (норма – 0–5,8 МЕ/мл). Печеночные пробы аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, билирубин сохранялись в пределах нормы.

Для исключения ГЦК выполнено МРТ печени с контрастным усилением гадооксетовой кислотой.

Печень: обычной формы и положения, размеры 89×198 мм. Вертикальный размер правой доли по правой среднеключичной линии – 109 мм. Контуры неровные, четкие. Структура – диффузно неоднородная. В паренхиме определяются узлы гиперинтенсивного МР-сигнала на T1-ВИ размерами до 11×15 мм.

В поддиафрагмальном отделе SVIII определяется участок гипоинтенсивного МР-сигнала без признаков активного накопления контрастного препарата размерами 8×11 мм. В гепатоспецифическую фазу участок гипоинтенсивен остальной паренхиме печени.

Внутрипеченочные протоки не расширены. Гепатохоледох диаметром до 3 мм. Ворота дифференцированы. Контрастный препарат определяется в просвете желчных протоков на 10-й минуте после начала его внутривенного введения.

FLIS (Functional Liver Imaging Score): печень – почка – 2, печень – воротная вена – 2, контрастный препарат определяется в просвете внепеченочных желчных протоков и в двенадцатиперстной кишке – 2, сумма – 6 баллов. Заключение: МРТ-картина может соответствовать циррозу печени.

Установлен заключительный клинический диагноз: тирозинемия 1-го типа. Полный синдром Фанкони. Хроничес-

кая болезнь почек С1 (скорость клубочковой фильтрации – 104 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Фосфеническая остеомаляция. Компрессионные деформации Th<sub>I</sub>, Th<sub>IV</sub> – 1-я степень, Th<sub>V</sub>, Th<sub>VI</sub>, Th<sub>VII</sub>, Th<sub>VIII</sub> – 2-я, L<sub>V</sub> – 1-я. Переломы кортикальных пластин метафизов бедренных костей, II плюсневой кости правой стопы, III плюсневой кости левой стопы.

Пациентке назначены пожизненная патогенетическая терапия препаратом нитизинон в дозировке 1 мг/кг в сутки в 2 приема [10], соблюдение лечебной диеты с ограничением количества белка. Нитизинон – ингибитор 4-гидроксифенилпируват диоксигеназы (первой фазы деградации тирозина), который препятствует образованию в организме конечных токсических метаболитов [8]. При этом в результате пожизненного применения препарата уровень тирозина в сыворотке крови повышается, что в свою очередь считается строгим показанием для соблюдения пациентами низкобелковой диеты и ограничения потребления продуктов, содержащих тирозин и фенилаланин (предшественник тирозина). Принимать препарат необходимо под контролем содержания сукцинилацетона в моче, состояния функции печени и концентрации  $\alpha$ -фетопротейна.

## Обсуждение

Представлен клинический случай поздней диагностики тирозинемии 1-го типа с преобладающим в клинической картине поражением почек – синдромом Фанкони и фосфенической остеомаляцией в сочетании с поздним проявлением типичных диагностических критериев, соответствующих начальной стадии цирроза печени, вследствие чего ранняя диагностика этой генетической патологии у пациентки была затруднена.

Прогноз пациентки будет определяться динамикой поражения печени – уровнем  $\alpha$ -фетопротейна – и динамикой формирования узлов в печени, определяющих риск ГЦК. Однако, учитывая высокий риск развития ГЦК, требуется регулярный контроль уровня  $\alpha$ -фетопротейна и МРТ печени 1 раз в год. Пациентка направлена в трансплантационный центр для постановки в лист ожидания трансплантации печени.

## Заключение

Случай поздней диагностики тирозинемии 1-го типа со стертой клинической картиной – первое клиническое описание такого рода, что заставляет обратить внимание на важность выявления и изучения синдрома канальцевых дисфункций с выполнением молекулярно-генетического исследования у молодых взрослых, у которых могут встречаться стертые варианты течения генетической патологии, а диагноз тирозинемии 1-го типа может быть пропущен из-за отсутствия типичных клинических проявлений со стороны печени.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interest.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare that compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding sourсs.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Literatura/References

1. Боярская Л.Н., Дмитрикова Г.Н., Денисенко И.Г. Орфанные болезни: семейный случай тирозинемии 1-го типа. *Перинатология и педиатрия*. 2014;60(4):77 [Boyarskaya LN, Dmytryakova GN, Denisenko IG. Orphan diseases: a family case of tyrosinaemia type 1. *Perinatologiya i pediatriia*. 2014;60(4):77 (in Russian)]. EDN:TTKNCL
2. Иванова О.Н. Наследственная тирозинемия I типа. *Medicus*. 2016;10(4):44-5 [Ivanova ON. Hereditary tyrosinemia type I. *Medicus*. 2016;10(4):44-5 (in Russian)]. EDN:WDHDBD
3. Mitchell G, Grompe M, Lambert M, Tanguay M. Hypertyrosinemia. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. New-York: McGraw-Hill, 2001; p. 1777-805.
4. Кузнецова М.А., Зрячкин Н.И., Царева Ю.А., Зуева Е.И. Тирозинемия I типа. Обзор литературы с описанием клинического случая. *Российский педиатрический журнал*. 2019;22(1):57-64 [Kuznetsova MA, Zryachkin NI, Tsareva YA, Zueva EI. Tyrosinemia I type (literature review) with a description of the clinical case. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2019;22(1):57-64 (in Russian)]. DOI:10.18821/1560-9561-2019-22-1-57-64
5. Полякова С.И. Эффективность терапии нитизиноном наследственной тирозинемии I типа. *Российский педиатрический журнал*. 2012;6:59-65 [Poliakova SI. The effectiveness of orfadin (nitisinone) therapy in the treatment of hereditary tyrosinemia type 1. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2012;6:59-65 (in Russian)]. DOI:616.153.587.42-055.5/7-085
6. Шакирова А.Р., Камалова А.А., Калиничева А.Е. Клинический случай тирозинемии 1 типа у ребенка первого года жизни. *Вопросы детской диетологии*. 2013;11(2):75-8 [Shakirova AR, Kamalova AA, Kalinicheva AE. A clinical case of tyrosinemia type 1 in an infant of the first year of life. *Voprosy detskoi dietologii*. 2013;11(2):75-8 (in Russian)]. EDN:PYWKSF
7. Климов Л.Я., Вдовина Т.М., Курьянинова В.А., и др. Тирозинемия 1-го типа: обзор литературы и описание клинического случая. *West Kazakhstan Medical Journal*. 2022;64(2):63-72 [Klimov LJa, Vdovina TM, Kuryaninova VA, et al. Tyrosinemia type 1: literature review and clinical case description. *West Kazakhstan Medical Journal*. 2022;64(2):63-72 (in Russian)]. DOI:10.24412/2707-6180-2022-64-63-72
8. Клинические рекомендации. Наследственная тирозинемия I типа у детей. МКБ 10: E70.2. 2016. Режим доступа: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%A2%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D0%BD%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v2.pdf>. Ссылка активна на 24.11.2024 [Klinicheskie rekomendatsii. Nasledstvennaia tirozinemiia I tipa u detei. MKB 10: E70.2 2016 Available at: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%A2%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D0%BD%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v2.pdf>. Accessed: 24.11.2024 (in Russian)].
9. Couce ML, Sánchez-Pintos P, Aldámiz-Echevarría L, et al. Evolution of tyrosinemia type 1 disease in patients treated with nitisinone in Spain. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(39):e17303. DOI:10.1097/MD.00000000000017303
10. Äärelä J, Pauliina H, Tea S. Type 1 tyrosinemia in Finland: a nationwide study. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:1-11. DOI:10.1186/s13023-020-01547-w

**Статья поступила в редакцию / The article received: 20.12.2024**

**Статья принята к печати / The article accepted for publication: 25.06.2025**



OMNIDOCTOR.RU

# Современные возможности диагностики первичного гиперпаратиреоза

М.Е. Борискова<sup>✉1</sup>, П.А. Панкова<sup>1</sup>, Л.А. Хамид<sup>1</sup>, М.А. Быков<sup>1</sup>, Д.В. Зуйкевич<sup>1</sup>, К.В. Валиахмедова<sup>2</sup>,  
З.М. Улимбашева<sup>1</sup>, К.А. Погосян<sup>3</sup>, Т.Л. Каронова<sup>3</sup>, Д.В. Рыжкова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>Группа компаний «Мой медицинский центр», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** В настоящее время наиболее распространенный метод предоперационной визуализации пораженных паращитовидных желез (ПЩЖ) – сочетание скintiграфии с Технеция [99mTc] сестамиби и ультразвукового исследования шеи (чувствительность – 81–95%). В ряде случаев, таких как множественное поражение ПЩЖ, их эктопическое расположение, множественные узловые поражения щитовидной железы, ее гиперфункция или воспаление, стандартные методы визуализации могут показывать отрицательные или противоречивые результаты, что требует обращения к диагностирующим исследованиям 2-й линии. Одно из них – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с 11C-холином.

**Цель.** Определить место ПЭТ/КТ с 11C-холином в топической диагностике первичного гиперпаратиреоза.

**Материалы и методы.** Приведен ретроспективный анализ данных 33 пациентов с первичным гиперпаратиреозом, которым с 2022 по 2024 г. в отделении хирургической эндокринологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» проведена паратиреоидэктомия. Всем включенным в исследование пациентам в связи с неэффективностью стандартной визуализации и/или персистенцией первичного гиперпаратиреоза после 1-й операции выполнена ПЭТ/КТ с 11C-холином (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»). Точность, чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов оценивались с учетом патоморфологической послеоперационной верификации аденомы/гиперплазии и/или достижения референсного диапазона концентрации паратиреоидного гормона и кальция в плазме крови.

**Результаты.** У 33 пациентов удалено в общей сложности 41 образование (у 8 человек – по 2 образования). Положительными по ПЭТ/КТ с 11C-холином были 37 зон. Ее диагностическая точность составила 95,5%, чувствительность – 90,2%, специфичность – 97,8%, положительная прогностическая ценность – 94,9%, отрицательная прогностическая ценность – 95,7%.

**Заключение.** ПЭТ/КТ с 11C-холином продемонстрировала высокую эффективность в предоперационной оценке локализации аденом ПЩЖ, даже в тех случаях, когда результаты визуализации методов 1-й линии оказались неоднозначными. Мы используем метод в сложных случаях, хотя потенциально он может рассматриваться как альтернатива методам 1-й линии. Этот вопрос остается открытым и требует накопления достаточного количества исследований, сравнивающих экономическую целесообразность.

**Ключевые слова:** первичный гиперпаратиреоз, ПЭТ/КТ, 11C-холин, скintiграфия, ультразвуковое исследование, селективная паратиреоидэктомия

**Для цитирования:** Борискова М.Е., Панкова П.А., Хамид Л.А., Быков М.А., Зуйкевич Д.В., Валиахмедова К.В., Улимбашева З.М., Погосян К.А., Каронова Т.Л., Рыжкова Д.В. Современные возможности диагностики первичного гиперпаратиреоза. Consilium Medicum. 2025;27(4):223–228. DOI: 10.26442/20751753.2025.4.203317

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – наиболее распространенная причина гиперкальциемии в амбулаторных условиях и третье по распространенности эндокринное заболевание, частота которого варьируется в зависимости от пола и расы [1–3]. Этиология – как правило, аденома паращитовидных желез (ПЩЖ) – 85%, за которой следуют множественные аденомы (15–20%), гиперплазия ПЩЖ (<15%) и карцинома ПЩЖ (~1%) [4]. За последние 50 лет заболеваемость ПГПТ увеличилась, вероятно, из-за рутинного биохимического обследования, в ходе которого аденомы

часто выявляют на ранних стадиях у бессимптомных пациентов. В большинстве случаев это спорадическое заболевание неизвестной этиологии. Чаще всего оно встречается у женщин в возрасте от 30 до 60 лет [5].

Единственная причина, по которой проводится визуализация ПЩЖ, – это планирование хирургического вмешательства, а не диагностика или стратификация рисков. Эта концепция отличается от многих других в области диагностической визуализации. Диагностика ПГПТ и его классификация основаны на биохимическом профиле плазмы, а не на визуализации, в то время как единственный окон-

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Борискова Марина Евгеньевна** – д-р мед. наук, проф. каф. общей хирургии с клиникой, проф. каф. онкологии фак-та последипломного образования, рук. отд-ния хирургической эндокринологии и пластической хирургии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: boriskovam@gmail.com

**Панкова Полина Александровна** – канд. мед. наук, ассистент каф. общей хирургии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

**Хамид Лина Абдовна** – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

**Быков Михаил Андрианович** – канд. мед. наук, врач-хирург отд-ния хирургической эндокринологии и пластической хирургии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

**Зуйкевич Дарья Владимировна** – ст. лаборант каф. общей хирургии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

✉ **Marina E. Boriskova** – D. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: boriskovam@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0037-6222

**Polina A. Pankova** – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0002-6909-1858

**Lina A. Khamid** – Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0009-0004-7557-1809

**Mikhail A. Bykov** – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0001-6806-1414

**Daria V. Zuykevich** – doctor-laboratory assistant, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0002-7951-7402

# Modern possibilities of the diagnosing of primary hyperparathyroidism

Marina E. Boriskova<sup>✉1</sup>, Polina A. Pankova<sup>1</sup>, Lina A. Khamid<sup>1</sup>, Mikhail A. Bykov<sup>1</sup>, Daria V. Zuykevich<sup>1</sup>, Kristina V. Valiakhmedova<sup>2</sup>, Zalina M. Ulimbasheva<sup>1</sup>, Karina A. Pogolian<sup>3</sup>, Tatiana L. Karonova<sup>3</sup>, Daria V. Ryzhkova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>My medical center, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

**Background.** Currently, the most common method of preoperative imaging of affected parathyroid glands (PTG) is a combination of scintigraphy with technetium [99mTc] sestamibi and neck ultrasound (with a sensitivity of 81–95%). In some cases, such as multiple PTG lesions, their ectopic location, multiple nodular thyroid lesions, and their hyperfunction or inflammation, standard imaging methods may show negative or contradictory results, which requires the use of 2nd-line diagnostic studies. One is positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) with 11C-choline.

**Aim.** To determine the role of PET/CT with 11C-choline in the topical diagnosis of primary hyperparathyroidism.

**Materials and methods.** Retrospective analysis of data from 33 patients with primary hyperparathyroidism who underwent parathyroidectomy at the Department of Surgical Endocrinology of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University from 2022 to 2024. Due to the ineffectiveness of standard imaging and/or the persistence of primary hyperparathyroidism after the first surgery, all patients included in the study underwent PET/CT with 11C-choline (Almazov National Medical Research Centre). The accuracy, sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values were calculated considering the pathological postoperative verification of adenoma/hyperplasia and/or achievement of the reference range of parathyroid hormone and calcium plasma levels.

**Results.** A total of 41 masses were removed in 33 patients (8 patients had 2 masses removed each). Thirty-seven areas were positive according to PET/CT with 11C-choline. Its diagnostic accuracy was 95.5%, sensitivity 90.2%, specificity 97.8%, positive predictive value 94.9%, and negative predictive value 95.7%.

**Conclusion.** PET/CT with 11C-choline demonstrated high efficacy in preoperative localization assessment of PTG adenomas, even in cases where the results of first-line imaging methods were ambiguous. We use this method in complex cases, although it can be considered an alternative to first-line imaging. This question remains open and requires further studies comparing economic feasibility.

**Keywords:** primary hyperparathyroidism, PET/CT, 11C-choline, scintigraphy, ultrasound, selective parathyroidectomy

**For citation:** Boriskova ME, Pankova PA, Khamid LA, Bykov MA, Zuykevich DV, Valiakhmedova KV, Ulimbasheva ZM, Pogolian KA, Karonova TL, Ryzhkova DV. Modern possibilities of the diagnosing of primary hyperparathyroidism. *Consilium Medicum*. 2025;27(4):223–228. DOI: 10.26442/20751753.2025.4.203317

чательный метод лечения – хирургическое вмешательство, успешность которого зависит от выявления точного расположения пораженной железы. Цель визуализации ПЩЖ – локализовать все источники избыточной секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) перед операцией [6].

Лечение гиперпаратиреоза в основном направлено на селективную паратиреоидэктомию, особенно в случаях с одной аденомой. По сравнению с традиционной ревизией шеи ее преимущества заключаются в минимальной травматичности, сокращении продолжительности операции, снижении риска осложнений и более быстром послеоперационном восстановлении. В опытных руках успешное проведение операции зависит главным образом от точной предоперационной локализации одной или нескольких гиперфункционирующих ПЩЖ. В случае, когда гиперфункционирующую ПЩЖ не удастся выявить до операции, малоинвазивная паратиреоидэктомия затруднена и может потребоваться двусторонняя ревизия шеи. В случае пер-

систенции или рецидива ПГПТ после вмешательства приходится прибегать к повторной операции на шее, которая технически более сложна и сопряжена с дополнительным риском осложнений.

Соответственно, возникает необходимость определить наиболее чувствительный и специфичный метод визуализации гиперфункционирующих ПЩЖ. Наиболее распространенный метод предоперационной визуализации – сочетание скинтиграфии с Технеция [99mTc] сестамиби и ультразвукового исследования (УЗИ) шеи, что позволяет достичь чувствительности 81–95% [7, 8], в основном за счет Технеция [99mTc] сестамиби-скинтиграфии. В 2014 г. случайно обнаружено, что комбинированная позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография (ПЭТ/КТ) с 11C-холином, изначально с высокой диагностической эффективностью использовавшаяся для диагностики рака предстательной железы, может применяться для локализации аденом при ПГПТ [9]. В последние годы она

**Валиахмедова Кристина Валерьевна** – врач-хирург ГК ММЦ

**Улимбашева Залина Муазиновна** – канд. мед. наук, врач-хирург отделения хирургической эндокринологии и пластической хирургии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

**Погосян Карина Александровна** – мл. науч. сотр. научной исследовательской лаб. нейроэндокринных опухолей Научного исследовательского центра персонализированной онкологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

**Каронова Татьяна Леонидовна** – д-р мед. наук, зав. научной исследовательской лаб. новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», гл. науч. сотр. научной исследовательской лаб. клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

**Рыжкова Дарья Викторовна** – д-р мед. наук, проф. РАН, зав. каф. ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

**Kristina V. Valiakhmedova** – surgeon, My medical center. ORCID: 0000-0001-5120-1142

**Zalina M. Ulimbasheva** – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0002-2097-2881

**Karina A. Pogolian** – Res. Assist., Almazov National Medical Research Centre. ORCID: 0000-0003-0628-0085

**Tatiana L. Karonova** – D. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre. ORCID: 0000-0002-1547-0123

**Daria V. Ryzhkova** – D. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre. ORCID: 0000-0002-7086-9153

привлекает все больше внимания. Однако в настоящее время недостаточно комплексных сравнительных исследований, оценивающих диагностическую эффективность ПЭТ/КТ с <sup>11</sup>С-холином по сравнению с традиционными методами визуализации при ПГПТ.

**Цель исследования** – определить место ПЭТ-КТ с <sup>11</sup>С-холином в топической диагностике ПГПТ.

## Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных пациентов с ПГПТ, которым с 2022 по 2024 г. выполнена паратиреоидэктомия в отделении хирургической эндокринологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». На догоспитальном этапе всем пациентам рекомендовалось проведение двух визуализирующих исследований: УЗИ органов шеи и скинтиграфии ПЩЖ. УЗИ шеи выполнялось оперирующим хирургом. Если результаты указанных методов исследований оказывались конкордантными и после операции наступало излечение пациента, необходимости прибегать к методам визуализации 2-й линии не было. Когда результаты исследований 1-й линии оказывались отрицательными/противоречивыми или заболевание персистировало после 1-й операции, мы рекомендовали пациентам выполнение ПЭТ/КТ с <sup>11</sup>С-холином (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»). Результаты визуализации 1-й линии рассценивались как противоречивые, если потенциальная аденома была выявлена только при одном виде визуализации или оба вида визуализации показали аденому, но в разных местах.

Мы проанализировали данные 334 пациентов, оперированных в нашей клинике по поводу ПГПТ, 35 из которых потребовалось выполнение ПЭТ/КТ с <sup>11</sup>С-холином.

Критерии включения:

- 1) пациентам диагностирован ПГПТ;
- 2) пациенты обследованы врачами – эндокринными хирургами, которые подтвердили показания и отсутствие противопоказаний к хирургическому вмешательству;
- 3) методы визуализации 1-й линии показывали отрицательные или противоречивые результаты, что потребовало выполнения ПЭТ/КТ с <sup>11</sup>С-холином и/или пациентам потребовалась повторная операция в связи с персистенцией ПГПТ;
- 4) получена патоморфологическая верификация аденомы/гиперплазии ПЩЖ и в исходе операции уровень ПТГ и кальция плазмы крови достигал референсного диапазона, как показатель положительного результата лечения.

Критерии исключения:

- 1) конкордантность методов визуализации 1-й линии;
- 2) не получена патоморфологическая верификация аденомы ПЩЖ и/или в исходе операции не достигнуты целевые значения ПТГ и кальция плазмы крови, то есть лечение не завершено (2 пациента исключены из исследования в связи с отказом от повторной операции).

Мы проанализировали результаты 3 методов визуализации: УЗИ органов шеи, скинтиграфии ПЩЖ и ПЭТ/КТ с <sup>11</sup>С-холином, имеющиеся у исследуемой когорты пациентов.

Точность, чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов оценивали с учетом патоморфологической послеоперационной верификации аденомы/гиперплазии и/или достижения референсного диапазона концентрации ПТГ и кальция в плазме крови. Доверительный интервал (ДИ) 95% рассчитывали методом Джеффериса.

## Результаты

В исследование включены 33 пациента, которые перенесли паратиреоидэктомию в отделении хирургической эндокринологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» с 2022 по 2024 г. Из 35 больных, имеющих ПЭТ/КТ с <sup>11</sup>С-холином, 2 исключены в связи с недостижением референсного диапазона ПТГ и кальция в плазме

| Результат |                   |      | Исход (гистология/<br>снижение кальция) |       | Итого |
|-----------|-------------------|------|-----------------------------------------|-------|-------|
|           |                   |      | нет                                     | есть  |       |
| УЗИ       | отрица-<br>тельно | абс. | 91                                      | 32    | 123   |
|           |                   | %    | 100,0                                   | 78,0  | 93,2  |
|           | положи-<br>тельно | абс. | 0                                       | 9     | 9     |
|           |                   | %    | 0,0                                     | 22,0  | 6,8   |
| Итого     |                   | абс. | 91                                      | 41    | 132   |
|           |                   | %    | 100,0                                   | 100,0 | 100,0 |

| Таблица 2. Диагностические возможности сцинтиграфии |                   |      |                                         |       |       |
|-----------------------------------------------------|-------------------|------|-----------------------------------------|-------|-------|
| Результат                                           |                   |      | Исход (гистология/<br>снижение кальция) |       | Итого |
|                                                     |                   |      | нет                                     | есть  |       |
| Сцинти-<br>графия                                   | отрица-<br>тельно | абс. | 91                                      | 27    | 118   |
|                                                     |                   | %    | 100,0                                   | 65,9  | 89,4  |
|                                                     | положи-<br>тельно | абс. | 0                                       | 14    | 14    |
|                                                     |                   | %    | 0,0                                     | 34,1  | 10,6  |
| Итого                                               |                   | абс. | 91                                      | 41    | 132   |
|                                                     |                   | %    | 100,0                                   | 100,0 | 100,0 |

| Результат |              |      | Исход (гистология/снижение кальция) |       | Итого |
|-----------|--------------|------|-------------------------------------|-------|-------|
|           |              |      | есть                                | нет   |       |
| ПЭТ/КТ    | отрицательно | абс. | 89                                  | 4     | 93    |
|           |              | %    | 97,8                                | 9,8   | 70,5  |
|           | положительно | абс. | 2                                   | 37    | 39    |
|           |              | %    | 2,2                                 | 90,2  | 29,5  |
| Итого     |              | абс. | 91                                  | 41    | 132   |
|           |              | %    | 100,0                               | 100,0 | 100,0 |

после операции и отказом пациента от повторной операции. Повторно прооперированы 4 пациента в связи с персистенцией гиперпаратиреоза после 1-й операции.

Среди 33 пациентов было 30 (90,9%) женщин и 3 (9,1%) мужчин в возрасте 58,7±17,2 года. Всего удалено 41 образование (у 8 человек удалены по 2 железы), из них гистологически верифицировано 7 гиперплазий и 34 аденомы. Из 132 исследованных зон 41 (31,1%) – положительная, 91 (69,9%) – отрицательная. Положительными по УЗИ было 9 (22% от 41), по ПЭТ/КТ – 37 (90,2%), по скинтиграфии – 14 (34,1%) зон.

УЗИ выполнено всем 33 пациентам, из которых у 18 аденома не выявлена. У остальных 15 пациентов по УЗИ заподозрена аденома, но это образование не удалось подтвердить по скинтиграфии (n=9) или она не проводилась (n=6). Диагностические возможности УЗИ представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, только у 9 пациентов на дооперационном этапе выявлена паратиреома. Стоит отметить, что повторное УЗИ тем же специалистом после визуализации на ПЭТ/КТ позволило выявить паратиреома в 50% случаев.

Скинтиграфия ПЩЖ выполнена 25 пациентам: у 4 она отрицательная, а у 12 не совпадала с результатами УЗИ. Диагностические возможности скинтиграфии представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у 14 пациентов скинтиграфия позволила выявить паратиреома.

Из 41 удаленного образования 15 были размерами менее 10 мм и все были распознаны по ПЭТ/КТ. Диагностические возможности ПЭТ/КТ с <sup>11</sup>С-холином представлены в табл. 3.

Полученные данные позволили рассчитать диагностическую точность ПЭТ/КТ с <sup>11</sup>С-холином, УЗИ шеи и статической скинтиграфии ПЩЖ, которая составила 95,5% (95% ДИ 90,9–98,1), 75,8% (95% ДИ 67,9–82,5) и 79,6% (95% ДИ 72,1–85,7) соответственно.

**Таблица 4. Эффективность методов у исследуемой когорты пациентов, %**

| Параметр                                                 | ПЭТ КТ              | УЗИ                   | Сцинтиграфия          |
|----------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|
| Точность (ДИ 95%)                                        | 95,5<br>(90,9–98,1) | 75,8<br>(67,9–82,5)   | 79,6<br>(72,1–85,7)   |
| Чувствительность                                         | 90,2<br>(78,5–96,6) | 22,0<br>(11,5–36,3)   | 34,2<br>(21,1–49,4)   |
| Специфичность                                            | 97,8<br>(93,1–99,5) | 100,0<br>(97,3–100,0) | 100,0<br>(97,3–100,0) |
| Прогностическая ценность положительного результата теста | 94,9<br>(84,5–98,9) | 100,0<br>(76,2–100,0) | 100,0<br>(83,8–100,0) |
| Прогностическая ценность отрицательного результата теста | 95,7<br>(90,1–98,5) | 74,0<br>(65,7–81,1)   | 77,1<br>(68,9–84,0)   |

Чувствительность составила 90,2% (95% ДИ 78,5–96,6), 22,0% (95% ДИ 11,5–36,3) и 34,2% (95% ДИ 21,1–49,4) соответственно, специфичность – 97,8% (95% ДИ 93,1–99,5%), 100,0% (95% ДИ 97,3–100,0), 100,0% (95% ДИ 97,3–100) соответственно.

Положительная прогностическая ценность составила 94,9% (95% ДИ 84,5–98,9%), 100,0% (95% ДИ 76,2–100,0), 100,0% (95% ДИ 83,8–100,0%) соответственно, отрицательная прогностическая ценность – 95,7% (95% ДИ 90,1–98,5%), 74,0% (95% ДИ 65,7–81,1%) и 77,1% (95% ДИ 68,9–84,0%) соответственно.

Эффективность методов у исследуемой когорты пациентов представлена в табл. 4.

Как видно из табл. 4, ПЭТ/КТ с <sup>11</sup>С-холином показывает наибольшую эффективность в исследуемой когорте пациентов.

## Обсуждение

Мы придерживаемся мнения о необходимости четкой предоперационной локализации предполагаемой аденомы, поэтому в случае неэффективности стандартной визуализации направляем пациента на ПЭТ/КТ с <sup>11</sup>С-холином. Альтернативная точка зрения заключается в том, что при неэффективности методов 1-й линии следует выполнять традиционную ревизию шеи, не прибегая к дополнительным обследованиям. Так, А. Khokar и соавт. в своем исследовании сообщают, что при явных симптомах ПГПТ и отсутствии визуализации предполагаемых аденом по данным УЗИ и сцинтиграфии их тактика ведения пациента – оперативное вмешательство в объеме ревизии шеи [10].

Среди 334 прооперированных в нашей клинике пациентов у 10% стандартные методы визуализации оказались неэффективными, что потребовало выполнения дополнительного исследования. Ограничение стандартных методов объясняется в первую очередь тем, что у 15–20% пациентов ПГПТ вызван множественным поражением ПЩЖ, однако это не единственный фактор, снижающий чувствительность визуализации [11].

К сожалению, даже при работе опытных хирургов менее чем в 5% случаев при проведении селективной паратиреоидэктомии может потребоваться повторная операция у пациентов с персистирующим (пПГПТ) или рецидивирующим ПГПТ. Основные факторы риска развития персистирующего заболевания – неизвестная локализация эктопии во время 1-й операции (выявленная у 60% пациентов с пПГПТ) [12], нераспознанное множественное поражение ПЩЖ (у 20% пациентов) [13] и отрицательные результаты предоперационной визуализации (26% случаев пПГПТ вместо менее чем 2%) [14]. Повторная операция на шее представляет собой техническую проблему из-за образования рубцов и искаженной анатомии, что затрудняет выявление патологии ПЩЖ, приводит к 5-кратному увеличению риска повторного повреждения гортанного

нерва и может быть связано со случаями послеоперационного стойкого гипопаратиреоза (до 20%) [15, 16]. С такой же проблемой сталкиваются пациенты, перенесшие в анамнезе серьезные операции на шее, в частности тотальную тиреоидэктомию. Таким образом, в сложной популяции пациентов точная локализация с помощью визуализации имеет решающее значение для достижения безопасного и окончательного излечения.

Широкий спектр традиционных методов визуализации, используемых для выявления аденом ПЩЖ, – отчасти результат того, что все они имеют свои ограничения. Методы 1-й линии инструментальной диагностики при ПГПТ – УЗИ и радионуклидные исследования (сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная КТ – ОФЭКТ, ОФЭКТ/КТ). Методы 2-й линии диагностики – мультиспиральная КТ с контрастным усилением, магнитно-резонансная томография, 4D-КТ, ПЭТ, ПЭТ/КТ [17].

Нормальную ПЩЖ трудно достоверно определить на УЗИ. Чувствительность УЗИ в случае солитарного образования опухоли щитовидной железы (ОЩЖ) по различным данным варьируется от 76 до 91% и во многом зависит от квалификации специалиста. Специфичность метода может достигать 96%. Установлены высокая положительная прогностическая значимость и диагностическая точность УЗИ ОЩЖ (93,2 и 88% соответственно) [17].

Чувствительность метода в нашем исследовании составила 22%, что можно объяснить, во-первых, наличием у 17 (51,5%) пациентов узловых образований. Известно, что сопутствующая узловатая патология, частота которой по данным некоторых наблюдений составляет 51,4%, значительно снижает чувствительность метода. Ограничение метода связано еще и с тем, что он наиболее эффективен при расположении аденомы ОЩЖ вблизи щитовидной железы и шейной части вилочковой железы. Возможности метода резко ограничены при образованиях ОЩЖ, расположенных ретротрахеально, ретрозофагеально или в случае их эктопии в средостение [18]. Чувствительность метода снижается при множественном поражении, что присутствует и в данной когорте пациентов – у 8 удалено по 2 железы. Особенность метода, кроме перечисленного, заключается в его зависимости от квалификации и профиля специалиста. Показано, что при выполнении УЗИ хирургами, проводящими операции на ПЩЖ, чувствительность метода была выше [19].

Сцинтиграфия – еще один метод визуализации 1-й линии, включенный в наше исследование. Из-за большого количества митохондрий в оксифильных клетках гиперфункционирующих ПЩЖ наблюдается высокое накопление Технеция [<sup>99m</sup>Tc] сестамиби. Чувствительность метода может варьироваться в широком диапазоне от 54 до 96%, в среднем составляя около 88% в случае солитарного образования ОЩЖ.

Множественное поражение ассоциировано со значимым снижением чувствительности: до 33% при наличии двух аденом ОЩЖ и до 44% в случае гиперплазии 4 ОЩЖ [17]. Чувствительность метода 34,2%, полученную в нашем исследовании, можно также объяснить множественным поражением ПЩЖ в исследуемой когорте. При использовании планарной сцинтиграфии или ОФЭКТ чувствительность выше при аденомах по сравнению с гиперплазией. Гиперпластические ПЩЖ обычно меньше аденом, что приводит к снижению чувствительности радионуклидной визуализации [20]. Это еще один фактор, с которым могут быть связаны низкие результаты метода у этой группы пациентов: среди 41 удаленного образования 7 по данным патоморфологического исследования оказались гиперпластическими ПЩЖ.

Преимущество радионуклидной визуализации ПЩЖ перед УЗИ заключается в выявлении эктопических желез [21], а также в более легком распознавании расположенных сзади верхних желез [22]. Возможно, это также по-

звояет легче визуализировать гиперфункционирующие ПЩЖ, расположенные в типичных местах, на фоне тиреоидита. Известно, что при тиреоидите обычно увеличиваются лимфатические узлы, которые иногда имитируют гиперфункцию ПЩЖ при УЗИ [20].

Как мы отметили ранее, оба метода, как УЗИ, так и сцинтиграфия, имеют преимущества и недостатки. Комбинация этих методов – общепризнанный «золотой стандарт» предоперационной визуализации, тем не менее она не всегда достаточна, о чем и свидетельствуют данные нашей работы. В этих сложных случаях ПЭТ/КТ с 11С-холином показал высокую эффективность.

В нашем исследовании точность ПЭТ/КТ с 11С-холином составила 95,5% (95% ДИ 90,9–98,1), чувствительность – 90,2% (95% ДИ 78,5–96,6), специфичность – 97,8% (95% ДИ 93,1–99,5), положительная прогностическая ценность – 94,9% (95% ДИ 84,5–98,9), отрицательная прогностическая ценность – 95,7% (95% ДИ 90,1–98,5). Полученные результаты согласуются с имеющимися литературными данными. В исследовании Z. Zhang и соавт., сравнивающих эффективность методов стандартной визуализации и ПЭТ/КТ с 11С-холином, чувствительность составила 88,6% [23]. В трех других исследованиях чувствительность составляла 87,0, 92,3 и 98,8% соответственно [24–26]. В исследовании сравнительной эффективности ПЭТ/КТ с 11С-метионином и 11С-холином при визуализации аденом ПЩЖ К.А. Погосян и соавт. выявили чувствительность и специфичность для ПЭТ/КТ с 11С-холином 92 и 87% соответственно [27].

Кроме того, в нашем исследовании ПЭТ/КТ показала высокую чувствительность в отношении множественного поражения: из 8 пациентов с двойными паратиреомами у 5 они были точно локализованы, еще в 2 случаях ПЭТ выявила одну пораженную железу. Однако в случае двойной гиперплазии не выявлена ни одна железа.

Большинство ПЭТ/КТ-сканеров оснащены низкодозными компьютерными томографами более высокого качества, чем большая часть ОФЭКТ/КТ-сканеров, что позволяет получать анатомические изображения с более высоким разрешением. Таким образом, локализация активности радиоактивных индикаторов в мелких очагах поражения, вероятно, будет лучше, чем при обычной ядерной визуализации, даже при добавлении ОФЭКТ/КТ. Из 41 удаленного образования 15 были размерами менее 10 мм, и все из них были распознаны ПЭТ/КТ. Кроме того, холин, – по-видимому, очень хороший радиоактивный индикатор для накопления в аденомах ПЩЖ, а не в близлежащих тканях. Более того, ПЭТ/КТ с 11С-холином может быть выполнена практически всем, включая пациентов с почечной недостаточностью, кардиостимуляторами и клаустрофобией, которые в противном случае не смогли бы пройти магнитно-резонансную томографию. Наконец, короткий физический период полураспада 11С-холина (20,4 мин) в сочетании с КТ в низких дозах приводит к гораздо меньшему радиационному облучению, чем традиционные ядерные методы и 4D-КТ. В целом, учитывая представленные здесь данные, причины для использования ПЭТ/КТ с 11С-холином для оценки аденом ПЩЖ перед операцией убедительны. Однако стоит отметить, что короткий период полураспада 11С-холина в значительной степени ограничивает его применение небольшим числом учреждений, имеющих отделения изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов, оснащенных циклотронами [28].

## Заключение

Использование оптимизированной визуализации 1-й линии для выявления и точной локализации гиперфункционирующих ПЩЖ важно, поскольку правильно проведенная 1-я операция – залог успешного излечения пациентов. Сочетание сцинтиграфии с Технеция [99mTc] сестамиби и УЗИ, выполненного опытным специалистом, –

широкодоступная и признанная стратегия 1-й линии. Существуют различные протоколы для Технеция [99mTc] сестамиби-сцинтиграфии. Широко используемая методика – двухфазная визуализация с ОФЭКТ/КТ. Двухизотопная (субтракционная) визуализация – ценный альтернативный вариант. ПЭТ/КТ с 11С-холином продемонстрировала высокую эффективность в предоперационной оценке локализации аденом ПЩЖ, даже в тех случаях, когда результаты визуализации методов 1-й линии оказались неоднозначными. Мы используем метод в сложных случаях, хотя потенциально его можно рассматривать как альтернативу методам 1-й линии. Этот вопрос остается открытым и требует накопления достаточного количества исследований, сравнивающих экономическую целесообразность.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. М.Е. Борискова – концептуализация, написание, рецензирование и редактирование; П.А. Панкова – исследование; Л.А. Хамид – написание, первоначальный вариант; М.А. Быков – методология; Д.В. Зуйкевич – программное обеспечение; К.В. Валиахмедова – курация данных; З.М. Улимбашева – визуализация; К.А. Погосян – ресурсы; Т.Л. Каронова – формальный анализ; Д.В. Рыжкова – надзор.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. M.E. Boriskova – conceptualization, writing, reviewing and editing; P.A. Pankova – research; L.A. Hamid – writing, initial version; M.A. Bykov – methodology; D.V. Zuikevich – software; K.V. Valiakhmedova – data curation; Z.M. Ulimbasheva – visualization; K.A. Poghosyan – resources; T.L. Karonova – formal analysis; D.V. Ryzhkova – supervision.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Литература/References

1. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561-9. DOI:10.1210/jc.2014-1413
2. Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(2):417-32. DOI:10.1016/j.otc.2010.01.009
3. Insogna KL. Primary Hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2018;379(11):1050-9. DOI:10.1056/NEJMc1714213
4. DeLellis RA, Mazzaglia P, Mangray S. Primary hyperparathyroidism: a current perspective. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(8):1251-62. DOI:10.5858/2008-132-1251-PHACP
5. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2017.
6. Morris MA, Saboury B, Ahlman M, et al. Parathyroid Imaging: Past, Present, and Future. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;25:12:760419. DOI:10.3389/fendo.2021.760419
7. Sukan A, Reyhan M, Aydin M, et al. Preoperative evaluation of hyperparathyroidism: the role of dual-phase parathyroid scintigraphy and ultrasound imaging. *Ann Nucl Med.* 2008;22(2):123-31. DOI:10.1007/s12149-007-0086-z
8. Patel CN, Salahudeen HM, Lansdown M, Scarsbrook AF. Clinical utility of ultrasound and 99mTc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Radiol.* 2010;65(4):278-87. DOI:10.1016/j.crad.2009.12.005

9. Hodolic M, Huchet V, Balogova S, et al. Incidental uptake of (18)F-fluorocholine (FCH) in the head or in the neck of patients with prostate cancer. *Radiol Oncol*. 2014;48(3):228-34. DOI:10.2478/raon-2013-0075
10. Khokar AM, Kuchta KM, Moo-Young TA, et al. Increasing trend of bilateral neck exploration in primary hyperparathyroidism. *Am J Surg*. 2020;219(3):466-70. DOI:10.1016/j.amjsurg.2019.09.039
11. Chakrabarty N, Mahajan A, Basu S, D'Cruz AK. Imaging Recommendations for Diagnosis and Management of Primary Parathyroid Pathologies: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*. 2024;16(14):2593. DOI:10.3390/cancers16142593
12. Gough I (2006) Reoperative parathyroid surgery: the importance of ectopic location and multigland disease. *ANZ J Surg*. 76:1048-50. DOI:10.1111/j.1445-2197.2006.03931.x
13. Jaskowiak N, Norton JA, Alexander HR, et al. A prospective trial evaluating a standard approach to reoperation for missed parathyroid adenoma. *Ann Surg*. 1996;224:308-20. DOI:10.1097/0000658-199609000-00007
14. Bergenfelz AO, Wallin G, Jansson S, et al. Results of surgery for sporadic primary hyperparathyroidism in patients with preoperatively negative sestamibi scintigraphy and ultrasound. *Langenbeck's Arch Surg*. 2011;396:83-90. DOI:10.1007/s00423-010-0724-0
15. Parikh PP, Farra JC, Allan BJ, et al. Long-term effectiveness of localization studies and intraoperative parathormone monitoring in patients undergoing reoperative parathyroidectomy for persistent or recurrent hyperparathyroidism. *Am J Surg*. 2015;210:117-22 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2014.09.039
16. Karakas E, Muller HH, Schlosshauer T, et al. Reoperations for primary hyperparathyroidism – improvement of outcome over two decades. *Langenbeck's Arch Surg*. 2013;398:99-106. DOI: 10.1007/s00423-012-1004-y
17. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. *Проблемы эндокринологии*. 2021;4. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-rekomendatsii-po-pervichnomu-giperparatireozu-kratkaya-versiya>. Ссылка активна на 12.02.2025 [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaia SS, et al. Klinicheskie rekomendatsii po pervichnomu giperparatireozu, kratkaia versia. *Problemy endokrinologii*. 2021;4. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-rekomendatsii-po-pervichnomu-giperparatireozu-kratkaya-versiya>. Accessed: 12.02.2025 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12801
18. Животов В.А., Дрожжин А.Ю., Ветшев П.С. Топическая диагностика поражений околощитовидных желез. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2017;4-2. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/topicheskaya-diagnostika-porazheniy-okoloschitovidnykh-zhelez>. Ссылка активна на 12.02.2025 [Zhivotov VA, Drozhzhin Alu, Vetshev PS. Topicheskaya diagnostika porazhenii okoloschitovidnykh zhelez. *Vestnik Natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. 2017;4-2. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/topicheskaya-diagnostika-porazheniy-okoloschitovidnykh-zhelez> Accessed: 12.02.2025 (in Russian)].
19. Zafereo M, Yu J, Angelos P, Brumund K, et al. American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section update on parathyroid imaging for surgical candidates with primary hyperparathyroidism. *Head Neck*. 2019;41(7):2398-409. DOI:10.1002/hed.25781
20. Petranović Ovcariček P, Giovanella L, Carrió Gasset I, et al. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(9):2801-22. DOI:10.1007/s00259-021-05334-y
21. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2002;235(5):665-70. DOI:10.1097/0000658-200205000-00008
22. Harari A, Mitmaker E, Grogan RH, et al. Primary hyperparathyroidism patients with positive pre-operative sestamibi scan and negative ultrasound are more likely to have posteriorly located upper gland adenomas (PLUGs). *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1717-22. DOI:10.1245/s10434-010-1493-2
23. Zhang Z, Zhao M, Chen B, et al. Comparative Analysis of Diagnostic Efficacy in Primary Hyperparathyroidism: A Comparison Analysis of 11C-Choline PET/CT, Neck Ultrasonography, 99mTc-MIBI Dual-Phase Planar Scintigraphy, and 99mTc-MIBI SPECT/CT Imaging. *J Cancer*. 2024;15(7):1863-9. DOI:10.7150/jca.91483
24. Orevi M, Freedman N, Mishani E, et al. Localization of parathyroid adenoma by <sup>11</sup>C-choline PET/CT: preliminary results. *Clin Nucl Med*. 2014;39(12):1033-8. DOI:10.1097/RLU.0000000000000607
25. Ismail A, Christensen JW, Krakauer M, et al. 11C-Choline PET/CT vs. 99mTc-MIBI/123Iodine Subtraction SPECT/CT for Preoperative Detection of Abnormal Parathyroid Glands in Primary Hyperparathyroidism: A Prospective, Single-Centre Clinical Trial in 60 Patients. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(11):975. DOI:10.3390/diagnostics10110975
26. Liu Y, Dang Y, Huo L, et al. Preoperative Localization of Adenomas in Primary Hyperparathyroidism: The Value of 11C-Choline PET/CT in Patients with Negative or Discordant Findings on Ultrasonography and 99mTc-Sestamibi SPECT/CT. *J Nucl Med*. 2020;61(4):584-9. DOI:10.2967/jnumed.119.233213
27. Погосян К.А., Каронова Т.Л., Рыжкова Д.В., и др. Сравнение ПЭТ/КТ с <sup>11</sup>C-метионином и <sup>11</sup>C-холином при визуализации аденом околощитовидных желез: проспективное исследование. *Лучевая диагностика и терапия*. 2024;15(2):45-52 [Pogosian KA, Karonova TL, Ryzhkova DV, et al. Comparison of 11C-methionine and 11C-choline pet/ct for parathyroid visualization: a prospective study. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2024;15(2):45-52 (in Russian)]. DOI:10.22328/2079-5343-2024-15-2-45-52
28. Parvinian A, Martin-Macintosh EL, Goenka AH, et al. 11C-Choline PET/CT for Detection and Localization of Parathyroid Adenomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210(2):418-22. DOI:10.2214/AJR.17.18312

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.04.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 25.06.2025



OMNIDOCTOR.RU

# Гипопитуитаризм: особенности дебюта и дифференциальной диагностики (клинический случай)

В.С. Леднева, И.А. Бавыкина<sup>✉</sup>, А.С. Иванникова, К.О. Овсянникова, М.Б. Ремезов

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

## Аннотация

Гипопитуитаризм – эндокринное заболевание, характеризующееся отсутствием или снижением выработки нейrogормонов гипоталамуса, а также одного или более гормонов гипофиза. Наиболее часто заболевание проявляется дефицитом соматотропного гормона, основной клинический симптом которого – низкорослость пациентов. При отсутствии задержки роста у детей заподозрить гипопитуитаризм возможно только при выявлении отклонений гормонального профиля пациента и проведении магнитно-резонансного исследования гипоталамо-гипофизарной области, что затрудняет постановку диагноза и препятствует своевременному назначению заместительной гормональной терапии. В статье приведен клинический случай пациентки в возрасте 4 лет с дебютом гипопитуитаризма в виде прогрессирующего ожирения на первом году жизни без задержки роста. По данным объективного осмотра, кроме избыточного развития подкожно-жировой клетчатки других симптомов эндокринной патологии не выявлено. Девочка длительно наблюдалась детским эндокринологом и педиатром по поводу ожирения, субклинического гипотиреоза и получала заместительную гормональную терапию левотироксином натрия. Диагноз гипопитуитаризма установлен только в возрасте 3 лет после проведенного комплексного стационарного обследования с определением гормонального профиля, магнитно-резонансной томографии головного мозга, которое выявило наличие изменений в структуре нейрогофиза, несахарного диабета, вторичного гипотиреоза и косвенных признаков вторичного гипокортицизма (низкого уровня кортизола) у ребенка. Гипопитуитаризм представляет собой заболевание, достаточно сложное в диагностике, поэтому следует внимательнее относиться к пациентам не только с задержкой роста, но и с ожирением, резистентным к стандартной терапии.

**Ключевые слова:** гипопитуитаризм, ожирение, дети

**Для цитирования:** Леднева В.С., Бавыкина И.А., Иванникова А.С., Овсянникова К.О., Ремезов М.Б. Гипопитуитаризм: особенности дебюта и дифференциальной диагностики (клинический случай). Consilium Medicum. 2025;27(4):229–232. DOI: 10.26442/20751753.2025.4.203242

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## Введение

Гипопитуитаризм относится к редким наследственным заболеваниям (распространенность – 1:13,3 тыс. детского населения в Российской Федерации), тем не менее врачи должны иметь настороженность в отношении данной патологии в связи с особенностями течения заболевания и трудностями в процессе диагностики [1, 2]. По данным ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», на 2023 г. среди детей с низкорослостью, включенных в регистр организации, 61% (217 из 354 пациентов) имеют гипопитуитаризм [3]. Однако не только низкорослость является основополагающим симптомом нозологии в связи с тем, что патология характеризуется недостаточностью функции гипоталамуса или гипофиза, при котором может наблюдаться снижение/прекращение продукции как одного, так и нескольких тропных гормонов. Гипопитуитаризм может быть как самостоятельным заболеванием, так и входить в симптомокомплекс различных синдромов [1, 4–6]. Зачастую эндокринная патология приобретает семейный характер, тогда диагностика в некоторой степени упрощается [7].

Оценка клинической картины и результатов лабораторных и инструментальных исследований составляет осно-

ву в диагностике гипопитуитаризма, но неспецифические и/или стертые симптомы заболевания могут привести к поздней диагностике и тяжелым осложнениям как у детей, так и у взрослых [8, 9]. Современные методы визуализации (магнитно-резонансная томография – МРТ – головного мозга с тонкими срезами с центром в гипоталамо-гипофизарной области) и применение генетических технологий (секвенирования генов следующего поколения, участвующих в развитии гипофиза, сравнительной геномной гибридизации на основе массива данных и/или геномного анализа) вносят существенный вклад в раннюю диагностику врожденного гипопитуитаризма. Своевременность проведения МРТ головного мозга имеет решающее значение у новорожденных или в случаях тяжелого гормонального дефицита для дифференциальной диагностики и уточнения диагноза [10]. Пациентам с установленным диагнозом требуется пожизненное наблюдение у эндокринолога, в том числе во взрослом возрасте, с мультидисциплинарным ведением пациентов с синдромными формами или сопутствующими заболеваниями. Цели лечения включают облегчение симптомов, профилактику сопутствующих заболеваний и острых осложнений, а также оптимальную

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Бавыкина Ирина Анатольевна** – д-р мед. наук, доц. каф. факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: i-bavikina@yandex.ru

**Леднева Вера Сергеевна** – д-р мед. наук, доц., зав. каф. факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко»

**Иванникова Анна Сергеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко»

**Овсянникова Кристина Олеговна** – ординатор каф. факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко»

**Ремезов Михаил Борисович** – студент педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко»

<sup>✉</sup>**Irina A. Bavykina** – D. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: i-bavikina@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1062-7280

**Vera S. Ledneva** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0000-0002-8819-3382

**Anna S. Ivannikova** – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0000-0002-3664-6394

**Kristina O. Ovsyannikova** – Resident, Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0009-0009-4372-5021

**Mikhail B. Remezov** – Student, Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0000-0003-1598-6768

# Hypopituitarism: features of the debut and differential diagnosis (clinical case)

Vera S. Ledneva, Irina A. Bavykina<sup>✉</sup>, Anna S. Ivannikova, Kristina O. Ovsyannikova, Mikhail B. Remezov

Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

## Abstract

Hypopituitarism is an endocrine disorder characterized by the absence or decreased production of hypothalamic neurohormones and one or more pituitary hormones. The disease most often manifests itself as a deficiency of somatotrophic hormone, the main clinical symptom of which is short stature in patients. In the absence of growth retardation in children, hypopituitarism can only be suspected if abnormalities in the patient's hormonal profile are detected and magnetic resonance imaging of the hypothalamic-pituitary region is performed, which complicates diagnosis and prevents timely administration of hormone replacement therapy. The article presents a clinical case of a 4-year-old patient with the onset of hypopituitarism in the form of progressive obesity in the first year of life without growth retardation. According to objective examination data, no other symptoms of endocrine pathology were detected except for excessive development of subcutaneous fat. The girl was observed for a long time by a pediatric endocrinologist and pediatrician for obesity, subclinical hypothyroidism and received hormone replacement therapy with sodium levothyroxine. The diagnosis of hypopituitarism was established only at the age of 3 years after a comprehensive inpatient examination with determination of the hormonal profile, magnetic resonance imaging (MRI) of the brain, which revealed changes in the structure of the neurohypophysis, diabetes insipidus, secondary hypothyroidism and indirect signs of secondary hypocorticism (low cortisol levels) in the child. Hypopituitarism is a disease that is quite difficult to diagnose, so it is necessary to pay more attention to patients not only with growth retardation, but also to patients with obesity resistant to standard therapy.

**Keywords:** hypopituitarism, obesity, children

**For citation:** Ledneva VS, Bavykina IA, Ivannikova AS, Ovsyannikova KO, Remezov MB. Hypopituitarism: features of the debut and differential diagnosis (clinical case). Consilium Medicum. 2025;27(4):229–232. DOI: 10.26442/20751753.2025.4.203242

социальную и образовательную интеграцию [11–13]. Несмотря на неблагоприятный прогноз относительно выздоровления детей, можно говорить о хорошем прогнозе относительно продолжительности жизни. Сохранение высокого качества жизни пациентов, находящихся на пожизненной гормональной терапии, также можно отнести к приоритетной задаче врачебного сообщества.

## Клинический случай

Пациентка А. в возрасте 4 лет поступила для проведения обследования и коррекции терапии в БУЗ ВО ВОДКБ №1 ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» с диагнозом: гипопитуитаризм; ожирение 4-й степени, морбидное; инсулинорезистентность; несахарный диабет; вторичный гипотиреоз; угроза развития острой надпочечниковой недостаточности.

По данным анамнеза, пациентка родилась от первой, патологически протекавшей беременности на фоне позднего гестоза с угрозой прерывания на всем протяжении. Роды – первые на сроке 38 нед, самостоятельные с двукратным тугим обвитием пуповиной. При рождении масса тела ребенка составляла 2850 г, длина тела – 51 см. В возрасте 2 мес пациентке проведено оперативное удаление гемангиомы волосистой части кожи головы. На первом году жизни ребенка наблюдалась задержка нервно-психического развития. Динамика физического развития девочки характеризовалась избыточной прибавкой массы тела на протяжении всего периода грудного возраста – ежемесячно по 1–1,5 кг. В возрасте 6 мес пациентка направлена на консультацию детского эндокринолога (к данному возрасту масса тела девочки составила 10 кг); рис. 1. На основании проведенного обследования (объективного осмотра, оценки физического развития, биохимического анализа крови с исследованием уровня глюкозы, холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности и липопротеинов низкой плотности, уровня тиреоидных гормонов) ребенку поставлен диагноз: ожирение 1-й степени; гиперлипидемия; субклинический гипотиреоз. Рекомендована диетотерапия (произведен расчет суточного количества калорий, белка, углеводов и жиров), назначен левотироксин натрия в дозе 25 мкг. Ребенок проконсультирован врачом-генетиком, который установил наличие семейной гиперлипидемии. Несмотря на назначенное лечение, наблюдалось прогрессирование

**Рис. 1. Пациентка А. в возрасте 6 мес.**  
Масса тела – 10 кг (SDS индекса массы тела +2,2).



ожирения: к 2 годам масса тела пациентки составляла 23,5 кг, Standard Deviation Score (SDS) индекса массы тела +3,6, что соответствовало ожирению 3-й степени (рис. 2). В возрасте 2,5 года пациентка госпитализирована в эндокринологическое отделение БУЗ ВО ВОДКБ №1 для обследования. В результате проведенных лабораторных и инструментальных исследований у ребенка помимо ожирения 3-й степени и гипотиреоза выявлен несахарный диабет и назначено лечение десмопрессином в дозе 50 мкг под контролем удельного веса мочи. При проведении МРТ головного мозга отмечены снижение интенсивности сигнала от нейрогипофиза, мелкокистозная структура шишковидной железы. Костный возраст у девочки соответствовал паспортному по данным рентгенографии кистей. Оценка уровня адренокортикотропного гормона и кортизола в сыворотке крови не выявила отклонений от нормы. Впервые снижение уровня кортизола в сыворотке крови и в суточном количестве мочи у пациентки отмечено в возрасте 3 лет при плановой госпитализации в эндокринологический центр БУЗ ВО ВОДКБ №1. Уровень адренокортикотропного гормона у больной находился в пределах референсных значений. Проведенное обследование позволило установить у ребенка диагноз: гипопитуитаризм; ожирение 4-й степени, морбидное. инсулинорезистентность; несахарный диабет; вторичный гипотиреоз; угроза развития острой надпочечниковой недостаточности.



**Рис. 2. Пациентка А. в возрасте 2 лет.**  
Масса тела – 23,5 кг  
(SDS индекса массы тела +3,6).

На момент описания клинического случая пациентки в возрасте 4 лет рост ребенка составлял 105 см, SDS роста -1,2, масса тела – 30 кг, SDS индекса массы тела +5,2 (рис. 3). При осмотре: кожа чистая, стрии отсутствуют. Распределение избыточно развитой подкожно-жировой клетчатки преимущественно на животе. Щитовидная железа не пальпируется. Со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной системы отклонений при физикальном осмотре не выявлено. Проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование (общеклинические анализы крови и мочи – без отклонений от нормы; при исследовании гормонального профиля отмечено снижение уровня кортизола, тироксина, остальные показатели находились в пределах возрастной нормы). Учитывая декомпенсацию гипотиреоза, ребенку увеличена доза левотироксина натрия до 37,5 мкг/сут, продолжена заместительная терапия десмопрессином.

## Обсуждение

В описанном клиническом случае диагноз гипопитуитаризма ребенку установлен достаточно поздно – в возрасте 3 лет. Данный факт можно объяснить отсутствием задержки роста у пациентки, характерной для данного заболевания. Имеющееся у ребенка ожирение объяснено клиницистами снижением функции щитовидной железы и семейной гиперхолестеринемией, что отсрочило дальнейший диагностический поиск причин прогрессирования ожирения. Отсутствие эффекта от назначенной диетотерапии и заместительной гормональной терапии левотироксином натрия, выявление клинико-лабораторных признаков несахарного диабета центрального генеза и снижения уровня кортизола, косвенно указывающего на вторичный гипокортицизм, позволили установить наличие гипопитуитаризма у ребенка.

## Заключение

Гипопитуитаризм, особенно его изолированные формы, зачастую скрывается под маской других заболеваний эндокринной системы, в связи с чем врачам-педиатрам и детским эндокринологам необходимо исключать данное заболевание у детей раннего возраста с ожирением, проводить динамическую оценку физического развития и исследовать гормональный профиль пациента при отсутствии эффекта от диетотерапии. Ранняя диагностика и своевременное начало заместительной гормональной терапии позволяют нормализовать гормональный фон пациентов и улучшить качество жизни пациентов.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все ав-



**Рис. 3. Пациентка А. в возрасте 4 лет.**  
Масса тела – 30 кг  
(SDS индекса массы тела +5,2).

торы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентки на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

**Consent for publication.** The authors obtained the written consent of the patient's legal representatives for the analysis and publication of medical data and photographs.

## Литература/References

1. Волеводз Н.Н. Системные и метаболические эффекты гормона роста у детей с различными вариантами низкорослости: дис. ... д-ра мед. наук. М. 2005 [Volevodz NN. Sistemnyye i metabolicheskie efekty gormona rosta u detei s razlichnymi variantami nizkoroslosti: dis. ... d-ra med. nauk. Moscow. 2005 (in Russian)]
2. Никитина Т.В., Воронникова С.Ю., Дзеранова Л.К. и др. Гонадотропинома, длительно протекающая под маской гиперпролактинемии: представление клинического наблюдения. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2024;3(1):68-74 [Nikitina TV, Vorotnikova SYu, Dzeranova LK, et al. Gonadotropin, long-term hyperprolactinemia under the mask: a presentation of clinical observation. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2024;3(1):68-74 (in Russian)]. DOI:10.14341/brh12710
3. Вадина Т.А., Елфимова А.Р., Ковалева Е.В. и др. Структура орфанных эндокринных заболеваний у детей в эндокarte ГНЦ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России. Персонализированная медицина и практическое здравоохранение: сборник тезисов X (XXIX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. М. 2023; с. 50-1 [Vadina TA, Elfimova AR, Kovaleva EV, et al. Struktura orfannykh endokrinnykh zabolevaniy u detei v endokarte GNTS FGBU "NMITs Endokrinologii" Minzdrava Rossii. Personalizirovannaya meditsina i prakticheskoe zdavoookhranenie: sbornik tezisov X (XXIX) Natsionalnogo kongressa endokrinologov s mezhdunarodnym uchastiem. Moscow. 2023; p. 50-1 (in Russian)]. DOI:10.14341/Cong23-26.05.23-50-51

4. Дегтярева А.В., Пучкова А.А., Болмасова А.В., Меликян М.А. Холестаз, гипогликемия и необычный фенотип как проявления врожденного гипопитуитаризма в составе синдрома моносомии 18p-. *Медицинский совет*. 2018;(2):233-7 [Degtyareva AV, Puchkova AA, Balmasova AV, Melikyan MA. Cholestasis, hypoglycemia and an unusual phenotype as a manifestation of congenital hypopituitarism in the monosomy syndrome 18p-. *Meditsinskiy sovet*. 2018;(2):233-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-2-233-237
5. Рудакова А.А. Диагностический алгоритм выявления низкорослости у детей. *Молодежный инновационный вестник*. 2023;12(S2):339-40 [Rudakova AA. Diagnostic algorithm for detecting stunting in children. *Molodezhnyy innovatsionnyy vestnik*. 2023;12(S2):339-40 (in Russian)].
6. Шайдуллина М.Р., Карпова О.А., Шакирова А.Р., Демина Н.А. Синдром МЕМО: сложность верификации диагноза. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022;67(5):220-4 [Shaidullina MR, Karpova OA, Shakirova AR, Demina NA. MEMO syndrome: the difficulty of verifying the diagnosis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2022;67(5):220-4 (in Russian)]. DOI:10.21508/1027-4065-2022-67-5-220-224
7. Сагитова Г.Р., Давыдова О.В., Антонова А.А. и др. Семейный вариант гипопитуитаризма (клинические случаи). *Главный врач Юга России*. 2023;90(4):17-21 [Sagitova GR, Davydova OV, Antonova AA, et al. A family variant of hypopituitarism (clinical cases). *Glavnyy vrach Yuga Rossii*. 2023;90(4):17-21 (in Russian)].
8. Рыжкова Е.Г., Ладыгина Д.О. Первичный гипотиреоз и постменопауза как причины отсроченной диагностики пангипопитуитаризма у пациентки с гормонально-неактивной аденомой гипофиза. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(5):32-8 [Ryzhkova EG, Ladygina DO. Primary hypothyroidism and postmenopause as causes of delayed diagnosis of panhypopituitarism in a patient with hormone-inactive pituitary adenoma. *Problemy endokrinologii*. 2022;68(5):32-8 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl13128
9. Kitanosono H, Shiraishi H, Nagaoka A, et al. Case of flexion contracture associated with hypopituitarism. *Brain Nerve*. 2019;6(71):617-21. DOI:10.11477/mf.1416201324
10. Castets S, Thomas-Teinturier C, Villanueva C, et al. Diagnosis and management of congenital hypopituitarism in children. *Arch Pediatr*. 2024;3(31):165-71. DOI:10.1016/j.arcped.2024.01.003
11. Woelfle J, Schnabel D, Binder G. The treatment of growth disorders in childhood and adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2024;3(121):96-106. DOI:10.3238/arztebl.m2023.0247
12. Miller BS, Blair J, Horikawa R, et al. Developments in the management of growth hormone deficiency: clinical utility of somapacitan. *Drug Des Devel Ther*. 2024;18:291-306. DOI:10.2147/DDDT.S315172
13. Loftus J, Quitmann J, Valluri SR. Health-related quality of life in pre-pubertal children with pediatric growth hormone deficiency: 12-month results from a phase 3 clinical trial of once-weekly somatogron versus once-daily somatropin. *Curr Med Res Opin*. 2024;2(40):175-84. DOI:10.1080/030077995.2023.2290623

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.06.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 25.06.2025



OMNIDOCTOR.RU

# Роль провоспалительных цитокинов в комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы, осложненным остеомиелитом

Ю.Г. Луценко<sup>1</sup>, И.С. Карабак<sup>✉2</sup>, И.Б. Андриенко<sup>1</sup>, К.С. Карабак<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия;

<sup>2</sup>ГБУ ДНР «Центральная городская клиническая больница №9 г. Донецка», Донецк, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Синдром диабетической стопы (СДС), осложненный остеомиелитом, является тяжелым последствием сахарного диабета, часто приводящим к ампутациям. Хроническое воспаление и дисбаланс цитокинов (интерлейкинов – ИЛ-1β и 6, фактора некроза опухоли α – ФНО-α) играют ключевую роль в патогенезе, что делает актуальным поиск методов иммуномодулирующей терапии, таких как озонотерапия (ОТ).

**Цель.** Изучить роль провоспалительных цитокинов в комплексном лечении больных с СДС, осложненным остеомиелитом.

**Материалы и методы.** В исследование включены 62 пациента с СДС, осложненным остеомиелитом, разделенные на 2 группы: основная (n=31) получала стандартное лечение, дополненное ОТ (внутривенные инфузии озонированного физраствора) и ультразвуковой кавитацией (УЗК) очагов остеомиелита, группа сравнения (n=31) – только стандартное лечение. Уровни ИЛ-1β, ФНО-α и ИЛ-6 измеряли методом ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) до лечения и на 14–15-е сутки после него.

**Результаты.** В основной группе уровни ИЛ-1β, ФНО-α и ИЛ-6 снизились в 4,4, 10,24 и 3,2 раза соответственно ( $p<0,001$ ). Частота послеоперационных осложнений (флегмон) была ниже в основной группе (9,7% vs 22,6%;  $p=0,04$ ). Средняя продолжительность госпитализации сократилась с  $20,3\pm4,84$  до  $14,9\pm2,08$  дня.

**Заключение.** ОТ и УЗК продемонстрировали выраженное иммуномодулирующее действие, снижая уровень провоспалительных цитокинов и улучшая клинические исходы. Включение ОТ и УЗК в комплексное лечение СДС, осложненного остеомиелитом, целесообразно для сокращения сроков заживления и уменьшения осложнений.

**Ключевые слова:** диабетическая стопа, остеомиелит, цитокины, озонотерапия, ультразвуковая кавитация

**Для цитирования:** Луценко Ю.Г., Карабак И.С., Андриенко И.Б., Карабак К.С. Роль провоспалительных цитокинов в комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы, осложненным остеомиелитом. Consilium Medicum. 2025;27(4):233–236. DOI:10.26442/20751753.2025.4.203311

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## ORIGINAL ARTICLE

# The role of proinflammatory cytokines in the comprehensive treatment of patients with diabetic foot syndrome complicated by osteomyelitis

Yuriy G. Lutsenko<sup>1</sup>, Igor S. Karabak<sup>✉2</sup>, Igor B. Andrienko<sup>1</sup>, Kirill S. Karabak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia;

<sup>2</sup>Central City Clinical Hospital No.9 of Donetsk, Donetsk, Russia

## Abstract

**Background.** Diabetic foot syndrome (DFS) complicated by osteomyelitis is a severe consequence of diabetes mellitus, often leading to amputations. Chronic inflammation and cytokine imbalance (interleukin – IL-1β, 6, tumor necrosis factor – TNF-α) play a key role in pathogenesis, making the search for immunomodulatory therapies, such as ozone therapy (OT), highly relevant.

**Aim.** To study the role of proinflammatory cytokines in the complex treatment of patients with DFS complicated by osteomyelitis.

**Materials and methods.** The study included 62 patients with DFS complicated by osteomyelitis, divided into two groups: the main group (n=31) received standard treatment supplemented with OT (intravenous infusions of ozonated saline) and ultrasonic cavitation (USC) of osteomyelitic lesions, while the control group (n=31) received only standard treatment. Levels of IL-1β, TNF-α, and IL-6 were measured using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay before treatment and on days 14–15.

**Results.** In the main group, levels of IL-1β, TNF-α and IL-6 decreased by 4.4, 10.24 and 3.2 times respectively ( $p<0.001$ ). The frequency of postoperative complications (phlegmons) was lower in the main group (9.7% vs 22.6%;  $p=0.04$ ). The average hospitalization duration decreased from  $20.3\pm4.84$  to  $14.9\pm2.08$  days.

**Conclusion.** OT and USC demonstrated significant immunomodulatory effects, reducing pro-inflammatory cytokine levels and improving clinical outcomes. The inclusion of OT and USC in the comprehensive treatment of diabetic foot syndrome complicated by osteomyelitis is advisable to reduce healing time and complications.

**Keywords:** diabetic foot, osteomyelitis, cytokines, ozone therapy, ultrasonic cavitation

**For citation:** Lutsenko YuG, Karabak IS, Andrienko IB, Karabak KS. The role of proinflammatory cytokines in the comprehensive treatment of patients with diabetic foot syndrome complicated by osteomyelitis. Consilium Medicum. 2025;27(4):233–236. DOI: 10.26442/20751753.2025.4.203311

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Карабак Игорь Сергеевич** – врач-хирург хирургического отделения ГБУ ДНР «ЦГКБ №9 г. Донецка». E-mail: karabak.igor@yandex.com; SPIN-код: 3827-7302

**Луценко Юрий Григорьевич** – д-р мед. наук, доц. каф. хирургии фак-та непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «ДонГМУ им. М. Горького». SPIN-код: 2745-5102

✉ **Igor S. Karabak** – surgeon, Central City Clinical Hospital No. 9 of Donetsk. E-mail: karabak.igor@yandex.com; ORCID: 0009-0007-4534-7517

**Yuriy G. Lutsenko** – D. Sci. (Med.), Gorky Donetsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-9442-5207

## Введение

Число людей, страдающих от сахарного диабета (СД), продолжает неуклонно расти во всем мире. Согласно данным Международной федерации диабета [1] к 2021 г. число взрослых в возрасте от 20 до 79 лет, столкнувшихся с этим заболеванием, превысило 537 млн человек. На протяжении последних десятилетий отмечается устойчивый рост заболеваемости и распространенности СД [2]. Это заболевание входит в число ведущих причин смертности в мире, что во многом связано с его тяжелыми осложнениями [3]. Одним из наиболее серьезных последствий СД является синдром диабетической стопы (СДС), который нередко приводит к необходимости ампутации нижних конечностей [4]. Местные воспалительные процессы в ранах при СДС имеют тенденцию к системному распространению. Это происходит под влиянием факторов неспецифической и иммунной защиты, а также из-за активности клеток, участвующих в развитии раневого процесса, таких как нейтрофилы, тромбоциты, лимфоциты и моноциты-макрофаги [5, 6]. Активация этих клеток сопровождается выработкой медиаторов воспаления – цитокинов, которые регулируют защитные процессы. Среди них выделяют провоспалительные цитокины (интерлейкины – ИЛ-1 $\beta$  и 6, фактор некроза опухоли  $\alpha$  – ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительные (интерферон  $\gamma$ , ИЛ-10). Цитокины также играют важную роль в регуляции иммунных реакций, способствуя активации, пролиферации и дифференцировке клеток лимфоцитарного ряда (например, трансформирующий фактор роста 1 $\beta$  и др.) [5, 7]. При этом одна клетка может синтезировать несколько видов цитокинов, а разные типы клеток – производить одинаковые цитокины. Традиционным методом лечения остеомиелита любой локализации является хирургическое удаление некротизированной или инфицированной кости [8]. Хирургическое лечение позволяет полностью удалить инфицированную кость и сократить продолжительность антибактериальной терапии. Однако агрессивная хирургическая тактика может привести к потере тканей стопы [9].

В контексте современных методов лечения СДС, включая иммуномодулирующую терапию, особое внимание уделяется исследованию состояния цитокиновой системы. Это важно как для понимания механизмов развития патологии на фоне метаболических нарушений, так и для оценки эффективности различных подходов к ее лечению.

**Цель исследования** – изучить роль провоспалительных цитокинов в комплексном лечении больных с СДС, осложненным остеомиелитом.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 62 пациента с СДС, осложненным остеомиелитом, у которых степень поражения стопы соответствовала III стадии по классификации F. Wagner. Все пациенты прооперированы в Городском центре диабетической стопы при хирургическом отделении ГБУ ДНР «ЦГКБ №9 г. Донецка» с декабря 2023 по май 2025 г. Перед включением в исследование все участники подписали информированное согласие. Критериями отбора для основной группы и группы сравнения стали подтвержденный диагноз СД, осложненный остеомиелитом стопы, возраст от 18 до 60 лет, а также отсутствие беременности и периода лактации. Всем пациентам перед хирургическим вмешательством сонографически подтвержден удовлетворительный кровоток по артериям нижних ко-

нечностей. Хирургическое лечение включало экзартикуляцию пораженных пальцев с резекцией соответствующих плюсневых костей. Результаты реваскуляризации были сопоставимы в обеих группах.

Среди участников исследования было 37 (59,7%) мужчин и 25 (40,3%) женщин. Средний возраст пациентов составил  $63,5 \pm 13,5$  года. У всех пациентов диагностирован СД 2-го типа со средней продолжительностью заболевания  $10,2 \pm 4,5$  года. Средний уровень гликированного гемоглобина составил  $8,3 \pm 1,4\%$ . У всех больных выявлен одиночный очаг остеомиелита, локализовавшийся в области переднего отдела стопы, который был следствием распространения гнойно-некротического процесса из трофической язвы. Пациенты разделены на 2 группы методом простой рандомизации: основная группа ( $n=31$ ), получавшая комплексное лечение, и группа сравнения ( $n=31$ ), получавшая стандартное лечение.

Обе группы получали стандартную терапию, включающую хирургическое вмешательство (экзартикуляцию пораженного пальца с резекцией головки плюсневой кости), эмпирическую антибактериальную терапию цефазолином IV поколения с последующим переходом на препараты в зависимости от чувствительности микрофлоры, коррекцию углеводного обмена с помощью индивидуально подобранной инсулинотерапии, детоксикацию посредством инфузионной терапии и иммобилизацию с использованием разгрузочных повязок Orthoforma Cast. Основная группа дополнительно получала озонотерапию (ОТ) и ультразвуковую кавитацию (УЗК), которые проводили в течение первых 7 дней после госпитализации. ОТ включала внутривенные инфузии озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 1,5–5 мг/л и скоростью озонирования 0,25 л/мин в течение 15 мин. УЗК трофических язв производили ультразвуковым диссектором SONOCA 180 (Soring, Германия). Акустической средой служил 0,9 % раствор натрия хлорида при резонансной частоте 25,9 кГц, мощности 2 Вт/см<sup>2</sup> и амплитуде колебаний 0,05 мм на расстоянии от торца волновода до раны 2–3 мм. Процедуру выполняли в течение 2–3 мин ежедневно 7 дней для улучшения течения послеоперационного периода и в целом результатов лечения.

Группы были сопоставимы по возрасту, длительности течения СД и локализации поражений, что обеспечивало корректность сравнения. Для контроля результатов лабораторных исследований использовали данные группы условно здоровых лиц ( $n=31$ ). Диагностику остеомиелита проводили с помощью рентгенографии пораженных стоп в 2 проекциях и теста «зонд к кости». Диагноз считался подтвержденным при сочетании положительного теста «зонда к кости» с рентгенологическими признаками остеомиелита. Бактериологическое исследование костной ткани использовалось для подбора антибактериальной терапии, но не для определения показаний к операции. Основными критериями оценки эффективности лечения были наличие или отсутствие осложнений в области послеоперационных ран, а также сроки начала формирования послеоперационного рубца, что отражало скорость репаративных процессов. Для анализа уровня цитокинов у пациентов брали кровь из кубитальной вены утром натощак в объеме 3 мл с использованием вакуумной системы Vacutainer с этилендиаминтетрауксусной кислотой. В плазме, полученной после центрифугирования, определяли

**Андрienko Игорь Борисович** – д-р мед. наук, доц. каф. хирургии фак-та непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «ДонГМУ им. М. Горького». SPIN-код: 2859-9058

**Карабак Кирилл Сергеевич** – ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «ДонГМУ им. М. Горького»

**Igor B. Andrienko** – D. Sci. (Med.), Gorky Donetsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-3370-0439

**Kirill S. Karabak** – Resident, Gorky Donetsk State Medical University. ORCID: 0009-0002-1569-4669

уровни ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 с помощью метода ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) – иммуноферментной тест-системой ELISA Kit («Вектор-Бест», Новосибирск; «Цитокин», Санкт-Петербург). Исследования проводили дважды: на 1 и 14-е сутки лечения (7-е сутки после операции). Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Statistica 10 (Stat Soft Inc., США). Для описания результатов рассчитывали медиану (Me) и 50% межквартильный интервал (Q1–Q3).

## Результаты

Все 62 участника исследования его завершили, анализу подверглись все 62 наблюдения. Нежелательные эффекты отсутствовали. Все больные прооперированы в объемах одноэтапной экзартикуляции одного или нескольких пальцев стопы с радикальной резекцией головок соответствующих плюсневых костей в пределах здоровой костной ткани. Послеоперационные раны ушивали первичными швами и дренировали полихлорвиниловыми дренажами сроком от 1 до 3 сут.

Исходный цитокиновый статус в 2 исследуемых группах представлен в табл. 1.

## Обсуждение

При анализе уровня цитокинов как провоспалительного, так и противовоспалительного действия в крови пациентов до начала лечения выявлено значительное статистически достоверное повышение их концентрации по сравнению с показателями контрольной группы. Уровень ИЛ-1 $\beta$  увеличился в 17,15 раза, ФНО- $\alpha$  – в 14,16 раза, а ИЛ-6 – в 6,7 раза ( $p < 0,001$ ). Такая реакция цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , 6, ФНО- $\alpha$  связана с активацией защитных механизмов в ответ на воздействие патогенных факторов в ране. Это включает привлечение в очаг воспаления нейтро-, эозинофилов и моноцитов-макрофагов, а также стимуляцию синтеза острофазовых белков и других процессов. После проведения лечения у пациентов наблюдали значительную положительную динамику в уровне цитокинов. По сравнению с исходными показателями уровень ИЛ-1 $\beta$  снизился в 4,4 раза, ФНО- $\alpha$  – в 10,24 раза, а ИЛ-6 – в 3,2 раза ( $p < 0,001$  для всех показателей). Это свидетельствует о снижении воспалительной активности и переходе к следующей фазе заживления раны. Завершение фазы гидратации, которая сопровождалась активностью макрофагов и очищением раны, привело к активации пролиферативных процессов. На этом этапе ключевую роль играют фибробласты, которые отвечают за синтез коллагеновых волокон и компонентов основного вещества соединительной ткани, что способствует восстановлению тканей. Динамика цитокинового статуса на 14-й день лечения у 2 исследуемых групп представлена в табл. 2.

Различия в уровнях ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  между основной группой и группой сравнения оказались статистически значимыми. В основной группе наблюдалось снижение уровня ИЛ-1 $\beta$  в 1,58 раза, а ФНО- $\alpha$  – в 2,43 раза ( $p < 0,001$ ). Это указывает на уменьшение провоспалительных эффектов, включая специфические цитотоксические реакции клеточного иммунитета, как на местном (в ране), так и на системном уровне. Уровень ИЛ-6, маркера провоспалительных реакций, также достоверно снизился в основной группе в 1,8 раза по сравнению с группой сравнения ( $p < 0,001$ ). Это свидетельствует о сокращении фазы альтеративно-экссудативного воспаления и уменьшении повреждения эндотелия. Ретроспективный анализ результатов обследования и лечения 62 пациентов выявил следующие данные: в основной группе средняя продолжительность госпитализации составила 14,9 $\pm$ 2,08 койко-дня, тогда как в группе сравнения этот показатель был значительно выше – 20,3 $\pm$ 4,84 койко-дня. Послеоперационные осложнения в виде раневых флегмон стопы диагностиро-

Таблица 1. Исходный цитокиновый статус в исследуемых группах

| Показатель, пг/мл | Группа                |                       |                     | p     |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|-------|
|                   | контрольная (n=31)    | основная (n=31)       | сравнения (n=31)    |       |
| ИЛ-1 $\beta$      | 7,3<br>(5,8–9,1)      | 7,5<br>(6,0–9,3)      | 0,43<br>(0,35–0,52) | >0,05 |
| ФНО- $\alpha$     | 103,6<br>(95,2–112,4) | 105,2<br>(96,8–114,1) | 7,3<br>(6,1–8,5)    | >0,05 |
| ИЛ-6              | 43,8<br>(38,5–49,2)   | 44,1<br>(39,0–49,5)   | 6,5<br>(5,4–7,6)    | >0,05 |

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: данные представлены как медиана (Q1; Q3), p рассчитано для сравнения контрольной и основной групп.

Таблица 2. Динамика цитокинового статуса пациентов 2 групп на 14-й день лечения

| Показатель, пг/мл | Группа             |                  | p      |
|-------------------|--------------------|------------------|--------|
|                   | контрольная (n=31) | основная (n=31)  |        |
| ИЛ-1 $\beta$      | 16,7 (12,6–22,5)   | 5,5 (4,8–6,2)    | <0,001 |
| ФНО- $\alpha$     | 28,5 (26,9–30,3)   | 11,8 (9,5–14,7)  | <0,001 |
| ИЛ-6              | 20,6 (17,9–22,9)   | 11,5 (10,4–12,9) | <0,001 |

ваны у 13 (20,1%) пациентов на 4–7-е сутки после операции. В основной группе осложнения встречались в 9,7% (n=3) случаев, а в группе сравнения – в 22,6% (n=7) случаев. Различия между группами были статистически значимыми ( $p=0,04$ ).

## Заключение

Использование ОТ и УЗК у пациентов с остеомиелитом диабетической стопы привело к значительному снижению уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , 6, ФНО- $\alpha$ ) и уменьшению частоты послеоперационных осложнений. Комплексное лечение, включающее хирургическое вмешательство, стандартную терапию, ОТ и УЗК, способствовало сокращению сроков госпитализации больных и улучшению клинических исходов. Полученные результаты подтверждают целесообразность включения ОТ и УЗК в комплексное лечение пациентов с СДС, осложненным остеомиелитом.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. И.С. Карабак, Ю.Г. Луценко – концепция и дизайн исследования; И.С. Карабак, К.С. Карабак, Ю.Г. Луценко – сбор и обработка материалов исследования; И.Б. Андриенко, И.С. Карабак, К.С. Карабак – анализ полученных данных, написание текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. I.S. Karabak, Yu.G. Lutsenko – study concept and design; I.S. Karabak, K.S. Karabak, Yu.G. Lutsenko – collection and processing of study data; I.B. Andrienko, I.S. Karabak, K.S. Karabak – data analysis, writing the text of the article.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ДонГМУ им. М. Горького» (протокол №7/5-1 от 23.01.2025). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study protocol was approved by the local ethics Committee of the Gorky Donetsk State Medical University (protocol No. 7/5-1 dated 23.01.2025). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

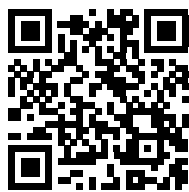
**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Литература/References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2021. PMID:35914061
2. Liu J, Ren ZH, Qiang H, et al. Trends in the incidence of diabetes mellitus: Results from the Global Burden of Disease Study 2017 and implications for diabetes mellitus prevention. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1415. DOI:10.1186/s12889-020-09502-x
3. Lin X, Xu Y, Pan X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: An analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep*. 2020;10(1):14790. DOI:10.1038/s41598-020-71908-9
4. Kerr M, Barron E, Chadwick P, et al. The cost of diabetic foot ulcers and amputations to the National Health Service in England. *Diabet Med*. 2019;36(8):995-1002. DOI:10.1111/dme.13973
5. Ernest HS, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2020;344(12):907-16. DOI:10.1056/nejm200103223441207
6. Fort MM, Cheung J, Yen D, et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity*. 2020;15(6):985-95. DOI:10.1016/s1074-7613(01)00243-6
7. Chada S, Sutton RB, Ekmekcioglu S, et al. MDA-7/IL-24 is a unique cytokine-tumor suppressor in the IL-10 family. *Int Immunopharmacol*. 2014;4(5):649-67. DOI:10.1016/j.intimp.2004.01.017
8. Кисляков В.А., Оболенский В.Н., Юсупов И.А. Синдром диабетической стопы: комплексный подход к лечению. *Русский медицинский журнал*. 2015;12:768-70 [Kislyakov VA, Obolensky VN, Yusupov IA. Diabetic foot syndrome: An integrated approach to treatment. *Russian Medical Journal*. 2015;12:768-70 (in Russian)].
9. Lipsky BA. Treating diabetic foot osteomyelitis primarily with surgery or antibiotics: have we answered the question? *Diabetes Care*. 2014;37:593-5. DOI:10.2337/dc13-2510

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.04.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 25.06.2025



OMNIDOCTOR.RU

# Моноцит-хемоаттрактантный белок-1 у пациентов с различными типами сахарного диабета: клиническая и практическая значимость

И.И. Голодников✉, М.Д. Самсонова, И.В. Кононенко, Т.В. Никонова, Е.С. Подшивалова, Е.К. Маркелова, Е.В. Бондаренко, М.Ю. Логинова, М.В. Шестакова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Моноцит-хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) играет ключевую роль в развитии воспалительных процессов, он отвечает за привлечение моноцитов и макрофагов к очагам воспаления. При сахарном диабете (СД) воспаление тесно связано как с неудовлетворительным контролем, т.е. с выраженными колебаниями гликемии и/или ее длительностью, так и с субклиническим, низкоинтенсивным воспалением жировой ткани при СД 2-го типа (СД 2). Уже показана связь между повышенным уровнем MCP-1 при СД 1-го типа (СД 1) и СД 2. В то же время данные об участии MCP-1 в патогенезе latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA) крайне ограничены.

**Цель.** Оценить уровень MCP-1 и его взаимосвязь с показателями углеводного обмена у пациентов с различными типами СД (СД 1, СД 2, LADA).

**Материалы и методы.** Исследование проводилось с февраля по ноябрь 2023 г. В исследовании приняли участие 80 человек, разделенных на 4 группы: пациенты с СД 1 (n=22), СД 2 (n=22), LADA (n=14) и здоровые добровольцы (n=22). Медиана возраста пациентов составила 26 лет [21; 32] для СД 1, 41 год [33; 51] – для СД 2, 41 год [33; 46] – для LADA и 33 года [26; 40] – для здоровых добровольцев. Критерии включения: возраст от 18 до 55 лет, индекс массы тела до 35 кг/м<sup>2</sup>, наличие одной из нозологий (СД 1, СД 2 или LADA). Критерии исключения: другие системные аутоиммунные заболевания, заболевания поджелудочной железы, прием иммуносупрессивной терапии.

**Результаты.** Уровень MCP-1 оказался достоверно повышен у пациентов с СД 1 (213 [162; 263] пг/мл) и СД 2 (228 [168; 294] пг/мл) по сравнению со здоровыми добровольцами (174 [151; 207] пг/мл;  $p < 0,05$ ). У пациентов с LADA отмечена тенденция к повышенному уровню MCP-1: 218,5 [160; 268 пг/мл] ( $p > 0,05$ ). ROC-анализ показал невозможность использования MCP-1 как дополнительного маркера для дифференциальной диагностики LADA.

**Заключение.** Повышенный уровень MCP-1 у пациентов с СД 1 и СД 2 указывает на его возможное участие в патогенезе данных типов СД. Отсутствие значимого повышения MCP-1 у пациентов с LADA ограничивает его использование в качестве диагностического маркера для данного типа заболевания.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го типа, латентный аутоиммунный диабет взрослых, моноцит-хемоаттрактантный белок-1, маркеры воспаления

**Для цитирования:** Голодников И.И., Самсонова М.Д., Кононенко И.В., Никонова Т.В., Подшивалова Е.С., Маркелова Е.К., Бондаренко Е.В., Логинова М.Ю., Шестакова М.В. Моноцит-хемоаттрактантный белок-1 у пациентов с различными типами сахарного диабета: клиническая и практическая значимость. Consilium Medicum. 2025;27(4):239–244. DOI: 10.26442/20751753.2025.4.203095

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## Введение

По данным Международной федерации диабета, на 2021 г. во всем мире зафиксировано 537 млн человек с диагнозом сахарного диабета (СД). В России по состоянию на 1 октября 2024 г. более чем 5,2 млн человек (около 3,5% населения) имеют данную нозологию согласно Федеральному регистру сахарного диабета [1, 2].

В классификацию СД входит более 10 подвидов, актуальный список которых утвержден Всемирной организацией здравоохранения в 2019 г. [3]. Особый интерес представляет гибридная форма – медленно развивающийся иммуноопосредованный СД у взрослых, ранее именуемый как LADA (latent autoimmune diabetes mellitus in adults – латентный аутоиммунный диабет взрослых).

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Голодников Иван Иванович** – аспирант  
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».  
E-mail: golodnikov.ivan@endocrincentr.ru

**Самсонова Маргарита Денисовна** – аспирант  
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

**Кононенко Ирина Владимировна** – канд. мед. наук, доц.,  
рук. отд. по вопросам исследований и разработок  
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

**Никонова Татьяна Васильевна** – д-р мед. наук, рук. отд.  
по вопросам лекарственного обеспечения и регулирования  
обращения медицинских изделий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

**Подшивалова Елизавета Сергеевна** – мл. науч. сотр. лаб. общей,  
молекулярной и популяционной генетики  
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

**Маркелова Екатерина Константиновна** – ст. администратор  
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

**Бондаренко Екатерина Владимировна** – канд. мед. наук,  
рук. Центра биобанкирования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

**Логинова Марина Юрьевна** – канд. биол. наук, рук. группы  
проточной цитометрии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

**Шестакова Марина Владимировна** – акад. РАН, д-р мед. наук,  
проф., дир. Института диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

✉ **Ivan I. Golodnikov** – Graduate Student, Endocrinology Research  
Centre. E-mail: golodnikov.ivan@endocrincentr.ru;  
ORCID: 0000-0003-0935-9004

**Margarita D. Samsonova** – Graduate Student, Endocrinology  
Research Centre. ORCID: 0000-0003-2852-807X

**Irina V. Kononenko** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Endocrinology  
Research Centre. ORCID: 0000-0003-4929-1526

**Tatiana V. Nikonova** – D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre.  
ORCID: 0000-0001-5656-2596

**Elizaveta S. Podshivalova** – Res. Assist., Endocrinology Research  
Centre. ORCID: 0009-0002-4275-847X

**Ekaterina K. Markelova** – Senior Administrator, Endocrinology  
Research Centre. ORCID: 0009-0000-9301-8848

**Ekaterina V. Bondarenko** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research  
Centre. ORCID: 0000-0003-2122-2297

**Marina Yu. Loguinova** – Cand. Sci. (Biol.), Endocrinology Research  
Centre. ORCID: 0000-0003-3775-4466

**Marina V. Shestakova** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Endocrinology  
Research Centre. ORCID: 0000-0002-5057-127X

# Monocyte chemoattractant protein-1 in patients with different types of diabetes mellitus: clinical and practical significance

Ivan I. Golodnikov✉, Margarita D. Samsonova, Irina V. Kononenko, Tatiana V. Nikonova, Elizaveta S. Podshivalova, Ekaterina K. Markelova, Ekaterina V. Bondarenko, Marina Yu. Loguinova, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) plays a crucial role in inflammatory processes by recruiting monocytes and macrophages to sites of inflammation. Inflammation is closely linked to poor control of diabetes mellitus (DM), characterized by significant glycemic fluctuations and prolonged hyperglycemia, as well as subclinical, low-grade inflammation of adipose tissue in type 2 DM. Elevated levels of MCP-1 have been associated with both type 1 and type 2 DM; however, data on its role in the pathogenesis of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) are extremely limited.

**Aim.** To evaluate MCP-1 levels and their association with glycemic control parameters in patients with different types of DM (type 1 DM, type 2 DM, and LADA).

**Materials and methods.** Between February and November 2023, 80 individuals participated in the study, divided into four groups: patients with type 1 DM (n=22), type 2 DM (n=22), LADA (n=14), and healthy volunteers (n=22). The median ages were 26 years [21; 32] for type 1 DM, 41 years [33; 51] for type 2 DM, 41 years [33; 46] for LADA, and 33 years [26; 40] for healthy controls. Inclusion criteria were age between 18 and 55 years, body mass index up to 35 kg/m<sup>2</sup>, and a diagnosis of one of the specified forms of DM. Exclusion criteria included other systemic autoimmune diseases, pancreatic diseases, and the use of immunosuppressive therapy.

**Results.** MCP-1 levels were significantly higher in patients with type 1 DM (213 [162; 263] pg/ml) and type 2 DM (228 [168; 294] pg/ml) compared to healthy volunteers (174 [151; 207] pg/ml;  $p < 0.05$ ). Patients with LADA showed a non-significant trend toward elevated MCP-1 levels (218.51 [160; 268] pg/ml;  $p > 0.05$ ). ROC analysis indicated that MCP-1 is not suitable as an additional marker for the differential diagnosis of LADA.

**Conclusion.** Elevated MCP-1 levels in patients with type 1 and type 2 DM suggest its possible involvement in the pathogenesis of these diabetes types. The lack of significant MCP-1 elevation in patients with LADA limits its utility as a diagnostic marker for this condition.

**Keywords:** type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, latent autoimmune diabetes in adults, MCP-1, inflammatory markers

**For citation:** Golodnikov II, Samsonova MD, Kononenko IV, Nikonova TV, Podshivalova ES, Markelova EK, Bondarenko EV, Loguinova MYu, Shestakova MV. Monocyte chemoattractant protein-1 in patients with different types of diabetes mellitus: clinical and practical significance. Consilium Medicum. 2025;27(4):239–244. DOI: 10.26442/20751753.2025.4.203095

Особенностью LADA является объединение фенотипов СД 2-го (СД 2) и 1-го типа (СД 1), а также части механизмов патогенеза. Фенотипически для пациентов с LADA в начале заболевания характерны наличие избыточной массы тела и эффективность таблетированных сахароснижающих препаратов, что сходно с СД 2. В то же время у таких пациентов присутствуют антитела к компонентам  $\beta$ -клеток в дебюте заболевания. Инсулинопотребность развивается в первые 6 лет от начала заболевания, но не ранее чем через 6 мес от дебюта. Наличие периода, когда эффективны таблетированные сахароснижающие препараты при одновременном наличии аутоантител, как и при СД 1, обусловлено разной степенью активности аутоиммунной реакции и разной скоростью деструкции  $\beta$ -клеток в панкреатических островках [4]. Вместе с тем у части пациентов с LADA наблюдаются избыточная масса тела и даже ожирение. Проведенные исследования показали сочетание инсулинорезистентности и аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток у пациентов с LADA [5]. Вероятно, поэтому в последней классификации СД Всемирной организацией здравоохранения данный тип диабета выделен как гибридная форма.

В основе патогенеза аутоиммунного СД можно выделить 2 ключевых момента. Во-первых, это генетическая предрасположенность, которая обусловлена наличием генов системы *HLA* (Human leukocyte antigen) и генов, регулирующих иммунный ответ *ICOS* (Inducible T-cell CO-Stimulator) и *CTLA-4* (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4). Во-вторых, активация аутоспецифичных клонов цитотоксических Т-клеток и других клеток адаптивного и врожденного звена иммунной системы, что в конечном итоге приводит к развитию воспаления панкреатических островков (инсулита) и деструкции  $\beta$ -клеток [6, 7].

В механизме развития инсулита принимают участие интерлейкины (ИЛ), которые принято разделять на 2 группы: во-первых, провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; во-вторых, цитокины, такие как ИЛ-10 и ИЛ-1RA (Interleukin-1 receptor antagonist), выполняющие защитную роль, сдерживая

воспалительные процессы и предотвращая повреждение  $\beta$ -клеток [8–10].

Иными словами, СД 1 сопровождается аутоиммунным воспалением панкреатических островков. При СД 2 наблюдается низкоинтенсивный тип воспаления, обусловленный субклиническим воспалением жировой ткани, что вносит вклад в инсулинорезистентность, лежащую в основе СД 2 [11].

Особое внимание при СД уделяется хемокину моноцит-хемоаттрактантный белок-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1 – MCP-1). MCP-1 является ключевым медиатором в процессе привлечения моноцитов и макрофагов к очагам воспаления [12]. Повышенный уровень MCP-1 наблюдается как при СД 1 [13], так и при СД 2 [14]. Исследования показывают, что при СД 2 MCP-1 вовлечен в развитие инсулинорезистентности и воспаления в жировой ткани [15]. Учитывая значимость воспалительных процессов в патогенезе различных типов СД, изучение роли MCP-1 становится важным направлением для понимания и потенциальной разработки новых терапевтических стратегий.

Кроме того, выявлено, что повышенный уровень MCP-1 связан с риском развития поздних осложнений СД, таких как диабетическая нефропатия и ретинопатия. MCP-1 стимулирует миграцию моноцитов в ткани почек и глаз, усиливая воспаление и способствуя фиброзу, что приводит к прогрессированию этих осложнений [16, 17]. Также важно отметить, что полиморфизмы в гене *MCP-1* могут оказывать влияние на уровень экспрессии этого хемокина и, соответственно, на тяжесть воспалительной реакции и степень повреждения тканей при СД. Например, полиморфизмы rs1024611 (-2518 A>G) и rs2857656 (-362 G>C) в промоторной области гена *MCP-1* увеличивают экспрессию MCP-1 и связаны с предрасположенностью к различным воспалительным заболеваниям, что может усиливать воспалительные процессы и повреждение тканей при СД [18, 19].

Новизна исследования заключается в оценке уровня MCP-1 при LADA, а также сравнительном исследовании, что до сих пор не сделано ранее.

**Цель исследования** – оценить уровень MCP-1 и его взаимосвязь с показателями углеводного обмена у пациентов с различными типами СД (СД 1, СД 2, LADA).

## Материалы и методы

Исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с февраля по ноябрь 2023 г. В него включены 4 группы: здоровые добровольцы и пациенты с СД 1 длительностью до 1 года, СД 2 длительностью до 5 лет, а также с LADA или медленно развивающимся иммуноопосредованным СД у взрослых длительностью до 5 лет.

### Критерии включения

- Наличие подписанного информированного согласия.
- Пол: мужской и женский.
- Возраст от 18 до 55 лет.
- Индекс массы тела (ИМТ) до 35 кг/м<sup>2</sup>.
- Наличие одной из нозологий:
  - СД 1, длительность до 1 года;
  - LADA, длительность до 5 лет;
  - СД 2, длительность до 5 лет.

### Критерии исключения

- Наличие другого системного аутоиммунного заболевания (со слов пациента).
- Заболевания поджелудочной железы или перенесенные ранее хирургические вмешательства на поджелудочной железе (со слов пациента).
- Прием иммуносупрессивной терапии в течение предыдущего года (со слов пациента).

Для постановки диагноза LADA использованы следующие критерии:

- повышенный титр антител к компонентам  $\beta$ -клеток;
- отсутствие потребности в инсулинотерапии в течение по крайней мере первых 6 мес после первоначального диагноза.

Выборка формировалась сплошным методом, включающим всех пациентов, соответствующих критериям и проходящих стационарное/амбулаторное лечение в указанный период. Исследование являлось наблюдательным, одномоментным, проведено в одном центре и включало две группы – здоровых добровольцев и пациентов с различными типами СД.

**Изученные показатели** включали уровень глюкозы и липидного спектра крови, определяемые на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c8000 (Abbott Laboratories, США); уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) по стандартизации NGSP; общий анализ крови с показателями лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и другими стандартными параметрами; уровень MCP-1, оцениваемый методом иммуноферментного анализа (Human MCP-1 ELISA kit, ThermoFisher, USA); антитела к GAD, тирозинфосфатазе, инсулину и островковым клеткам, определяемые стандартными лабораторными методиками.

### Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (выписка из протокола №18 от 12 октября 2022 г.). Информированное согласие подписывали все участники исследования.

**Статистический анализ** проводился с использованием IBM SPSS версии 23. Для каждой характеристики определялись медиана и 25 и 75-й процентиля. Нормальность распределения проверялась с помощью одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова ( $p=0,05$ ). Для проверки равенства средних нескольких выборок применялся критерий Краскела–Уоллиса ( $p=0,05$ ). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ ) с уровнями значимости  $p \leq 0,01$  (\*\*) и  $p \leq 0,05$  (\*).

**Таблица 1. Общая характеристика групп. Данные указаны в формате: медиана [25; 75-й процентиль]**

| Показатели                                                                          | СД 1 (N=22) | СД 2 (N=22) | LADA (N=14) | Здоровые добровольцы (N=22) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------------|
| Пол – мужчины, абс. (%)                                                             | 11 (50)     | 19 (86,4)   | 6 (42,9)    | 11 (50)                     |
| Возраст, лет                                                                        | 26 [21; 32] | 41 [33; 51] | 41 [33; 46] | 33 [26; 40]                 |
| Длительность заболевания, мес                                                       | 5 [1; 8]    | 4 [2; 24]   | 40 [20; 54] | Не применимо                |
| Нормальная масса тела (ИМТ 18,5–24,99 кг/м <sup>2</sup> ), число пациентов в группе | 19*         | 3           | 11          | 14                          |
| Избыточная масса (ИМТ 25–29,99 кг/м <sup>2</sup> ), число пациентов в группе        | 2           | 8           | 2           | 5                           |
| Ожирение 1-й степени (ИМТ 30–34,99 кг/м <sup>2</sup> ), число пациентов в группе    | 1           | 11          | 1           | 3                           |

\*Указано число пациентов в группе, процент в группах не рассчитывался в связи с малым числом участников в группах.

**Таблица 2. Показатели углеводного обмена. Данные указаны в формате: медиана [25; 75-й процентиль]**

| Показатели            | СД 1 (N=22)       | СД 2 (N=22)       | LADA (N=14)        | Здоровые добровольцы (N=22) | $p^*$  |
|-----------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-----------------------------|--------|
| Глюкоза, ммоль/л      | 7,49 [6,08; 8,88] | 6,99 [5,56; 8,27] | 6,33 [5,93; 10,18] | 4,59 [4,9; 5,14]            | 0,627  |
| HbA <sub>1c</sub> , % | 7,7 [6,45; 10,45] | 6,9 [6,25; 8,35]  | 6,95 [6,5; 8,8]    | 5,1 [4,9; 5,33]             | 0,379  |
| С-пептид, нг/мл       | 0,97 [0,78; 1,52] | 3,79 [2,72; 4,49] | 0,99 [0,4; 1,47]   | 1,85 [1,13; 2,38]           | <0,001 |

\*Здесь и далее в табл. 3: критерий Краскела–Уоллиса, между группами пациентов с СД.

## Результаты

### Общая характеристика групп

Группы пациентов с СД 1, СД 2, LADA, а также здоровые добровольцы имели различия по возрасту, что ожидаемо, учитывая клинические особенности манифестации СД 1 в более младшем возрасте по сравнению с СД 2. Пациенты с СД 2 и LADA оказались старше по сравнению с пациентами с СД 1 и здоровыми добровольцами.

Длительность заболевания являлась самой высокой у пациентов с LADA, для СД 1 – критерий включения СД до 1 года с момента установления диагноза, для LADA и СД 2 до 5 лет (табл. 1).

Отличия в длительности заболевания обусловлены как редкой частотой встречаемости LADA, так и одним из критериев постановки LADA – минимум 6 мес на таблетированных препаратах без инсулина. В нашем исследовании средний период от установления диагноза СД до перехода на инсулинотерапию и верификации диагноза LADA составил  $27 \pm 6$  мес.

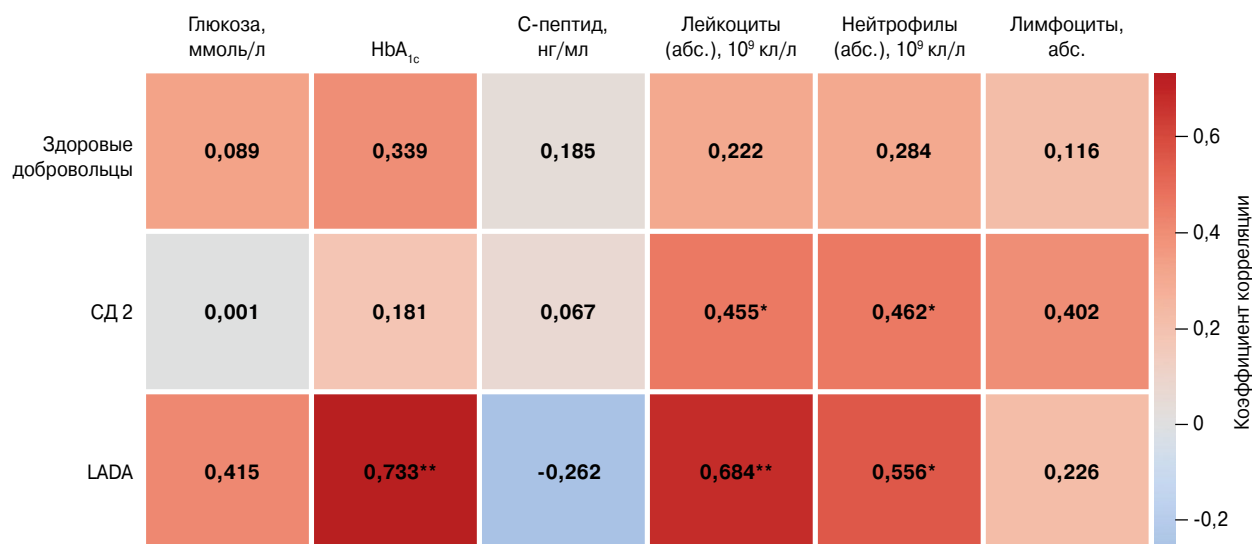
Распределение по степени ожирения показало, что у пациентов с СД 2 наиболее часто встречалось ожирение 1-й степени, тогда как большинство пациентов с СД 1 и LADA имели нормальную массу тела. Здоровые добровольцы в основном имели нормальную массу тела, но среди них также встречались лица с избыточной массой и ожирением 1-й степени. Эти данные также согласуются с известными фенотипами исследуемых заболеваний.

Уровни HbA<sub>1c</sub> и глюкозы натощак не отличались в группах с СД, уровень С-пептида оказался самым высоким в группе СД 2 (табл. 2).

Таблица 3. Уровень МСР-1 и различия в группах. Данные указаны в формате: медиана [25; 75-й процентиль]

| Показатель                              | СД 1 (N=22)       | СД 2 (N=22)       | LADA (N=14)       | Здоровые добровольцы (N=22) | p*    |
|-----------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------|-------|
| МСР-1, пг/мл                            | 213 [162; 263]    | 228 [168; 294]    | 218,51 [160; 268] | 174,14 [151; 207]           | 0,753 |
| Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> кл/л         | 5,56 [4,33; 6,2]  | 7,45 [6,1; 9]     | 6,07 [4,79; 6,76] | 5,65 [5,04; 7]              | 0,001 |
| Нейтрофилы (абс.), 10 <sup>9</sup> кл/л | 3,11 [2,47; 3,73] | 4,34 [3,5; 5,82]  | 2,88 [2,54; 3,84] | 3,11 [2,53; 4,02]           | 0,002 |
| Лимфоциты (абс.), 10 <sup>9</sup> кл/л  | 1,69 [1,45; 2,03] | 2,36 [1,78; 2,54] | 1,84 [1,5; 2,47]  | 2,02 [1,68; 2,26]           | 0,022 |

Рис. 1. МСР-1 и корреляция с основными параметрами.



Примечание. \* $p \leq 0,05$ , \*\* $p \leq 0,01$ ;  $r$  – коэффициент корреляции Спирмена.

### Уровень МСР-1 и клеточный состав крови

Повышение уровня МСР-1 наблюдалось у всех больных СД независимо от типа по сравнению со здоровыми добровольцами ( $p=0,001$ ). При попарном сравнении уровень МСР-1 оказался достоверно выше в группе СД 1 ( $p=0,037$ ) и СД 2 ( $p=0,015$ ) по сравнению со здоровыми добровольцами. В группе LADA выявлена только тенденция к повышению МСР-1 ( $p>0,05$ ). У пациентов с СД 2 наблюдались достоверно повышенные уровни лейкоцитов и нейтрофилов по сравнению с пациентами с СД 1 и LADA ( $p<0,05$ ). Уровень лимфоцитов также оказался выше в группе СД 2 и статистически отличался от других групп ( $p<0,05$ ). Это может указывать на более выраженную воспалительную реакцию при СД 2 (табл. 3).

### Корреляционный анализ

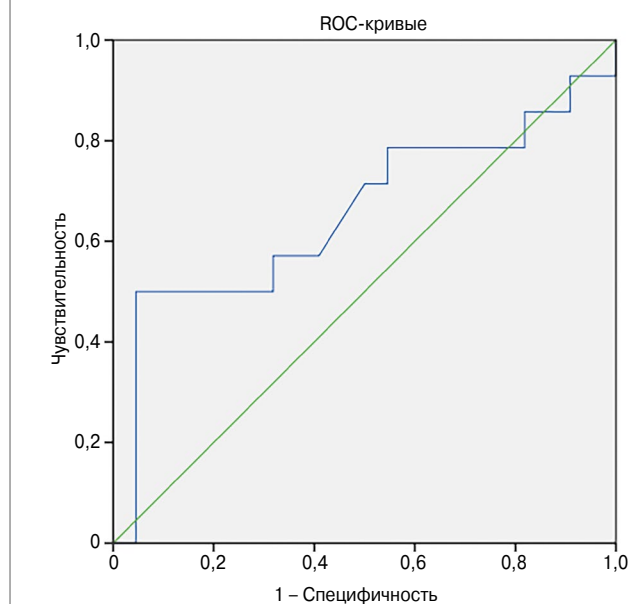
Анализ корреляции показал статистически значимые связи уровня МСР-1 с различными параметрами. У пациентов с СД 2 уровень МСР-1 значимо коррелировал с лейкоцитами ( $r=0,455$ ;  $p=0,033$ ) и нейтрофилами ( $r=0,462$ ;  $p=0,03$ ). У пациентов с LADA наблюдалась высокая корреляция МСР-1 с HbA<sub>1c</sub> ( $r=0,733$ ;  $p=0,003$ ), лейкоцитами ( $r=0,684$ ;  $p=0,007$ ) и нейтрофилами ( $r=0,556$ ;  $p=0,039$ ). В группе здоровых добровольцев и СД 1 статистические связи отсутствовали (рис. 1).

### Возможность использования МСР-1 как маркера для дифференциальной диагностики LADA

Мы оценили возможность использования уровня МСР-1 как дополнительного маркера LADA. Проведен ROC (Receiver Operating Characteristic)-анализ, где проверяемой переменной являлся уровень МСР-1, а переменной состояния – наличие или отсутствие LADA (выборка LADA и здоровые); рис. 2.

Площадь под кривой (AUC, Area Under the Curve) составила 0,656 ( $p=0,119$ ), что исключает возможность исполь-

Рис. 2. ROC-кривая. Проверяемая переменная – уровень МСР-1, а переменная состояния – наличие LADA. Направление проверки по возрастанию.



зования уровня МСР-1 как дополнительного маркера для дифференциальной диагностики LADA.

### Обсуждение

#### Репрезентативность выборок

Наше исследование включало пациентов с СД 1, СД 2, LADA и здоровых добровольцев, однако проведение его в единственном научном центре может ограничивать возможность обобщения результатов. Для повышения репрезентативности полученных данных в будущих исследованиях целесообразно увеличить объем выборки.

### Сопоставление с другими публикациями

Полученные результаты подтверждают данные предыдущих исследований, показывающих повышение уровня МСР-1 у пациентов с СД. В работе М. Donath и соавт. (2011 г.) собраны данные, что МСР-1 играет ключевую роль в воспалительных процессах, связанных с СД 2, и может способствовать развитию инсулинорезистентности и снижению функции  $\beta$ -клеток [20]. Наши результаты также согласуются с выводами Н. Kolb и соавт. (2005 г.), которые указали на возможное участие МСР-1 в патогенезе СД 2 через его влияние на воспалительный ответ [21].

Дополнительно работа Т. Velikova и соавт. подтверждает, что воспалительные цитокины, включая МСР-1, могут быть связаны с развитием СД 2 и его осложнений [22]. В данной работе описывается роль МСР-1 в привлечении моноцитов и макрофагов к очагам воспаления, что сходится с нашими наблюдениями повышенных уровней МСР-1 у пациентов с различными типами диабета.

### Клиническая значимость результатов

Полученные данные указывают на возможную роль МСР-1 в патогенезе различных типов СД. Хотя статистически значимые различия в уровнях МСР-1 между группами пациентов не выявлены, наблюдалось повышение его уровня у пациентов с СД 1 и СД 2, а также тенденция к повышению в группе LADA по сравнению со здоровыми добровольцами. Это может свидетельствовать об участии МСР-1 в воспалительных процессах, связанных с СД.

В группах СД 2 и LADA обнаружены корреляции между уровнем МСР-1 и показателями воспаления, включая лейкоциты и нейтрофилы. Это может быть связано с наличием схожих механизмов воспалительной реакции. В группе СД 1 никаких корреляций не выявлено.

Корреляция уровня МСР-1 с уровнем  $HbA_{1c}$  наблюдалась только в группе с LADA.

Однако следует учитывать, что повышение уровня МСР-1 может быть не первопричиной патологических изменений при СД, а следствием гипергликемии. Гипергликемия способна инициировать экспрессию МСР-1 в различных клеточных типах, включая эндотелиальные клетки и макрофаги, усиливая воспалительный ответ. Иными словами, повышенный уровень МСР-1 может просто указывать на то, насколько в настоящий момент декомпенсирован СД, вместо того чтобы быть прямой причиной начала заболевания. Поскольку МСР-1 не инициирует, а усугубляет порочный цикл воспалительных реакций, сопровождающих низкоинтенсивное воспаление при СД 2, в последующем важно оценить корреляционные связи между уровнем МСР-1 и метаболическими нарушениями при СД и оценить его прогностическую роль при возникновении рецидивов, например после бариатрических операций.

### Ограничения исследования

Одним из основных ограничений нашего исследования является размер выборок, особенно для группы пациентов с LADA, что могло повлиять на статистическую мощность анализа, а также большая длительность этого варианта течения СД. В будущем исследования с более многочисленными выборками и учетом дополнительных переменных помогут улучшить понимание роли МСР-1 в патогенезе диабета и его осложнений.

### Заключение

В нашем исследовании выявлено, что уровень МСР-1 повышен у пациентов с СД 1 и СД 2 по сравнению со здоровыми добровольцами, что может указывать на его участие в патогенезе этих типов диабета. У пациентов с LADA уровень МСР-1 не отличался от контроля, что ограничивает его диагностическую ценность для данного типа заболевания. Корреляции между МСР-1 и показателями гликемичес-

кого контроля и воспаления оказались специфичны для отдельных групп и отсутствовали у пациентов с СД 1. Это предполагает, что повышение МСР-1 может быть следствием гипергликемии и отражать степень метаболических нарушений.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. И.И. Голодников – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование; М.Д. Самсонова – сбор и обработка материала, обзор литературы, участие в написании текста, редактирование; И.В. Кононенко – концепция исследования, анализ материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Т.В. Никонова – концепция исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Е.С. Подшивалова – сбор и обработка материала, участие в написании текста; Е.К. Маркелова – сбор и обработка материала; Е.В. Бондаренко – анализ материала, редактирование; М.Ю. Логинова – анализ материала, статистическая обработка данных, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; М.В. Шестакова – концепция и дизайн исследования, анализ материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. I.I. Golodnikov – conception and design of the study, collection and processing of material, statistical data processing, writing the text, editing, approval of the final version of the article; M.D. Samsonova – collection and processing of material, literature review, participation in writing the text, editing; I.V. Kononenko – conception of the study, analysis of material, editing, approval of the final version of the article; T.V. Nikonova – conception of the study, editing, approval of the final version of the article; E.S. Podshivalova – collection and processing of material, participation in writing the text; E.K. Markelova – collection and processing of material; E.V. Bondarenko – collection and processing of material, editing; M.Yu. Loginova – analysis of material, statistical data processing, editing; M.V. Shestakova – conception and design of the study, analysis of material, editing, approval of the final version of the article.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках гранта «КНП №075-15-2024-645 от 12 июля 2024 г.».

**Funding source.** The study was conducted as part of the grant «Major Scientific Project» No. 075-15-2024-645 dated July 12, 2024.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (выписка из протокола №18 от 12.10.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study protocol was approved by the local ethics committee of Endocrinology Research Centre (extract from protocol No. 18 dated 12.10.2022). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

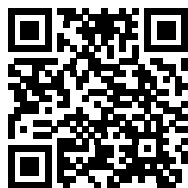
**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Литература/References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021. Available at: <https://diabetesatlas.org>. Accessed: 15.07.2024.
2. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Geneva: World Health Organization, 2016. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257>. Accessed: 14.07.2024.
3. Кононенко И.В., Смирнова О.М., Майоров А.Ю., и др. Классификация сахарного диабета. ВОЗ 2019 г. Что нового? *Сахарный диабет*. 2020;23(4):329-39 [Kononenko IV, Smirnova OM, Mayorov AY, et al. Classification of Diabetes Mellitus. WHO 2019: What's New? *Sakharny Diabet*. 2020;23(4):329-39 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12405
4. Carlsson S. Etiology and Pathogenesis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Compared to Type 2 Diabetes. *Front Physiol*. 2019;10:320. DOI:10.3389/fphys.2019.00320
5. Pan N, Yang S, Niu X. Latent Autoimmune Diabetes in Adults and Metabolic Syndrome – A Mini Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:913373. DOI:10.3389/fendo.2022.913373
6. Martinov T, Fife BT. Type 1 diabetes pathogenesis and the role of inhibitory receptors in islet tolerance. *Ann NY Acad Sci*. 2020;1461(1):73-103. DOI:10.1111/nyas.14106
7. Fève B, Bastard JP. The role of interleukins in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(6):305-11. DOI:10.1038/nrendo.2009.62
8. Rehman K, Akash MSH, Liaqat A, et al. Role of Interleukin-6 in Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2017;27(3):229-36. DOI:10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019712
9. Tran PMH, Dong F, Satter KB, et al. Serum IL-1ra Is Associated with but Has No Genetic Link to Type 1 Diabetes. *Endocrines*. 2022;3(3):570-7. DOI:10.3390/endocrines3030046
10. Akash MSH, 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):105-10. DOI:10.1002/jcb.26174
11. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, et al. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol*. 2019;14(1):50-9. DOI:10.15420/ecr.2018.33.1
12. Melgarejo E, Medina MA, Sánchez-Jiménez F, et al. Monocyte chemoattractant protein-1: a key mediator in inflammatory processes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;41(5):998-1001. DOI:10.1016/j.biocel.2008.07.018
13. Zineh I, Beitelshes AL, Silverstein JH, et al. Serum monocyte chemoattractant protein-1 concentrations associate with diabetes status but not arterial stiffness in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(3):465-7. DOI:10.2337/dc08-1849
14. Ngcobo SR, Nkambule BB, Nyambuya TM, et al. Activated monocytes as a therapeutic target to attenuate vascular inflammation and lower cardiovascular disease-risk in patients with type 2 diabetes: A systematic review of preclinical and clinical studies. *Biomed Pharmacother*. 2022;146:112579. DOI:10.1016/j.biopha.2021.112579
15. Hashimoto H, Eto T, Kawai K, et al. Expression of MCP-1 in white adipose tissues induces resistin-hypersecretion in type 2 diabetes. *Obes Med*. 2020;20:100286. DOI:10.1016/j.obmed.2020.100286
16. Taghavi Y, Hassanshahi G, Kounis NG, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) in diabetic retinopathy: latest evidence and clinical considerations. *J Cell Commun Signal*. 2019;13(4):451-62. DOI:10.1007/s12079-018-00500-8
17. Scurt FG, Menne J, Brandt S, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 predicts the development of diabetic nephropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022;38(2). DOI:10.1002/dmrr.3497
18. He J, Chen Y, Lin Y, et al. Association study of MCP-1 promoter polymorphisms with the susceptibility and progression of sepsis. *PLoS One*. 2017;12(5). DOI:10.1371/journal.pone.0176781
19. Li L, Ryoo JE, Lee KJ, et al. Genetic variation in the MCP-1 gene promoter associated with the risk of polycystic ovary syndrome. *PLoS One*. 2015;10(4). DOI:10.1371/journal.pone.0123045
20. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):98-107. DOI:10.1038/nri2925
21. Kolb H, Mandrup-Poulsen T. An immune origin of type 2 diabetes? *Diabetologia*. 2005;48(6):1038-50. DOI:10.1007/s00125-005-1764-9
22. Velikova TV, Kabakchieva PP, Assyov YS, et al. Targeting inflammatory cytokines to improve type 2 diabetes control. *Biomed Res Int*. 2021;2021:7297419. DOI:10.1155/2021/7297419

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.12.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 25.06.2025



OMNIDOCTOR.RU

# Роль биоимпедансного статуса в диагностике пресаркопении у пациентов пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2-го типа

Р.Н. Обьедков<sup>✉1</sup>, Е.И. Дедов<sup>1,2</sup>, И.Г. Пшенникова<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» (РОСБИОТЕХ), Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Определение скелетно-мышечной массы (СММ) с помощью биоимпедансного анализа состава тела (БИАСТ) – общепризнанный метод для диагностики саркопении. По мере накопления данных происходят альтернативные возможности для ее диагностики, в частности определение фазового угла (ФУ) и других параметров БИАСТ.

**Цель.** Определить показатели БИАСТ, по данным которых возможно прогнозирование пресаркопении у лиц пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2).

**Материалы и методы.** Проведено одномоментное одноцентровое кросс-секционное исследование пациентов старше 60 лет, госпитализированных в эндокринологическое отделение ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова» в связи с декомпенсацией СД 2. При госпитализации для выявления синдрома саркопении использовали опросник Sarcopenia Fast: пациенты, набравшие более 4 баллов, были включены в основной этап исследования для выявления саркопении согласно консенсусу Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей. Статистическую обработку осуществляли с использованием пакета программ SPSS Statistics 23.

**Результаты.** У пациентов с пресаркопенией отмечались более высокие средние значения жировой массы ( $p=0,037$ ), тогда как уровни удельного основного обмена ( $p=0,0001$ ), активной клеточной массы – АКМ ( $p=0,002$ ), ФУ ( $p=0,0001$ ), СММ ( $p=0,003$ ) и доли СММ – дСММ ( $p=0,002$ ) были значительно ниже у пациентов с пресаркопенией, в отличие от людей без нее. Диагностическая значимость полученных факторов риска путем бинарной логистической регрессии оценена с помощью ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи объединенных параметров БИАСТ: ФУ, СММ, дСММ, АКМ, и вероятность исхода  $p$  составили  $0,772 \pm 0,04$ . Пороговое значение вероятности  $p$  в точке cut-off составляла 0,54. Значения  $p$ , равные или превышающие данное значение, соответствовали прогнозу наличия пресаркопении. Чувствительность и специфичность составили 78,2 и 66,7% соответственно с 95% доверительным интервалом 0,694–0,85.

**Заключение.** В проведенном исследовании выделены универсальные границы как для мужчин, так и для женщин показателей ФУ, СММ, дСММ, АКМ, вошедшие в прогностическую модель для диагностики пресаркопении у пациентов с СД 2. Наличие информации о пороговых значениях основных показателей биоимпедансного состава тела у пациентов с пресаркопенией и СД 2 существенно расширяет исследовательские и диагностические возможности в медицине старения. Интерпретация этих данных перспективна и в дальнейших исследованиях.

**Ключевые слова:** пресаркопения, сахарный диабет 2-го типа, фазовый угол, биоимпедансное исследование

**Для цитирования:** Обьедков Р.Н., Дедов Е.И., Пшенникова И.Г. Роль биоимпедансного статуса в диагностике пресаркопении у пациентов пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2-го типа. Consilium Medicum. 2025;27(4):246–251. DOI: 10.26442/20751753.2025.4.203313 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## Введение

В основе биоимпедансного анализа состава тела (БИАСТ) лежит определение электрического сопротивления различных тканей, включающее активное и реактивное. Этот процесс обусловлен прохождением через ткани тока низкого напряжения: потоком примерно 800 мкА и частотой, как правило, 50 кГц [1, 2]. При этом реактивное сопротивление определяется общим емкостным сопротивлением всех клеточных мембран, расположенных на пути измерительного тока, а активное сопротивление складывается из электрических сопротивлений всех жидкостей, через которые проходит электрический ток [3]. При помощи БИАСТ определяется композитный состав тела человека, включающий следующие параметры: жировую массу (ЖМ), тощую (безжировую) массу (ТМ), активную клеточную массу (АКМ), скелетно-мышечную

массу (СММ), удельный основной обмен (УОО), фазовый угол (ФУ) [4].

Главные преимущества БИАСТ – распространенность диагностического оборудования, не требующего обучения специализированного персонала, и возможность в течение нескольких минут получить результаты исследования [5]. В связи с этим данный метод является одним из основных в диагностике саркопении как в Европейской рабочей группе по саркопении у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia in Older People – EWGSOP2, 2019 г.), так и в Азиатской рабочей группе по диагностике саркопении [6, 7]. При помощи уравнения Sergi с подстановкой в него параметров реактивного и электрического сопротивления происходит определение аппендикулярной СММ (АСММ) и ее индекса [6]. Снижение индекса АСММ до показателей менее  $5,5 \text{ кг/м}^2$  для женщин и  $7 \text{ кг/м}^2$  для муж-

## Информация об авторах / Information about the authors

**Обьедков Руслан Николаевич** – ординатор каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет). E-mail: rn.obedkov98@gmail.com

**Дедов Евгений Иванович** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет), врач-ревматолог ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова»

**Пшенникова Ирина Геннадьевна** – врач-эндокринолог, зав. эндокринологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова», ассистент кафедры эндокринологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО РОСБИОТЕХ

**Ruslan N. Obedkov** – Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: rn.obedkov98@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8689-6623

**Evgeny I. Dedov** – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Buyanov City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-9118-3708

**Irina G. Pshennikova** – endocrinologist, Department Head, Buyanov City Clinical Hospital, BIOTECH University. ORCID: 0009-0005-0776-0955

# The role of bioimpedance status in the diagnosis of presarcopenia in elderly and elderly patients with type 2 diabetes mellitus

Ruslan N. Obedkov<sup>✉1</sup>, Evgeny I. Dedov<sup>1,2</sup>, Irina G. Pshennikova<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>BIOTECH University, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Determination of skeletal muscle mass (SMM) for the diagnosis of sarcopenia using bioimpedance analysis of body composition (BIAS) is a well-recognised method. However, as data are accumulating, alternative possibilities for its diagnosis are occurring, particularly the determination of phase angle (PA) and other BIAST parameters.

**Aim.** To determine BIAST parameters, which can be used to predict presarcopenia in elderly and senile individuals with type 2 diabetes mellitus (2 DM).

**Materials and methods.** A one-stage single-centre cross-sectional study of patients over 60 years old hospitalized in the endocrinological department of Buyanov City Clinical Hospital due to decompensation of 2 DM was carried out. During hospitalisation, the Sarcopenia Fast questionnaire was used to detect sarcopenia syndrome, patients with more than 4 points were included in the main stage of the study to detect sarcopenia according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 Consensus. Statistical processing was performed using the SPSS Statistics 23 software package.

**Results.** Patients with presarcopenia had higher mean values of fat mass (FM) ( $p=0.037$ ), whereas levels of specific basal metabolic rate (SBM) ( $p=0.0001$ ), active cell mass (ACM) ( $p=0.002$ ), PA ( $p=0.0001$ ), SMM ( $p=0.003$ ) and SMM fraction (fSMM) ( $p=0.002$ ) were significantly lower in patients with presarcopenia than in patients without presarcopenia. The diagnostic significance of the derived risk factors by binary logistic regression was assessed by ROC analysis. The area under the ROC curve corresponding to the relationship between the combined BIAST parameters: PA, SMM, fSMM, ACM, and probability of outcome  $p$  was  $0.772 \pm 0.04$ . The threshold probability  $p$ -value at the cut-off point was 0.54.  $P$ -values equal to or greater than these values were consistent with predicting the presence of presarcopenia. Sensitivity and specificity were 78.2 and 66.7 respectively with 95% confidence interval 0.694–0.85.

**Conclusion.** The study has identified universal boundaries for both men and women, FU, SMM, dSMM, ACM, which are included in the prognostic model for the diagnosis of presarcopenia in patients with 2 DM. The availability of information on the threshold values of the main bioimpedance indicators of body composition in patients with presarcopenia and 2 DM significantly expands research and diagnostic opportunities in aging medicine. Interpretation of these data is promising for further studies.

**Keywords:** presarcopenia, type 2 diabetes mellitus, phase angle, bioimpedance study

**For citation:** Obedkov RN, Dedov EI, Pshennikova IG. The role of bioimpedance status in the diagnosis of presarcopenia in elderly and elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Consilium Medicum*. 2025;27(4):246–251. DOI: 10.26442/20751753.2025.4.203313

чин – пороговые значения, ниже которых диагностируется саркопения [6]. В ряде исследований подтверждается возможность использования ФУ как основного интегрального показателя состава тела человека – параметра для определения саркопии [8, 9].

Саркопения и сахарный диабет 2-го типа (СД 2) являются заболеваниями, ассоциированными со старением организма человека [10]. Саркопения представляет собой процесс потери мышечной функции, мышечной массы, физической работоспособности организма [6]. На основании этого по определению EWGSOP2 выделены 3 стадии саркопии: пресаркопения (снижена мышечная функция), саркопения (снижены мышечная функция и масса) и тяжелая саркопения (снижены все 3 показателя) [6].

В настоящее время саркопения рассматривается как новое осложнение СД, приводящее не только к ухудшению качества жизни, но и повышенному риску инвалидизации и смерти пациентов [11]. Немногочисленные исследования, направленные на изучение промежуточной стадии саркопии – пресаркопии, которая представляет собой тот этап, когда мышечные резервы только начинают снижаться, что позволило бы на ранних стадиях внести коррекцию в этот процесс. Раннее выявление пресаркопии и замедление их прогрессирования позволяют достичь и реализовать концепцию активного здорового старения, продлить период высокой физической, функциональной и когнитивной активности.

**Цель исследования** – определить показатели БИАСТ, по данным которых возможно прогнозирование пресаркопии у лиц пожилого и старческого возраста с СД 2.

## Материалы и методы

Проведено одноцентровое одномоментное кросс-секционное исследование пациентов старше 60 лет, госпитализи-

рованных в эндокринологическое отделение ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова» в связи с декомпенсацией углеводного обмена. При госпитализации для выявления синдрома саркопии использовали опросник Sarcopenia Fast (SARC-F): пациенты, набравшие более 4 баллов, были включены в основной этап исследования для выявления саркопии согласно консенсусу EWGSOP 2.

За период наблюдения опрошены 232 человека, а в исследование включены 147 (63,3%), составивших общую группу с диагнозом СД 2. Медиана возраста составила  $70,0 \pm 8,0$  года, из них 112 (76%) пациентов женского пола и 35 (24%) мужского.

Диагноз СД 2 установлен в соответствии с критериями «Алгоритмов специализированной помощи больным с сахарным диабетом» (11-й выпуск, 2023 г.) [12]. Саркопения диагностировалась при помощи диагностических критериев EWGSOP2 [6]:

1. Измерение силы рук оценивали в килограммах посредством сжатия кистевого динамометра ДК-50. Пациентам, находившимся в положении сидя и с отведенной на 90° рукой, стандартно давали 3 попытки на каждую руку, засчитывался лучший результат. Пороговыми значениями являлись снижение мышечной силы у мужчин менее 27 кг, а у женщин – менее 16 кг по результатам кистевой динамометрии.
2. Композитный состав тела определяли при помощи анализа биоэлектрического импеданса на аппарате «МЕДАСС-1» с возможностью проведения тетраполярного исследования по областям тела. Исследование производили утром, натощак, пациентов укладывали на кушетку, на правые и левые конечности (кисти и стопы – место установки электродов строго регламентировано: измерительные электроды в области сочленения лучезапястного и голеностопного суста-

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей БИАСТ у пациентов с пресаркопенией

| Показатель           | Группа                  |             |                           |              | p       |
|----------------------|-------------------------|-------------|---------------------------|--------------|---------|
|                      | с пресаркопенией (n=87) |             | без пресаркопенией (n=60) |              |         |
|                      | Me                      | Q1–Q3       | Me                        | Q1–Q3        |         |
| ЖМ, кг               | 26,2                    | 19,6–36,8   | 22,8                      | 19,6–36,8    | 0,037*  |
| ТМ, кг               | 60,4                    | 52,5–67     | 63,5                      | 56,1–70,3    | 0,254   |
| АКМ, кг              | 32,7                    | 28,1–42,1   | 40,5                      | 31,7–47,5    | 0,002*  |
| дАКМ, %              | 53,7                    | 51,4–65,4   | 66,6                      | 57,8–67,4    | 0,0001* |
| УОО, ккал/м² в сутки | 871,9                   | 811,2–975,8 | 966,8                     | 898,1–1062,2 | 0,0001* |
| ОЖ, кг               | 43,3                    | 37,4–48,9   | 46,4                      | 41,1–51,5    | 0,11    |
| ВКЖ, кг              | 17,8                    | 16,3–21,1   | 19,3                      | 17,9–21,6    | 0,36    |
| ФУ, °                | 5,9                     | 5,5–8,9     | 9,2                       | 6,8–9,5      | 0,0001* |
| СММ, кг              | 27,8                    | 23,8–32,5   | 33,9                      | 27,8–38,5    | 0,003*  |
| дСММ, %              | 45,8                    | 43,4–48,6   | 49,9                      | 45,8–57,9    | 0,002*  |

\*Различия между сравниваемыми параметрами статистически значимы.

\*Различия между сравниваемыми параметрами статистически значимы.

вов соответственно, токовый – на 4–5 см дистально от измерительного) устанавливали самоклеящиеся биоадегзивные электроды фирмы FIAB. Для проверки исправности оборудования использовали поверочное устройство биоимпедансного анализатора. В ходе исследования производили оценку ЖМ, ТМ, АКМ, СММ и ее доли (дСММ), УОО, общей жидкости (ОЖ), внеклеточной жидкости (ВКЖ). Для расчета АСММ и индекса АСММ использовали формулу Sergi. Критериями низкой мышечной массы согласно EWGSOP (2019 г.) [6] являлись значения индекса скелетной массы <7,0 кг/м<sup>2</sup> для мужчин и <5,5 кг/м<sup>2</sup> для женщин.

- При помощи Краткого комплекса тестов физической работоспособности (Short Physical Performance Battery – SPPB) проводили исследование мышечной функции, которое включает следующие параметры: определение скорости 4-метровой ходьбы, тест вставания со стула и 5-кратный подъем со стула с отсчетом времени, а также 10-секундные тесты на равновесие (положение ног бок о бок, полутандем и полный тандем).

В отличие от алгоритма EWGSOP2 2019 г. тест SPPB проводили всем участникам исследования физической работоспособности.

Определены критерии включения:

- возраст старше 60 лет;
- установленный диагноз СД 2;
- наличие признаков саркопении по результатам опросника SARC-F.

Критерии невключения:

- пациенты с СД 1;
- наличие тяжелых острых и хронических осложнений, вызванных СД: диабетического кетоацидоза, гипергликемического гиперосмолярного статуса, диабетической стопы;
- тяжелое течение различных инфекций, опухолей, расстройств нервной, иммунной системы, наличие психических заболеваний;
- отсутствие автономной активности, низкие когнитивные функции или неспособность к продуктивному взаимодействию;
- значительная потеря массы тела (>5%) в течение последних 3 мес;
- отказавшиеся от участия в исследовании.

Статистический анализ данных выполняли с применением статистического пакета SPSS Statistics 23.0. Проводили проверку нормальности распределения выборки с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Лиллиефорса, гистограмм распределения, показателей асимметрии и эксцесса. Для нормально распределенных параметров использовали среднее арифметическое со стандартным отклонением (M±SD). Для асимметричных распределений применяли расчет медианы, нижнего и верхнего квартилей

(Me [LQ; UQ]) и непараметрические методы анализа данных. Сравнения межгрупповых различий осуществляли с использованием парного t-критерия Стьюдента, критерия Манна–Уитни. Производили бинарный логистический регрессионный анализ с построением ROC-кривых, изучением чувствительности, специфичности, информативности и надежности полученных моделей риска развития пресаркопении. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Среди 232 пациентов, госпитализированных с СД 2, у 147 человек результат опросника SARC-F превышал 4 балла, общая распространенность саркопении составила 37,5% от числа госпитализированных пациентов (87 человек), причем у этой доли больных диагностирована пресаркопения, пациентов с саркопенией и тяжелой саркопенией в выборке не выявлено. При этом пресаркопению в когорте гораздо чаще наблюдали у женщин (70 пациенток или 80% больных пресаркопенией), тогда как у мужчин она выявлялась в 20% случаев (17 человек).

У пациентов с пресаркопенией отмечались более высокие средние значения ЖМ ( $p=0,037$ ), тогда как уровни УОО ( $p=0,0001$ ), АКМ ( $p=0,002$ ), ФУ ( $p=0,0001$ ), СММ ( $p=0,003$ ) и дСММ ( $p=0,002$ ) были значительно ниже у пациентов с пресаркопенией, в отличие от людей без нее. Различия по ТМ, ОЖ, ВКЖ были статистически не значимы (табл. 1).

При проведении корреляционного анализа установлены статистически значимые корреляционные связи ФУ как основного интегрального показателя композитного состава тела человека с АКМ ( $r_{xy}=0,633$ ;  $p=0,0001$ ), дАКМ ( $r_{xy}=0,932$ ;  $p=0,0001$ ), ВКЖ ( $r_{xy}=0,174$ ;  $p=0,035$ ), СММ ( $r_{xy}=0,313$ ;  $p=0,0001$ ), дСММ ( $r_{xy}=0,35$ ;  $p=0,0001$ ). Статистически значимых корреляционных связей между ФУ и ЖМ ( $r_{xy}=-0,092$ ;  $p=0,268$ ), ТМ ( $r_{xy}=0,16$ ;  $p=0,052$ ), ОЖ ( $r_{xy}=0,15$ ;  $p=0,07$ ) не обнаружено (табл. 2).

В ходе оценки зависимости наличия пресаркопении от показателей БИАСТ путем логистической регрессии получена следующая зависимость:

$$P = 1 / (1 + e^{-Z}) \times 100\%, \\ Z = 12,6 + 1,16 \times X_{\text{ФУ}} + 0,37 \times X_{\text{СММ}} - 0,36 \times X_{\text{АКМ}} - 0,24 X_{\text{дСММ}},$$

где P – вероятность пресаркопении (%),  $X_{\text{ФУ}}$  – фазовый угол (°),  $X_{\text{СММ}}$  – скелетно-мышечная масса (кг),  $X_{\text{АКМ}}$  – активная клеточная масса,  $X_{\text{дСММ}}$  – доля скелетно-мышечной массы. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значений коэффициента детерминации Найджелкерка модель определяет 26,6% дисперсии вероятности развития пресаркопении.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов ФУ и СММ имеют прямую связь с вероятностью развития пре-

Таблица 2. Корреляционная матрица основных показателей БИАСТ

| Показатель                       | Коэффициент ранговой корреляции |                   |                  |                  |                                  |                  |                  |                  |                   |                  |
|----------------------------------|---------------------------------|-------------------|------------------|------------------|----------------------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|
|                                  | ЖМ, кг                          | ТМ, кг            | АКМ, кг          | ДАКМ, %          | УОО, ккал/м <sup>2</sup> в сутки | ОЖ, кг           | ВКЖ, кг          | ФУ, °            | СММ, кг           | дСММ, %          |
| ЖМ, кг                           | 1                               | 0,169/<br>0,041/  | 0,044/<br>0,594  | -0,133/<br>0,107 | -0,378/<br>0,0001                | 0,148/<br>0,074  | 0,15/<br>0,069   | -0,092/<br>0,268 | -0,243/<br>0,003  | 0,389/<br>0,0001 |
| ТМ, кг                           | 0,169/<br>0,041                 | 1                 | 0,839/<br>0,0001 | 0,146/<br>0,078  | 0,295/<br>0,0001                 | 0,921/<br>0,0001 | 0,639/<br>0,0001 | 0,16/<br>0,052   | 0,542/<br>0,0001/ | -0,172/<br>0,037 |
| АКМ, кг                          | 0,044/<br>0,594                 | 0,839/<br>0,0001  | 1                | 0,646/<br>0,0001 | 0,694/<br>0,0001                 | 0,779/<br>0,0001 | 0,566/<br>0,0001 | 0,633/<br>0,0001 | 0,548/<br>0,0001  | 0,012/<br>0,884  |
| ДАКМ, %                          | -0,133/<br>0,107                | 0,146/<br>0,078   | 0,646/<br>0,0001 | 1                | 0,827/<br>0,0001                 | 0,15/<br>0,069   | 0,188/<br>0,022  | 0,932/<br>0,0001 | 0,378/<br>0,0001  | 0,346/<br>0,0001 |
| УОО, ккал/м <sup>2</sup> в сутки | -0,378/<br>0,0001               | 0,295/<br>0,0001  | 0,694/<br>0,0001 | 0,827/<br>0,0001 | 1                                | 0,29/<br>0,0001  | 0,128/<br>0,122  | 0,788/<br>0,0001 | 0,345/<br>0,0001  | 0,161/<br>0,052  |
| ОЖ, кг                           | 0,148/<br>0,074                 | 0,921/<br>0,0001  | 0,779/<br>0,0001 | 0,15/<br>0,069   | 0,29/<br>0,0001                  | 1                | 0,432/<br>0,0001 | 0,15/<br>0,07    | 0,52/<br>0,0001   | -0,145/<br>0,081 |
| ВКЖ, кг                          | 0,15/<br>0,069                  | 0,639/<br>0,0001  | 0,566/<br>0,0001 | 0,188/<br>0,022  | 0,128/<br>0,122                  | 0,432/<br>0,0001 | 1                | 0,174/<br>0,035  | 0,671/<br>0,0001  | 0,35/<br>0,0001  |
| ФУ, °                            | -0,092/<br>0,268                | 0,16/<br>0,052    | 0,633/<br>0,0001 | 0,932/<br>0,0001 | 0,788/<br>0,0001                 | 0,15/<br>0,07    | 0,174/<br>0,035  | 1                | 0,313/<br>0,0001  | 0,35/<br>0,0001  |
| СММ, кг                          | -0,243/<br>0,003                | 0,542/<br>0,0001/ | 0,548/<br>0,0001 | 0,378/<br>0,0001 | 0,345/<br>0,0001                 | 0,52/<br>0,0001  | 0,671/<br>0,0001 | 0,313/<br>0,0001 | 1                 | 0,681/<br>0,0001 |
| дСММ, %                          | 0,389/<br>0,0001                | -0,172/<br>0,037  | 0,012/<br>0,884  | 0,346/<br>0,0001 | 0,161/<br>0,052                  | -0,145/<br>0,081 | 0,262/<br>0,001  | 0,35/<br>0,0001  | 0,681/<br>0,0001  | 1                |

саркопении. Увеличивают риск развития пресаркопении: снижение ФУ на 1° – в 3,19 раза (95% доверительный интервал – ДИ 1,27–7,97), снижение СММ на 1 кг – в 1,45 раза (95% ДИ 1,11–1,9), снижение дСММ на 1% – в 1,27 раза (95% ДИ 0,68–0,92), снижение АКМ на 1 кг – в 1,43 раза (95% ДИ 0,54–0,89); рис. 1.

Диагностическая значимость полученных факторов риска путем бинарной логистической регрессии оценена с помощью анализа рабочей характеристики приемника (Receiver Operating Characteristic – ROC). Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи объединенных параметров БИАСТ: ФУ, СММ, дСММ, АКМ, и вероятность исхода составили  $0,772 \pm 0,04$ . Пороговое значение вероятности  $p$  в точке cut-off составляло 0,54. Значения  $p$ , равные или превышающие данные значения, соответствовали прогнозу наличия пресаркопении. Чувствительность и специфичность составили 78,2 и 66,7% соответственно с 95% ДИ 0,694–0,85 (рис. 2).

Для определения пороговых границ ФУ, СММ, дСММ, АКМ проведен ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой (area under the curve – AUC), соответствующей прогнозу пресаркопении и ФУ, составила  $0,714 \pm 0,044$  с 95% ДИ 0,627–0,8 с пороговым значением в точке cut-off 6,61 с чувствительностью 80% и специфичностью 62,1%, СММ – 0,694 с 95% ДИ 0,609–0,68 с пороговым значением в точке cut-off 32,9 кг с чувствительностью 75,9% и специфичностью 65%, дСММ – 0,716 с 95% ДИ 0,631–0,801 с пороговым значением в точке cut-off 47,9 с чувствительностью 68,3% и специфичностью 69%, АКМ – 0,648 с 95% ДИ 0,558–0,738 с пороговым значением в точке cut-off 36,8 с чувствительностью 65% и специфичностью 59,8%. Полученные модели были статистически значимы ( $p=0,001$ ); рис. 3.

## Обсуждение

Исследования, посвященные изучению биоимпедансного статуса у пациентов с саркопенией, многочисленны, однако их данные вариабельны, что напрямую связано с различной соматической патологией, расовой и половой принадлежностью, различными стадиями саркопении пациентов, включенных в исследования [11]. При этом с каждым годом множится число публикаций, в которых описываются альтернативные – менее затратные, быстро воспроизводимые – методики диагностики саркопении

Рис. 1. Предикторы пресаркопении по данным БИАСТ.

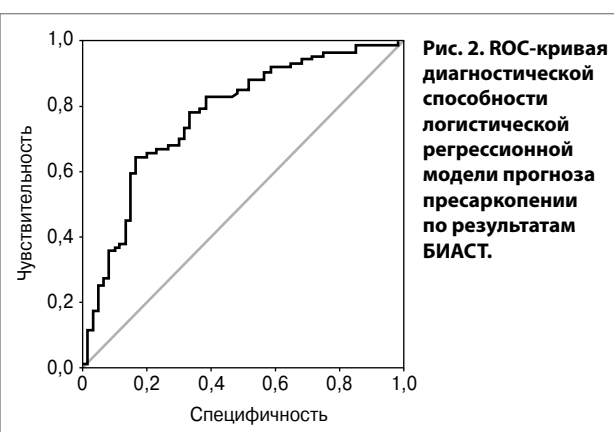
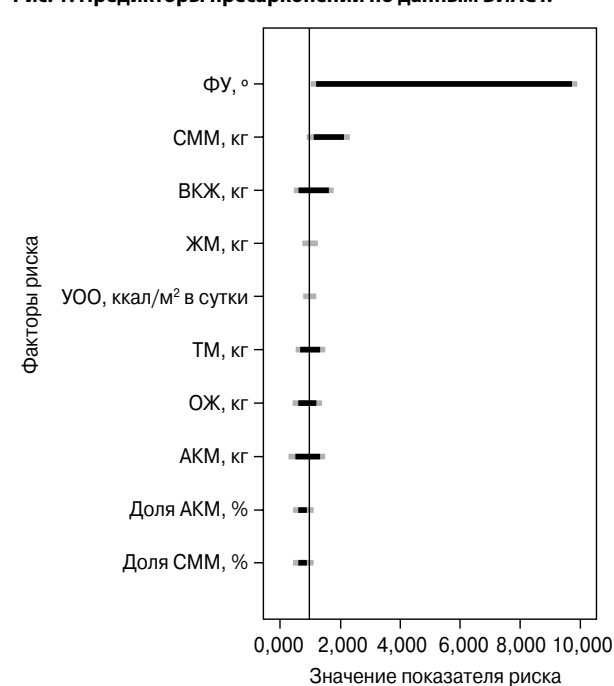
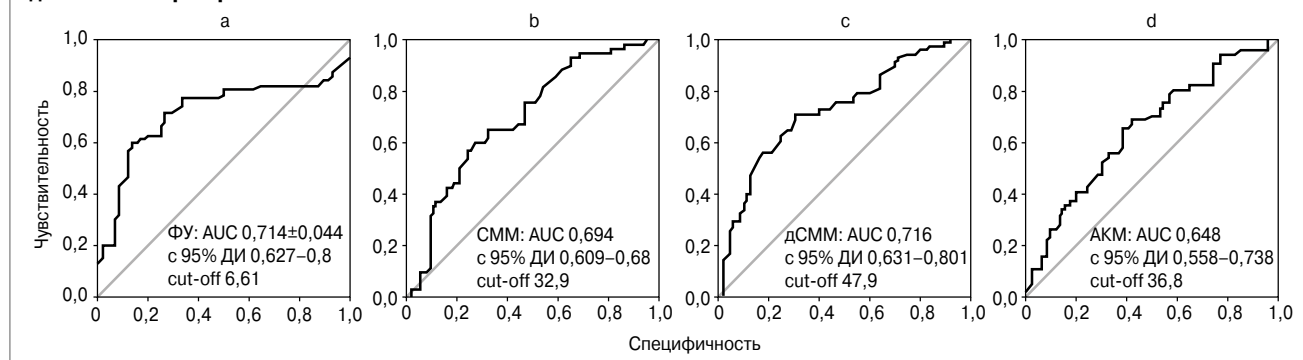


Рис. 2. ROC-кривая диагностической способности логистической регрессионной модели прогноза пресаркопении по результатам БИАСТ.

**Рис. 3. ROC-кривая соответствия пороговых границ чувствительности и специфичности ФУ (а), СММ (b), дСММ (с), АКМ (d) для диагностики пресаркопении.**



с помощью импедансного анализа, в частности основанные на определении ФУ как прогностического и диагностического фактора риска саркопении. Однако данных по определению биоимпедансного статуса, в том числе с формированием прогностических моделей, у пациентов европеоидной расы с пресаркопенией и СД 2 не получено.

S. Hirose и соавт. на основании проведенного анализа пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями считают, что ФУ является полезным предиктором в диагностике саркопении, диагностические границы которого составили 4,55° для женщин и 4,25° для мужчин [13]. Вместе с тем математическая модель, предложенная G. de Amorim и соавт., включавшая ФУ, интерлейкин-6 и креатинин, позволяла прогнозировать саркопению у пациентов с недиализной хронической болезнью почек [14].

Исследования пожилых людей, проведенные в Японии и Польше, показали, что ранний риск саркопении тесно связан с ФУ, а оптимальная точка отсечения для диагностирования саркопении составила соответственно 4,05° для мужчин и 3,55° для женщин в 1-м случае, а также 5,42° для мужчин и 4,76° для женщин – во 2-м [15, 16]. Исследование C. Basile и соавт. с участием 1567 пожилых людей в Италии со средним возрастом 76,2 (±6,7) года показало, что мужчины и женщины с саркопенией имели более низкие значения ФУ, что положительно коррелировало с уменьшением мышечной массы (относительный риск 0,623;  $p < 0,01$ ) [17].

Исследования, проведенные Д.П. Курмаевым и соавт., у пациентов с различной коморбидной патологией показали средние значения ФУ менее 4,4°, что соответствовало критерию «существенно ниже нормы» БИАСТ, несмотря на то что средние значения параметров СММ находились в возрастных пределах нормы [9].

## Заключение

Ранее аналитика протоколов БИАСТ в качестве построения прогностических моделей ограничивалась параметрами ФУ, а также реактивного и активного сопротивления, используемыми в уравнении Sergi для определения ASMM, iASMM согласно консенсусу EWGSOP 2.

В проведенном исследовании выделены универсальные границы как для мужчин, так и для женщин показателей ФУ, СММ, дСММ, АКМ, вошедших в прогностическую модель для диагностики пресаркопении у пациентов с СД 2. Наличие информации о пороговых значениях основных показателей биоимпедансного состава тела у пациентов с пресаркопенией и СД 2 существенно расширяет исследовательские и диагностические возможности в медицине старения. Интерпретация этих данных перспективна и в дальнейших исследованиях.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Литература/References

- Gaba A, Kapus O, Cuberek R, et al. Comparison of multi- and single-frequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for assessment of body composition in post-menopausal women: Effects of body mass index and accelerometer-determined physical activity. *J Hum Nutr Diet.* 2015;28(4):390-400. DOI:10.1111/jhn.12257
- Kohli K, Corns R, Vinnakota K, et al. A bioimpedance analysis of head-and-neck cancer patients undergoing radiotherapy. *Curr Oncol.* 2018;25(3):e193-9. DOI:10.3747/co.25.3920
- Николаев Д.В., Щелькалина С.П. Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека. М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2016 [Nikolaev DV, Shchelykalina SP. *Lektsii po bioimpedansnomu analizu sostava tela cheloveka.* Moscow: RIO TsNIOIZ MZ RF, 2016 (in Russian)].
- Драпкина О.М., Максимова О.А., Шептулина А.Ф., Джигоева О.Н. Биоимпедансный анализ состава тела: что важно знать терапевту? *Профилактическая медицина.* 2022;25(10):91-6 [Drapkina OM, Maksimova OA, Sheptulina AF, Dzhiogeva ON. Bioimpedance analysis of body composition: What should general practitioner know? *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2022;25(10):91-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed2022251091
- Aleixo GFP, Shachar SS, Nyrop KA, et al. Bioelectrical impedance analysis for the assessment of sarcopenia in patients with cancer: A systematic review. *Oncologist.* 2020;25(2):170-82. DOI:10.1634/theoncologist.2019-0600
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31. DOI:10.1093/ageing/afy169
- Chen LK, Liu LK, Woo J, et al. Sarcopenia in Asia: Consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15:95-101
- Sergi G, De Rui M, Veronese N, et al. Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults. *Clin Nutr.* 2015;34(4):667-73. DOI:10.1016/j.clnu.2014.07.010

9. Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Захарова Н.О. Биоимпедансный фазовый угол как маркер саркопении у женщин старческого возраста с полиморбидной патологией. *Альманах клинической медицины*. 2021;49(4):245-53 [Kurmayev DP, Bulgakova SV, Zakharova NO. Bioimpedance phase angle as a marker of sarcopenia in elderly women with multiple comorbidities. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(4):245-53 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2021-49-026
10. Izzo A, Massimino E, Riccardi G, et al. A narrative review on sarcopenia in type 2 diabetes mellitus: Prevalence and associated factors. *Nutrients*. 2021;13(1):183. DOI:10.3390/nu13010183
11. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й вып. М.: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, 2023 [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red I.I. Dedova, M.V. Shestakovoi, A.Iu. Maiorova. 11-i vyp. Moscow: FGBU «Natsional'nyi meditsinskii issledovatel'skii tsentr endokrinologii» Minzdrava Rossii, 2023 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13042
12. Wu H, Ding P, Wu J, et al. Phase angle derived from bioelectrical impedance analysis as a marker for predicting sarcopenia. *Front Nutr*. 2022;9:1060224. DOI:10.3389/fnut.2022.1060224
13. Hirose S, Nakajima T, Nozawa N, et al. Phase angle as an indicator of sarcopenia, malnutrition, and cachexia in inpatients with cardiovascular diseases. *J Clin Med*. 2020;9(8):2554. DOI:10.3390/jcm9082554
14. de Amorim GJ, Calado CKM, Souza de Oliveira BC, et al. Sarcopenia in non-dialysis chronic kidney disease patients: Prevalence and associated factors. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:854410. DOI:10.3389/fmed.2022.854410
15. Yamada M, Kimura Y, Ishiyama D, et al. Phase angle is a useful indicator for muscle function in older adults. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(3):251-5. DOI:10.1007/s12603-018-1151-0
16. Kolodziej M, Koziel S, Ignasiak Z. The use of the bioelectrical impedance phase angle to assess the risk of sarcopenia in people aged 50 and above in Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(8):4687. DOI:10.3390/ijerph19084687
17. Basile C, Della-Morte D, Cacciatore F, et al. Phase angle as bioelectrical marker to identify elderly patients at risk of sarcopenia. *Exp Gerontol*. 2014;58:43-6. DOI:10.1016/j.exger.2014.07.009

**Статья поступила в редакцию / The article received: 21.04.2025**

**Статья принята к печати / The article accepted for publication: 25.06.2025**



OMNIDOCTOR.RU

# Аллопуринол в комплексной терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности

Л.Х. Сариева<sup>✉1</sup>, М.Д. Муксинова<sup>1</sup>, С.Н. Насонова<sup>1</sup>, И.В. Жиров<sup>1,2</sup>, С.Н. Терещенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) – период течения хронической СН, который характеризуется быстрым усугублением/появлением симптомов СН, не только требующий неотложной госпитализации для проведения интенсивной терапии, но и ухудшающий дальнейший прогноз пациента.

**Цель.** Оценить эффективность назначения аллопуринола у пациентов с ОДСН, гиперурикемией и сниженным уровнем скорости клубочковой фильтрации по сравнению со стандартной терапией в течение 6 мес.

**Материалы и методы.** Представлены результаты 6-месячного наблюдения 72 пациентов с ОДСН, гиперурикемией, сниженной фильтрационной функцией почек, рассчитанной по формуле CKD-EPI, разделенных в равном соотношении на 2 группы: стандартной терапии СН (1-я группа) в сочетании с ингибитором ксантиноксидазы – аллопуринолом, стандартной терапии (2-я группа). Пациентам 1-й группы в среднем через 24–48 ч от момента госпитализации в стационар в дополнение к стандартной терапии назначался аллопуринол в начальной дозе 50 мг. В исследование включены 72 пациента, средний возраст составил в 1-й группе 71,67 года, во 2-й – 70,28 года. Анализировались показатели в момент включения в исследование, при достижении компенсации СН и через 6 мес.

**Результаты.** Медиана длительности пребывания пациентов в стационаре в группе приема аллопуринола составила 13 [12; 18] дней, в группе стандартной терапии – 14 [10; 15] дней ( $p=0,283$ ). За 6 мес наблюдения отмечались повторные госпитализации по причине ОДСН в обеих группах, количество их являлось одинаковым. За все время наблюдения в группе аллопуринола отмечен 1 летальный случай. Наблюдались статистически значимые снижения N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в двух группах ( $p<0,001$ ). В обеих группах выявлены достоверные статистически значимые изменения С-реактивного белка при выписке. При анализе эхокардиографических показателей при наблюдении в обеих группах достоверно увеличилась фракция выброса левого желудочка, уменьшались нижняя полая вена и систолическое давление в легочной артерии. На фоне проводимой терапии отмечалось значительное увеличение дистанции теста ходьбы в обеих группах ( $p<0,001$ ), значимой разницы между группами не выявлено.

**Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии аллопуринола на уровень мочевой кислоты, но не приводят к дополнительным преимуществам и влиянию на конечные точки.

**Ключевые слова:** острая декомпенсация сердечной недостаточности, гиперурикемия, ингибитор ксантиноксидазы, аллопуринол, хроническая болезнь почек

**Для цитирования:** Сариева Л.Х., Муксинова М.Д., Насонова С.Н., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Аллопуринол в комплексной терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности. *Consilium Medicum*. 2025;27(4):252–257. DOI: 10.26442/20751753.2025.4.203280

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## Введение

Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) – состояние, при котором симптомы СН появляются или развиваются очень быстро, связаны с потенциально фатальными изменениями органов-мишеней и требуют экстренной госпитализации в стационар [1]. Во всем мире ОДСН ассоциирована с крайне неблагоприятным прогнозом за счет высокого риска смерти и повторных госпитализаций [2]. Высокая частота повторных госпитализаций у пациентов с СН связана с недостаточной компенсацией их состояния на момент выписки [3].

Сложность в лечении таких пациентов связана не только с наличием ряда заболеваний сердечно-сосудистой

системы, но и с большой распространенностью сопутствующих коморбидных состояний. Согласно результатам исследования, опубликованного V. van Deursen и соавт., включавшего 3226 пациентов, у 74% имелось как минимум одно сопутствующее заболевание [4], что влияет как на развитие повторных эпизодов ОДСН, так и на успех в достижении компенсации явлений хронической СН (ХСН). При этом среди наиболее часто встречающихся коморбидных патологий оказалась хроническая болезнь почек – ХБП (41%). Свое участие в прогрессировании ХСН также вносит такое состояние, как гиперурикемия (ГУ), являющаяся независимым предиктором смертности [5–7].

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Сариева Лаура Хусеевна** – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: laur.sarieva@yandex.ru

**Муксинова Марина Дамировна** – канд. мед. наук, врач-кардиолог 8-го кардиологического отд-ния ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

**Насонова Светлана Николаевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

**Жиров Игорь Витальевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

**Терещенко Сергей Николаевич** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

<sup>✉</sup>**Laura H. Sarieva** – Graduate Student, Chazov National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: laur.sarieva@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5865-1680

**Marina D. Muksinova** – Cand. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0001-6516-5322

**Svetlana N. Nasonova** – Cand. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-0920-7417

**Igor V. Zhiron** – D. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-4066-2661

**Sergey N. Tereshchenko** – D. Sci. (Med.), Prof., Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0001-9234-6129

# Allopurinol in the complex therapy of acute decompensation of heart failure

Laura H. Sarieva<sup>✉1</sup>, Marina D. Muksinova<sup>1</sup>, Svetlana N. Nasonova<sup>1</sup>, Igor V. Zhironov<sup>1,2</sup>, Sergey N. Tereshchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Acute decompensation of heart failure (ADHF) is a period of chronic HF, which is characterized by a rapid aggravation/onset of HF symptoms, requiring urgent hospitalization for intensive care and worsening the patient's prognosis.

**Aim.** To evaluate the efficacy of allopurinol in patients with ADHF, hyperuricemia, and reduced glomerular filtration rate compared with standard of care for 6 months.

**Materials and methods.** We present the results of a 6-month follow-up for 72 patients with ADHF, hyperuricemia, and reduced filtration function of the kidneys, calculated using the CKD-EPI formula, divided equally into two groups: group 1 received standard of care for HF combined with a xanthine oxidase inhibitor – allopurinol, and group 2 received standard of care only. Allopurinol was administered to group 1 patients at an initial dose of 50 mg, on average, 24–48 hours after admission to the hospital, in addition to standard of care. The study included 72 patients, with an average age of 71.67 years in group 1 and 70.28 years in group 2. The indicators at the time of enrollment in the study, when HF compensation was achieved, and after 6 months were analyzed.

**Results.** The median length of hospital stay in the allopurinol group was 13 [12; 18] days vs. 14 [10; 15] days in the standard of care group ( $p=0.283$ ). At 6 months of follow-up, repeated hospitalizations due to ADHF were reported in both groups at a similar rate. During the entire follow-up period, one death was reported in the allopurinol group. Statistically significant decreases in the levels of N-terminal precursor of brain natriuretic peptide were observed in both groups ( $p<0.001$ ). Significant changes in C-reactive protein levels were found in both groups at discharge. The analysis of echocardiographic parameters revealed a significantly increased left ventricular ejection fraction, a reduction in inferior vena cava size, and a decrease in systolic pressure in the pulmonary artery in both groups. During the therapy, there was a significant increase in the walking test distance in both groups ( $p<0.001$ ), with no significant difference between the groups.

**Conclusion.** The results of the study indicate a positive effect of allopurinol on uric acid levels, with no additional benefits and effects on endpoints.

**Keywords:** acute decompensation of heart failure, hyperuricemia, xanthine oxidase inhibitor, allopurinol, chronic kidney disease

**For citation:** Sarieva LH, Muksinova MD, Nasonova SN, Zhironov IV, Tereshchenko SN. Allopurinol in the complex therapy of acute decompensation of heart failure. *Consilium Medicum*. 2025;27(4):252–257. DOI: 10.26442/20751753.2025.4.203280

ГУ – аномальное состояние, характеризующееся повышением уровня мочевой кислоты (МК) в крови  $>360$  мкмоль/л (6 мг/дл) [8, 9]. МК является продуктом метаболического распада пуриновых нуклеотидов. Примерно 60% МК биосинтезируется в организме и метаболизируется через почки. Следовательно, почки являются основным органом, участвующим в экскреции МК. Регуляция уровня МК в сыворотке происходит в основном за счет клубочковой фильтрации, секреции почечных канальцев и реабсорбции. Приблизительно 90% МК, отфильтрованной почками, реабсорбируется проксимальными канальцами посредством процесса, регулируемого специфическими транспортерами.

Повышенная концентрация уровня МК в сыворотке из-за усиленной ее продукции может быть маркером СН и внесена в некоторые расчетные модели прогнозирования исходов при СН (SENIORS, MFH, Seattle Heart Failure Model). В отдельных исследованиях показано, что концентрация МК является более точным предиктором неблагоприятного исхода при СН, нежели N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [10]. Согласно некоторым данным чрезмерная секреция или реабсорбция МК также способствует ГУ [11].

По результатам ранее проведенных исследований ГУ являлась предиктором развития множества патологических состояний, включая метаболический синдром, дислипидемию и артериальную гипертензию. Именно поэтому считается, что ГУ тесно связана с развитием таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет и ХБП [11–14].

Имеющиеся данные метаанализа 28 исследований, посвященных взаимосвязи уровня МК, заболеваемости и прогноза пациентов с СН, продемонстрировали, что риск возникновения последней повышается на 19% при повышении уровня МК на 1 мг/дл, а также что высокий уровень МК является предиктором смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности и совокупности смертности и сердечно-сосудистых событий у пациентов с СН [15]. Однако до настоящего момента проведено крайне мало

работ, изучающих возможность применения ингибиторов ксантиноксидазы при ОДСН, что послужило поводом для инициации нашего исследования.

**Цель исследования** – оценить эффективность назначения аллопуринола пациентам с ОДСН и ГУ по сравнению со стандартной терапией.

## Материалы и методы

Проведено проспективное наблюдение за 72 пациентами (табл. 1) с ОДСН, ГУ, ХБП, которые в равном соотношении (1:1) распределены на 2 группы: 1-я группа (стандартная терапия ОДСН + аллопуринол), 2-я группа (стандартная терапия ОДСН). Все пациенты находились на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» с января 2023 по февраль 2024 г. Протокол исследования утвержден независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» (протокол №283 от 31.10.2022). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Ведущим этиологическим фактором развития ХСН в нашем исследовании являлась ИБС (41,7% в двух группах), что согласуется с аналогичными данными других исследователей (рис. 1) [16, 17].

В 1-й группе всем пациентам в среднем через 24–48 ч от момента госпитализации в стационар в дополнение к стандартной терапии ОДСН добавлен аллопуринол в начальной дозе 50 мг.

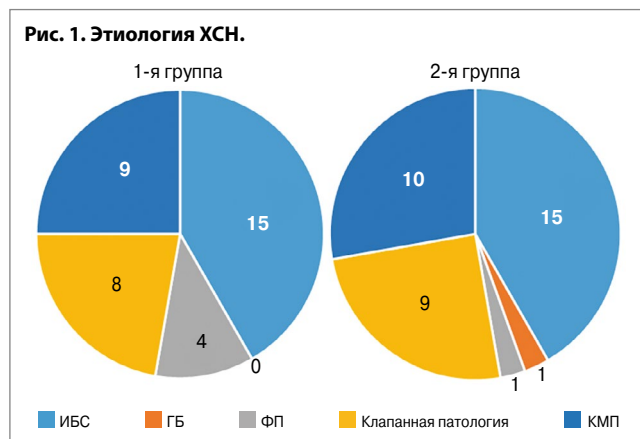
Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 80 лет, ОДСН (быстрое возникновение или быстрое ухудшение клинической симптоматики ХСН, требующее госпитализации в стационар и терапии парентеральными диуретиками, подтвержденное повышением уровня NT-proBNP  $>300$  пг/мл или мозгового натрийуретического пептида  $>100$  пг/мл); повышение уровня МК выше 360 мкмоль/л, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (расчет по формуле CKD-EPI).

Критерии исключения: терапия каким-либо ингибитором ксантиноксидазы до начала исследования, подагра

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов обеих групп

| Показатель                     | 1-я группа (n=36)          | 2-я группа (n=36)          | p     |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------|
| Возраст, лет                   | 71,67 (9,81)               | 70,28 (11,38)              | 0,581 |
| Мужчины/женщины, абс. (%)      | 26 (72,2)/10 (27,8)        | 29 (80,6)/7 (19,4)         | 0,580 |
| Этиология ХСН, абс. (%)        |                            |                            |       |
| ИБС                            | 15 (41,7)                  | 15 (41,7)                  | 0,573 |
| КМП                            | 9 (25,0)                   | 10 (27,8)                  |       |
| ГБ                             | 0 (0,0)                    | 1 (2,8)                    |       |
| Клапанная патология            | 8 (22,2)                   | 9 (25,0)                   |       |
| ФП                             | 4 (11,1)                   | 1 (2,8)                    |       |
| ФВ, абс. (%)                   |                            |                            |       |
| ХСНсФВ                         | 16 (44,4)                  | 16 (44,4)                  | 0,676 |
| ХСНнФВ                         | 18 (50,0)                  | 16 (44,4)                  |       |
| ХСНпФВ                         | 2 (5,6)                    | 4 (11,1)                   |       |
| Клинико-лабораторные параметры |                            |                            |       |
| NT-proBNP, пг/мл               | 4358,00 [2514,50; 9272,00] | 3750,00 [2386,50; 5168,25] | 0,505 |
| Креатинин, мкмоль/л            | 115,00 [100,00; 122,95]    | 113,50 [108,22; 120,25]    | 0,950 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м             | 54,88 [44,65; 57,70]       | 58,20 [55,86; 59,49]       | 0,003 |
| МК, мкмоль/л                   | 510,00 [458,50; 563,00]    | 476,50 [450,25; 569,50]    | 0,670 |
| Мочевина, ммоль/л              | 8,20 [7,05; 11,30]         | 7,45 [6,05; 10,50]         | 0,100 |
| АЛТ, Ед/л                      | 18,0 [14,0; 30,0]          | 20,0 [17,0; 43,5]          | 0,238 |
| АСТ, Ед/л                      | 21,0 [16,5; 25,5]          | 24,0 [17,75; 35,25]        | 0,170 |
| СРБ, мг/л                      | 4,60 [1,95; 14,15]         | 5,0 [2,3; 10,70]           | 0,791 |
| Общий билирубин, мкмоль/л      | 23,60 [15,5; 28,8]         | 24,75 [17,53; 38,68]       | 0,382 |

Примечание. Здесь и далее на рис. 1: КМП – кардиомиопатия, ГБ – гипертоническая болезнь, ХСНсФВ – ХСН с сохранной ФВ ЛЖ, ХСНнФВ – ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, ХСНпФВ – ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ, ФП – фибрилляция предсердий.



в анамнезе, беременность, наличие острой ишемии миокарда левого желудочка – ЛЖ (для устранения влияния ишемии на динамику маркеров), наступление беременности, желание больного добровольно прекратить участие в исследовании, развитие непереносимых побочных эффектов.

Всем пациентам на момент включения в исследование и при достижении компенсации СН выполнялись стандартные лабораторные исследования, определялся NT-proBNP, проводились трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) в покое, тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), оценка одышки по модифицированной шкале Борга. Через 6 мес после выписки из стационара проводились аналогичные исследования, оценивалось количество повторных госпитализаций по причине ОДСН.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программы StatTech v. 4.7.2

(разработчик – ООО «Статтех», Россия). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью F-критерия Фишера. При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера–Имана с поправкой Холма. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me). Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (ДИ). Анализ повторных госпитализаций и смертности пациентов проводился по методу регрессии Кокса. Рассчитывались отношения рисков с 95% ДИ, оценивалась статистическая значимость влияния аллопуринола.

Уровень МК определяли с помощью уриказного метода, креатинин – методом Яффе. Концентрацию NT-proBNP в сыворотке крови определяли твердофазным хемилюминесцентным иммуноферментным методом (принцип «сэндвича») на анализаторе Cobas e 411 Roche HITACHI (Japan) с помощью наборов proBNP II. C-реактивный белок (СРБ) определялся методом турбидиметрического иммуноанализа. СКФ рассчитана по формуле СКД-EPI.

При поступлении, достижении компенсации СН, а также через 6 мес после выписки из стационара определяли показатели крови, проводили ЭхоКГ, ТШХ.

## Результаты

Пациенты, включенные в исследование, исходно являлись сопоставимыми по большинству параметров. Достоверной разницы по клинико-демографическим и инструментально-лабораторным показателям не выявлено (табл. 1). Медиана длительности пребывания пациентов в стационаре в группе приема аллопуринола составила 13 [12; 18] дней, в группе стандартной терапии – 14 [10; 15] ( $p = 0,283$ ).

На протяжении госпитализации пациенты обеих групп получали одинаковую медикаментозную терапию, соответствующую последним рекомендациям Российского кардиологического общества по ХСН, включающую блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа, антагонисты минералокортикоидных рецепторов,  $\beta$ -адреноблокаторы, а с целью достижения эуволемического статуса – внутривенную терапию петлевыми диуретиками.

В среднем ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол назначался на 2-й день от момента госпитализации в стационар. Аллопуринол назначался в стартовой дозе 50 мг согласно уровню СКФ (рассчитанному по формуле СКД-EPI). Титрация дозы аллопуринола не проводилась ввиду недостижения референсных значений СКФ.

На фоне приема аллопуринола уже к моменту выписки пациентов из стационара отмечалось достоверное снижение уровня МК (исходно – 510 [458,50; 563,00] мкмоль/л, при выписке – 368 [329,5; 418,5] мкмоль/л;  $p < 0,001$ ), причем данный эффект аллопуринола удерживался и к 6-му месяцу наблюдения, когда уровень МК составил 366 [329,00; 400,50] мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, что снижение уровня МК в группе приема аллопуринола являлось достоверно значимым по сравнению с группой контроля: исходно уровень МК составил 476,5 [450,25; 569,5] мкмоль/л по сравнению показателем при выпи-

Рис. 2. Внутригрупповая динамика МК.

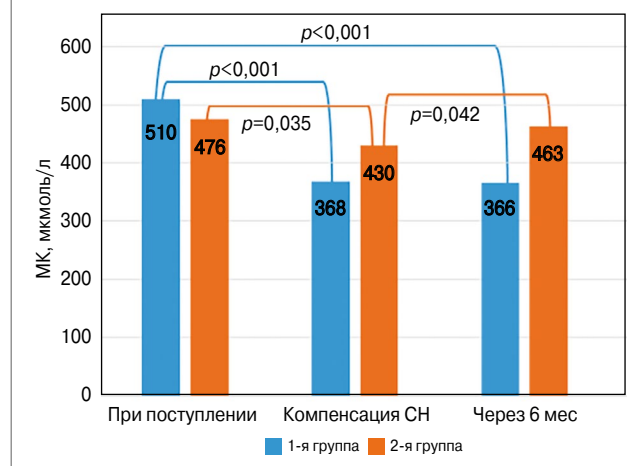
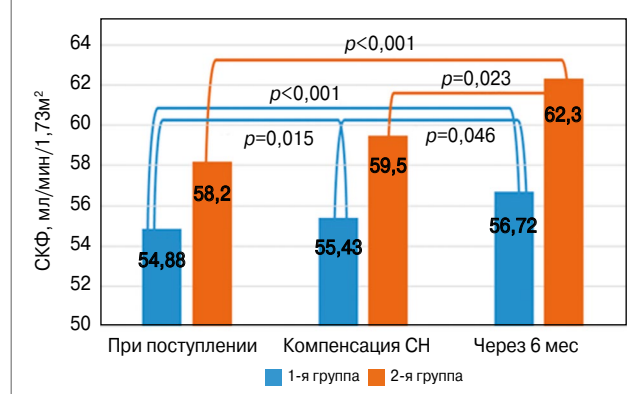


Рис. 3. Внутригрупповая динамика СКФ.



ске 430 [362,25; 547,25] мкмоль/л ( $p = 0,035$ ), при выписке по сравнению через 6 мес – 463 [419,75; 519] мкмоль/л,  $p = 0,042$ ); рис. 2.

В ходе анализа полученных данных в обеих группах установлены статистически достоверные изменения уровня креатинина без достоверной разницы между группами через 6 мес. Следует отметить, что, к сожалению, исходно группы не являлись сопоставимыми по СКФ, что не дает возможность сравнивать их в последующем, тем не менее в обеих группах отмечался статистически значимый рост СКФ как к моменту выписки пациентов из стационара (по достижении компенсации СН), так и через 6 мес терапии (рис. 3).

Интересным представлялось изучить возможное влияние аллопуринола на степень активности воспалительного процесса. Проанализировано влияние аллопуринола на уровень СРБ по сравнению со стандартной терапией. Так, анализ показал, что в обеих группах выявлены достоверные статистически значимые изменения СРБ уже при выписке из стационара (без достоверной разницы между группами, с тенденцией к более выраженным изменениям в группе аллопуринола); рис. 4.

При сравнении уровня NT-proBNP в двух группах установлены статистически значимые снижения ( $p < 0,001$ ) без статистически значимых различий между обеими группами ( $p = 0,476$ ); рис. 5.

При анализе эхокардиографических показателей при наблюдении в обеих группах достоверно увеличилась фракция выброса (ФВ) ЛЖ, уменьшались нижняя полая вена и систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) без достоверной разницы между группами (рис. 6, 7).

С целью оценки толерантности к физической нагрузке оценивался ТШХ. На фоне проводимой активной мочегонной терапии отмечалось значительное увеличение дистанции теста ходьбы в обеих группах ( $p < 0,001$ ) и значимой

Рис. 4. Внутригрупповая динамика СРБ.

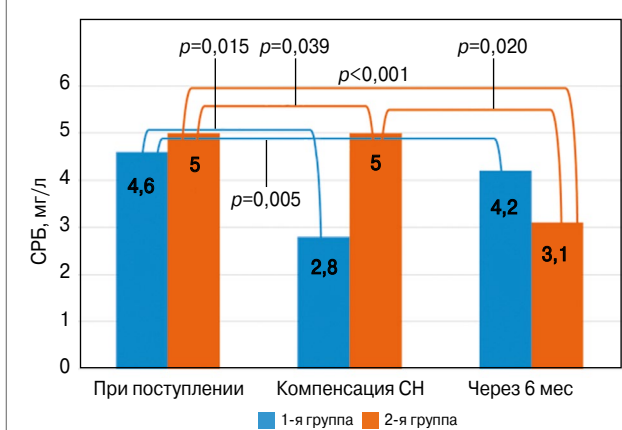


Рис. 5. Анализ динамики NT-proBNP.

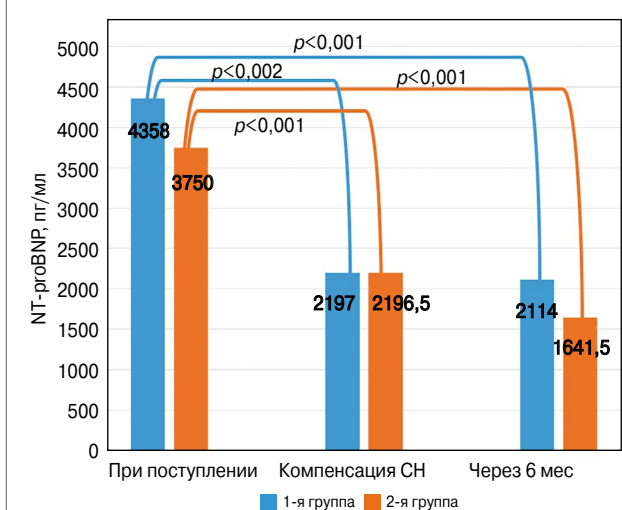


Рис. 6. Анализ динамики ФВ ЛЖ.

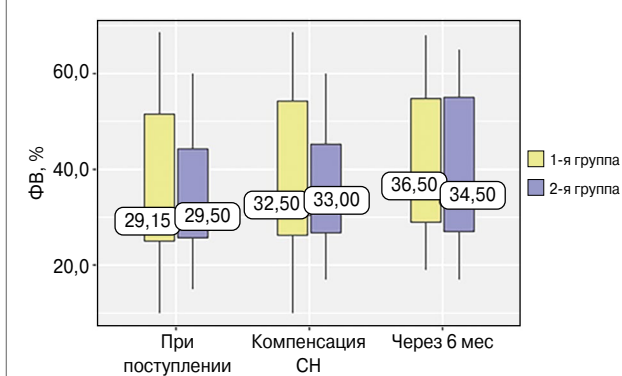
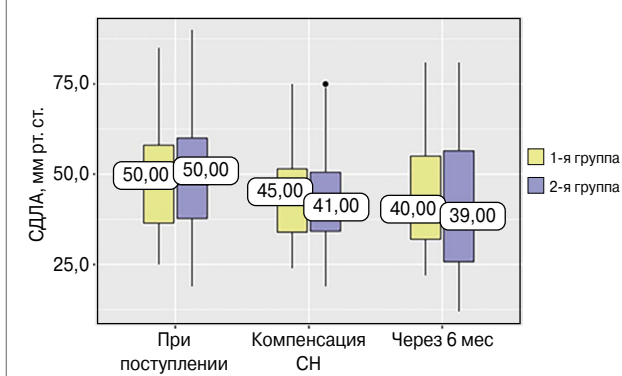
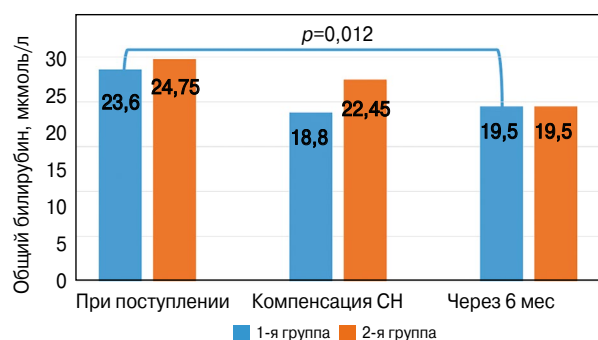
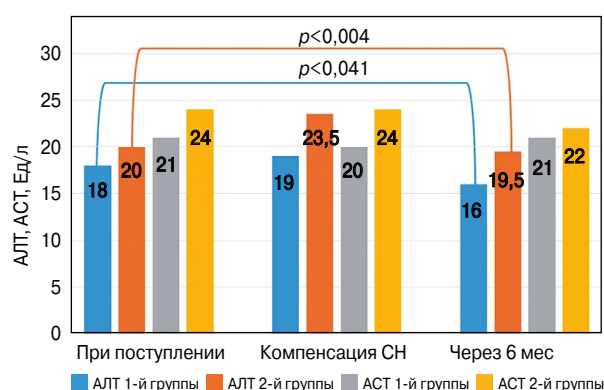
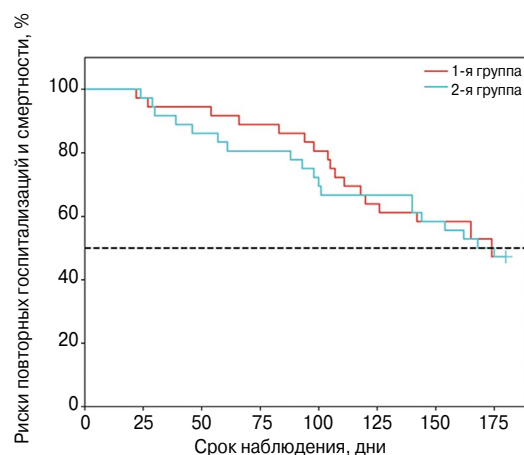


Рис. 7. Внутригрупповая динамика СДЛА.



**Рис. 8. Анализ внутригрупповой динамики общего билирубина.****Рис. 9. Внутригрупповая динамика АЛТ, АСТ.****Рис. 10. Кривая рисков повторных госпитализаций и смертности.**

|               |            |    |    |    |    |    |    |
|---------------|------------|----|----|----|----|----|----|
|               | 1-я группа |    |    |    |    |    |    |
| Наблюдений    | 36         | 35 | 34 | 32 | 29 | 23 | 17 |
| Цензурировано | 0          | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Событий       | 0          | 1  | 2  | 4  | 7  | 13 | 15 |
|               | 2-я группа |    |    |    |    |    |    |
| Наблюдений    | 36         | 35 | 31 | 29 | 25 | 24 | 21 |
| Цензурировано | 0          | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
| Событий       | 0          | 1  | 5  | 7  | 11 | 12 | 15 |

разницы между группами не выявлено. С целью оценки клинической эффективности оценивалась степень одышки по шкале Борга. Отмечалось значимое улучшение данного показателя в обеих группах, однако следует отметить, что в группе аллопуринола выявлено более значимое улучшение на конечном этапе ( $p=0,005$ ) по сравнению с группой стандартной терапии.

Дополнительно оценивали функцию печени. На фоне приема аллопуринола в обеих группах отмечалось улучшение функции печени, снижение общего билирубина (рис. 8), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы – АСТ (рис. 9), креатинфосфокиназы, при этом достоверной межгрупповой разницы не выявлено.

За все время наблюдения в группе аллопуринола отмечен 1 летальный случай по причине ОДСН.

За 6 мес наблюдения отмечалось одинаковое количество повторных госпитализаций по причине ОДСН в обеих группах ( $0,5 \pm 0,5$  против  $0,5 \pm 0,5$ ;  $p=0,1$ ). Проведены прогнозирование мгновенного риска наступления события в определенный момент времени и оценка влияния аллопуринола на этот риск. Анализ показал, что медиана срока бессобытийного дожития в группе аллопуринола составила 174 дня от начала наблюдения (95% ДИ  $118-\infty$  дни), медиана в группе плацебо – 168 дней от начала наблюдения (95% ДИ  $101-\infty$  дни). Риски наличия госпитализаций и смертности в зависимости от влияния назначения аллопуринола оказались сопоставимыми (отношение рисков 1,050, 95% ДИ 0,556–1,983;  $p=0,881$ ) по сравнению с группой контроля (рис. 10).

## Обсуждение

Снижение уровня МК отмечалось в обеих группах, что соответствует результатам ранее проведенных исследований [15]. По данным ранее проведенного нами анализа [18] определялось снижение МК, улучшение функции почек отмечалось на фоне приема дапаглитозина. В нашей работе ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа назначались всем пациентам. При этом назначение аллопуринола приводило к более выраженным снижениям уровня МК, что сопровождалось тенденцией к также более выраженному снижению маркеров воспаления. Несмотря на более выраженное снижение биохимического показателя – уровня МК, влияние на длительность пребывания в стационаре, снижение количества повторных госпитализаций не выявлены.

В обеих группах проводилась активная диуретическая терапия с достижением компенсации состояния и назначением оптимальной медикаментозной терапии, что достоверно сопровождалось улучшением как клинического статуса пациентов, так и параметров ЭхоКГ. Несмотря на отсутствие достоверных различий по данным ЭхоКГ, в группе приема аллопуринола более выражено улучшалось функциональное состояние в виде увеличения дистанции ТШХ и уменьшения одышки по шкале Борга.

Улучшение показателей печеночной функции, снижение концентрации NT-proBNP, СДЛА и уменьшение нижней полой вены происходили на фоне компенсации СН в обеих группах.

В группе приема аллопуринола отмечен один летальный случай. Результаты рандомизированного исследования показали, что аллопуринол не принес пользы в плане снижения сердечно-сосудистых осложнений, в том числе летальности [17]. Однако имеются данные другого исследования, где применение аллопуринола сопровождалось снижением общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [19], что, вероятно, будет требовать продолжения крупномасштабных исследований, направленных на окончательное решение данной задачи.

## Заключение

Мы не нашли в литературе работ о назначении терапии аллопуринолом в ранние сроки у пациентов с ОДСН, ГУ, ХБП. Наше исследование продемонстрировало, что, несмотря на значимое снижение уровня МК в группе приема аллопуринола по сравнению со стандартной терапией, оно не привело к дополнительным преимуществам и влиянию на конечные точки. Однако назначение аллопуринола положительно

влияет на концентрацию МК, что сопровождалось статистически значимым снижением МК ( $p < 0,001$ ) в крови. Следует отметить, что основными ограничениями данной работы служили особенности критериев включения – СКФ не менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и умеренно высокий уровень МК. Возможно, что пациенты с ОДСН с более серьезными нарушениями пуринового обмена и ХБП получают большую выгоду от назначения уратснижающих препаратов.

Таким образом, уверенный вывод об абсолютных показаниях к назначению уратснижающих лекарственных препаратов данной группе пациентов в настоящее время весьма дискуссионен. Вместе с тем и имеющаяся доказательная база, и наличие в арсенале врача эффективных гипоурикемических препаратов являются основанием для того, чтобы рассматривать ГУ у пациентов с ХБП как действительно модифицируемый фактор, а проблему его нивелирования – как потенциально решаемую. Требуется проведение более крупных рандомизированных исследований.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» (протокол №283 от 31.10.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study protocol was approved by the local ethics committee of Chazov National Medical Research Center of Cardiology (protocol №283 dated 31.10.2022). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

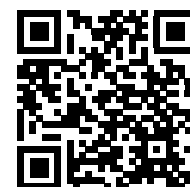
**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Литература/References

1. Жиров И.В., Насонова С.Н., Терещенко С.Н. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2022;94(9):1047-51 [Zhirov IV, Nasonova SN, Tereshchenko SN. Acute decompensation of heart failure: state of the problem. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(9):1047-105 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.09.201839
2. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, et al. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1338-52. DOI:10.1002/ejhf.1492
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-39. DOI:10.1093/eurheartj/ehad195
4. Van Deursen VM, Urso R, Laroche C, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):103-11. DOI:10.1002/ejhf.30
5. Hamaguchi S, Furumoto T, Tsuchihashi-Makaya M, et al. JCAECARD Investigators. Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. *J Cardiol*. 2011;151(2):143-7. DOI:10.1016/j.jcard.2010.05.002
6. Martinez A, Gonzalez A, Cerda C, et al. Prognostic value of hyperuricemia in chronic heart failure. *Rev Med Chil*. 2004;132(9):1031-6. DOI:10.4067/s0034-98872004000900002
7. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation*. 2003;107:1991-7. DOI:10.1161/01.CIR.0000065637.10517.A0
8. Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насоновой, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; с. 720 [Revmatologiya: natsionalnoe rukovodstvo. Pod red. E.L. Nasonovoy, V.A. Nasonovoy. Moscow: GEOTAR-Media, 2010; p. 720 (in Russian)].
9. Hamaguchi S, Furumoto T, Tsuchihashi-Makaya M, et al. Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2011;151:143-7. DOI:10.1016/j.jcard.2010.05.002
10. Waheed Y, Yang F, Sun D. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Korean J Intern Med*. 2021;36(6):1281-93. DOI:10.3904/kjim.2020.340
11. Сариева Л.Х., Насонова С.Н., Жиров И.В., и др. Гиперурикемия и острая декомпенсация сердечной недостаточности: есть ли причинно-следственные взаимосвязи? *Consilium Medicum*. 2024;26(1):26-30 [Sariev LH, Nasonova SN, Zhirov IV, et al. Hyperuricemia and acute decompensation of heart failure: is there a causative link? A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(1):26-30 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2024.1.202591
12. Wang J, Qin T, Chen J, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(12):e114259. DOI:10.1371/journal.pone.0114259
13. Billiet L, Doaty S, Katz JD, et al. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN Rheumatol*. 2014;2014:852954. DOI:10.1155/2014/852954
14. Choi BG, Kim DJ, Baek MJ, et al. Hyperuricaemia and development of type 2 diabetes mellitus in Asian population. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018;45:499-506. DOI:10.1111/1440-1681.12911
15. Huang H, Huang B, Li Y, et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):15-24. DOI:10.1093/eurjhf/hft132
16. Mackenzie IS, Hawkey CJ, Ford I, et al. Allopurinol versus usual care in UK patients with ischaemic heart disease (ALL-HEART): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet*. 2022;400(10359):1195-205. DOI:10.1016/S0140-6736(22)01657-9
17. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):16. DOI:10.1038/s41572-020-0151-732139695
18. Сариева Л.Х., Посакалова А.Е., Насонова С.Н., и др. Динамика концентрации мочевой кислоты на фоне раннего применения дапаглифлозина у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. *Consilium Medicum*. 2024;26(12):858-63 [Sariev LH, Poskakalova AE, Nasonova SN, et al. Dynamics of uric acid concentration against the background of early dapagliflozin use in patients with acute decompensation of heart failure. *Consilium Medicum*. 2024;26(12):858-63 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2024.12.203058
19. Елисеев М.С. Сердечно-сосудистая безопасность фебукстата. Анализ исследования CARES. *Современная ревматология*. 2018;12(4):42-6 [Eliseev MS. Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):42-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2018-4-42-46

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.04.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 25.06.2025



OMNIDOCTOR.RU

# Персистирующее течение болезни Иценко–Кушинга с отсутствием ремиссии после двухкратного хирургического лечения: клинический случай

Е.В. Осипова<sup>✉</sup>, П.А. Смирнова, В.Д. Солдатова, А.С. Дзюба, М.Г. Павлова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

Болезнь Иценко–Кушинга (БИК) – редкое нейроэндокринное заболевание, вызванное гиперпродукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ) аденомой гипофиза, приводящее к стойкому повышению уровня кортизола и развитию эндогенного гиперкортицизма. Без медицинской помощи БИК приводит к развитию тяжелых осложнений и значительно снижает продолжительность жизни. «Золотым стандартом» лечения остается транссфеноидальная аденомэктомия, однако значительная доля пациентов сталкивается с персистирующим течением или рецидивом заболевания, требующим применения альтернативных методов лечения. В статье представлен клинический случай пациентки Н., 62 лет, с подтвержденным АКТГ-зависимым гиперкортицизмом. Диагноз установлен в 2023 г. на основании данных исследований: кортизол в ночном подавляющем тесте с 1 мг дексаметазона – 458 нмоль/л, кортизол слюны в 23:00 – 10,37 нмоль/л, суточная экскреция кортизола с мочой – >200 мкг/сутки, АКТГ – 14,7 пмоль/л. По данным магнитно-резонансной томографии: микроаденома гипофиза. Проведена транссфеноидальная аденомэктомия, однако ремиссия не достигнута. Назначена терапия кетоконазолом, на фоне которой наблюдалось клиническое улучшение, однако впоследствии пациентка самостоятельно прекратила прием препарата. При повторном обследовании спустя год подтверждена персистенция БИК (кортизол слюны в 23:00 – 10,5 нмоль/л, суточная экскреция кортизола с мочой – 475,2 мкг/сутки, АКТГ – 49,8 пг/мл), по магнитно-резонансной томографии выявлены признаки остаточной опухоли гипофиза, выполнена повторная транссфеноидальная аденомэктомия, однако ремиссия вновь не достигнута. При последующем наблюдении сохранялись клинико-лабораторные признаки гиперкортицизма и стабильно тяжелое состояние. В связи с неэффективностью хирургического лечения пациентка направлена на стереотаксическую радиохирургию. Тактика ведения пациентов с персистирующим или рецидивирующим течением БИК остается клинически сложной задачей ввиду отсутствия универсального, высокоэффективного и одновременно безопасного терапевтического подхода. В каждом случае стратегия лечения определяется индивидуально с учетом степени выраженности гиперкортицизма, наличия имеющихся осложнений, прогноза заболевания и доступности методов терапии.

**Ключевые слова:** клинический случай, эндогенный гиперкортицизм, АКТГ-зависимый гиперкортицизм, болезнь Иценко–Кушинга, аденома гипофиза, персистирующее течение, трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия, стереотаксическая радиохирургия

**Для цитирования:** Осипова Е.В., Смирнова П.А., Солдатова В.Д., Дзюба А.С., Павлова М.Г. Персистирующее течение болезни Иценко–Кушинга с отсутствием ремиссии после двухкратного хирургического лечения: клинический случай. Consilium Medicum. 2025;27(4):258–262. DOI: 10.26442/20751753.2025.4.203330

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## Введение

Болезнь Иценко–Кушинга (БИК) – тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное гиперпродукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ) аденомой гипофиза, приводящей к повышенной выработке кортизола корой надпочечников и развитию симптомокомплекса эндогенного гиперкортицизма (ЭГ) [1]. БИК относится к числу редких эндокринных заболеваний: ее распространенность составляет 39,1, а уровень заболеваемости варьирует от 1,2 до 2,4 случая на 1 млн человек в год [2].

Клинические проявления ЭГ зависят от выраженности и длительности гиперкортицизма. При выраженном гиперкортицизме симптомы заболевания становятся очевидными и легко распознаваемыми. Однако ряд симптомов, таких как артериальная гипертензия, нарушение углеводного обмена, увеличение массы тела, широко распространены в общей популяции и могут наблюдаться не только у пациентов с БИК, что затрудняет диагностику заболевания. Помимо классических признаков гиперкортицизма, таких как проксимальная мышечная слабость и багровые стрии,

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Осипова Елизавета Викторовна – клин. ординатор каф. эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: moslisa1810@gmail.com

Смирнова Полина Андреевна – клин. ординатор каф. эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Солдатова Валерия Дмитриевна – клин. ординатор каф. эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Дзюба Анна Сергеевна – врач-эндокринолог клиники эндокринологии УКБ №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Павлова Мария Геннадиевна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

<sup>✉</sup>Elizaveta V. Osipova – Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: moslisa1810@gmail.com; ORCID: 0009-0005-6333-7844

Polina A. Smirnova – Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0000-6978-6783

Valeriya D. Soldatova – Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-2764-7237

Anna S. Dzyuba – endocrinologist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-4837-1893

Maria G. Pavlova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-6073-328X

# Persistent Itsenko-Cushing's disease with no remission after two surgical treatments: A clinical case

Elizaveta V. Osipova✉, Polina A. Smirnova, Valeriya D. Soldatova, Anna S. Dzyuba, Maria G. Pavlova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

Itsenko-Cushing's disease (ICD) is a rare neuroendocrine disease caused by hyperproduction of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) by pituitary adenoma, leading to a persistent increase in cortisol levels and the development of endogenous hypercorticism. Without treatment, ICD leads to severe complications and significantly reduces life expectancy. Transsphenoidal adenomectomy remains the "gold standard" of treatment, but a significant proportion of patients experience persistence or recurrence of the disease, requiring the use of alternative treatments. This paper presents a clinical case of a patient H., 62 years old, with confirmed ACTH-dependent hypercorticism. The diagnosis was made in 2023 based on the following tests: cortisol level in a nocturnal suppression test with 1 mg of dexamethasone – 458 nmol/L, salivary cortisol at 23:00 – 10.37 nmol/L, daily urinary cortisol excretion – >200 µg/day, ACTH – 14.7 pmol/L. Magnetic resonance imaging showed a pituitary microadenoma. A transsphenoidal adenomectomy was performed; however, remission was not achieved. Ketoconazole therapy was administered, with clinical improvement, but the patient subsequently discontinued the drug on her own. Upon follow-up examination a year later, the persistence of ICD was confirmed (salivary cortisol at 23:00 – 10.5 nmol/L, daily urinary cortisol excretion – 475.2 µg/day, ACTH – 49.8 pg/mL), magnetic resonance imaging showed signs of a residual pituitary tumor. Repeated transsphenoidal adenomectomy was performed, but remission was not achieved again. At follow-up, clinical and laboratory signs of hypercorticism and the patient's severe condition persisted. Due to the ineffectiveness of surgical treatment, the patient was referred for stereotactic radiosurgery. The management of patients with a persistent or recurrent ICD remains clinically challenging due to the lack of a universal, highly effective, and safe therapeutic approach. The treatment strategy is determined individually, considering the severity of hypercorticism, the presence of complications, the disease prognosis, and the availability of therapies.

**Keywords:** clinical case, endogenous hypercorticism, ACTH-dependent hypercorticism, Itsenko-Cushing's disease, pituitary adenoma, persistent course, transnasal transsphenoidal adenomectomy, stereotactic radiosurgery

**For citation:** Osipova EV, Smirnova PA, Soldatova VD, Dzyuba AS, Pavlova MG. Persistent Itsenko-Cushing's disease with no remission after two surgical treatments: A clinical case. *Consilium Medicum*. 2025;27(4):258–262. DOI: 10.26442/20751753.2025.4.203330

у больных могут выявляться другие многочисленные заболевания и состояния, развитие которых непосредственно ассоциировано с гиперкортицизмом. К ним относятся сердечно-сосудистые и тромбоэмболические осложнения, диабет и нарушенная толерантность к глюкозе, когнитивные и психические расстройства, а также инфекционные заболевания. При отсутствии лечения уровень смертности таких пациентов превышает среднепопуляционные показатели в 1,7–4 раза, при этом 5-летняя выживаемость составляет около 50% [1, 3, 4]. В связи с этим особо значимой остается проблема ранней диагностики и своевременного лечения БИК.

«Золотой стандарт» лечения БИК – трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия, которая позволяет достичь ремиссии примерно у 65–90% пациентов. Однако этот показатель снижается при длительном катамнестическом наблюдении [5–7]. В интервале от 3 мес до 13 лет (в среднем в течение 4,5 лет) после операции рецидив заболевания наблюдается примерно у 13% человек [8], достигая 22,7% у людей с микроаденомами и 33,3% у пациентов с макроаденомами в течение 15 лет после лечения [9]. Таким образом, почти у 1/3 больных в долгосрочной перспективе не удается достичь стойкой клинико-лабораторной ремиссии, что свидетельствует о персистирующем течении заболевания либо о его рецидиве. В таких случаях возникает необходимость перехода к терапии 2-й линии, включающей лучевые методы, фармакотерапию и в редких случаях двустороннюю адреналэктомию [8, 10].

Унифицированного алгоритма ведения пациентов с персистирующим течением БИК в настоящее время не существует. Выбор оптимальной терапевтической стратегии определяется степенью активности гиперкортицизма и тяжестью клинических проявлений, при этом решение принимается индивидуально в каждом конкретном случае [11].

В статье обсуждается клинический случай персистирующего течения БИК с отсутствием ремиссии после двукратного хирургического лечения, а также рассматривается выбор индивидуальной тактики ведения данной категории пациентов.

## Клинический случай

Пациентка Н., 62 года, с января 2023 г. (60 лет) стала отмечать изменение внешности – одутловатость лица, покраснение щек, увеличение массы тела, нарастающую мышечную слабость, повышение артериального давления (АД) до 160/100 мм рт. ст. на фоне проводимой антигипертензивной терапии (АГТ). По месту жительства проведено обследование, по результатам которого подтвержден ЭГ: кортизол в ночном подавляющем тесте с 1 мг дексаметазона – 483 нмоль/л (<50), свободный кортизол в суточной моче – 590,9 мкг/сут (58–403). При выполнении компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости в левом надпочечнике выявлено гиподенсное (-5НУ) образование 27×25 мм с быстрым вымыванием контраста (абсолютный индекс вымывания – 61,8%).

В марте 2023 г. пациентка поступила для дообследования в клинику эндокринологии УКБ №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) с жалобами на прогрессирующую мышечную и общую слабость, боли в спине, увеличение массы тела.

Данные физикального осмотра при поступлении: состояние средней степени тяжести, рост – 173 см, вес – 100 кг, индекс массы тела – 33,41 кг/м<sup>2</sup>. Отмечались истончение и сухость кожи, распределение подкожно-жировой клетчатки по центрипетальному типу, гиперемия щек («матронизм»). Со стороны остальных органов и систем – без особенностей.

По данным лабораторного обследования подтвержден ЭГ: кортизол в ночном подавляющем тесте с 1 мг дексаметазона – 458 нмоль/л (<50), кортизол слюны в 23:00 – 10,37 нмоль/л (<9,4), суточная экскреция кортизола с мочой >200 мкг/сутки (1,5–63). Уровень АКТГ составил 14,7 пмоль/л (0–10,2), что подтвердило АКТГ-зависимый генез заболевания. Проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (рис. 1), выявлен очаг замедленного накопления контрастного препарата слева от средней линии размером до 4 мм – микроаденома гипофиза.

С учетом небольшого размера выявленного образования (<6 мм), в рамках дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм ЭГ проведена большая дексаметазона-прова-тест.

тазовая проба, по результатам которой получено снижение кортизола на 80% от исходного уровня (кортизол в 8:00 исходно – 662 нмоль/л, кортизол в 8:00 после приема на ночь 8 мг дексаметазона – 132 нмоль/л). Результаты пробы свидетельствовали в пользу центрального генеза гиперкортицизма – БИК. Пациентка была направлена на консультацию нейрохирурга, в рамках предоперационной подготовки назначен обратимый ингибитор стероидогенеза кетоконазол 400 мг/сут.

При обследовании на предмет осложнений ЭГ в биохимическом анализе крови выявлена дислипидемия [липидный спектр: общий холестерин – 8,51 ммоль/л (<4,5); липопротеины высокой плотности – 1,56 ммоль/л (>1,3); липопротеины низкой плотности – 5,01 ммоль/л (<2,6); липопротеины очень низкой плотности – 0,94 ммоль/л (0,19–0,77)], по результатам перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы данных за нарушение углеводного обмена не получено [глюкоза натощак – 4,95 ммоль/л (<6,1), глюкоза на 120-й минуте – 6,26 ммоль/л (<7,8)], при рентгенологическом исследовании грудного и поясничного отделов позвоночника обнаружены компрессионные переломы 1-й степени грудного Th<sub>VII</sub> и поясничного L<sub>I</sub> позвонков, что свидетельствовало о наличии у пациентки тяжелого остеопороза. Назначена гиполипидемическая (ГЛТ), антирезорбтивная терапия (АРТ). За время госпитализации эпизодов повышения АД не отмечено, продолжена АГТ в прежнем объеме (телмисартан – 40 мг/сут, бисопролол – 5 мг/сут).

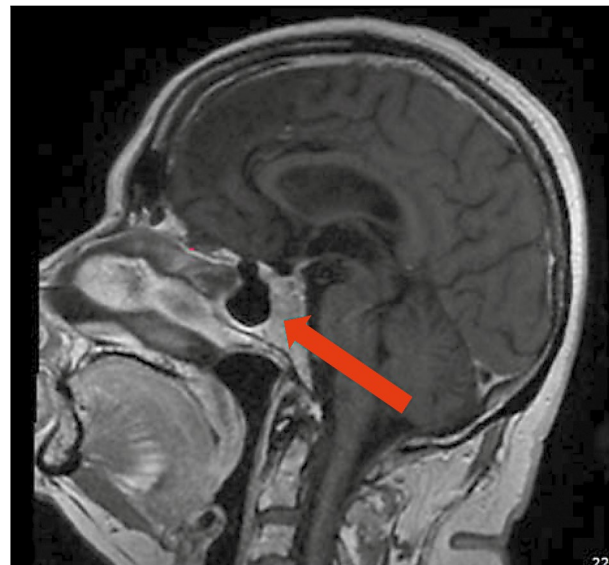
Проведена КТ органов брюшной полости: в паренхиме тела и латеральной ножке левого надпочечника – аденома округлой формы диаметром до 22 мм нативной плотностью до +3 НУ, с накоплением контраста до +55 НУ, с вымыванием до +22 НУ (абсолютный индекс вымывания – 60%, относительный индекс вымывания – 48%); рис. 2.

С целью исключения гормональной активности выявленного образования надпочечника исследованы уровни альдостерона 68 пг/мл (в покое 41,71–208,9) и ренина 14,98 нг/мл/ч (0,32–1,84). Определение метанефринов не проводилось ввиду низкой плотности образования.

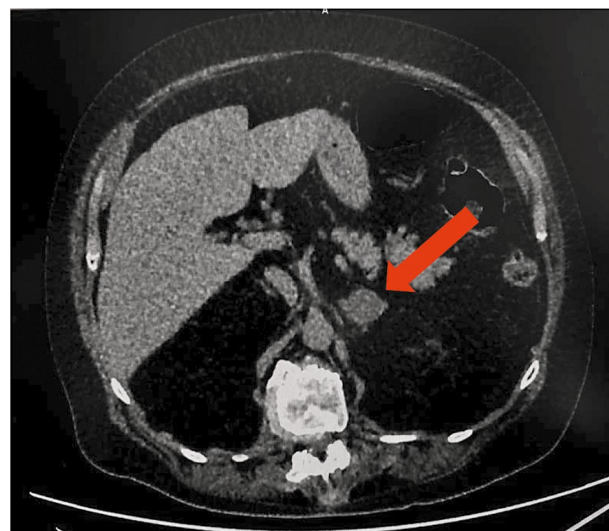
В октябре 2023 г. (61 год) пациентка госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» для хирургического лечения. Лабораторно подтвержден АКТГ-зависимый ЭГ: кортизол слюны в 23:00 – 12,95 нмоль/л (<9,4), свободный кортизол суточной мочи – 690,75 мкг/сут (100–379), АКТГ – 72,73 пг/мл (7,2–63,3). По данным повторной МРТ головного мозга выявлено увеличение размеров микроаденомы гипофиза до 6×4,5 мм, в связи с чем проведено эндоскопическое трансназальное трансфеноидальное удаление опухоли. Иммуногистохимическое исследование опухоли не выполнено в связи с недостаточным количеством послеоперационного материала. В раннем послеоперационном периоде признаки ремиссии ЭГ отсутствовали: базальный кортизол – 431,5 нмоль/л (64–327), кортизол слюны в 23:00 – 11,42 нмоль/л (<9,4), свободный кортизол в суточной моче – 756,53 мкг/сут (100–379). Для исключения гипопитуитаризма определены уровни тиреотропного гормона – 0,21 мМЕ/л (0,4–4,0) и свободного Т<sub>4</sub> – 14,68 пмоль/л (9–19), оценены суточный диурез (не более 3 л) и удельная плотность мочи (10<sup>12</sup> г/л), что позволило исключить вторичный гипотиреоз и несахарный диабет соответственно. Рекомендовано продолжить прием кетоконазола в дозе 400 мг/сут.

При динамическом наблюдении с октября 2023 г. по апрель 2024 г. на фоне приема кетоконазола в суточной дозе 400 мг уровень свободного кортизола в суточной моче сохранялся в пределах референсного диапазона [в ноябре 2023 г. – 66,3 мкг/сут (4,3–176), в январе 2023 г. – 74 мкг/сут (4,3–176)]. Пациентка отмечала улучшение состояния: регресс мышечной слабости, стабилизацию АД. Однако в апреле 2024 г. в связи с появлением жалоб на ги-

**Рис. 1. МРТ головного мозга от 21.03.2023: микроаденома гипофиза.**



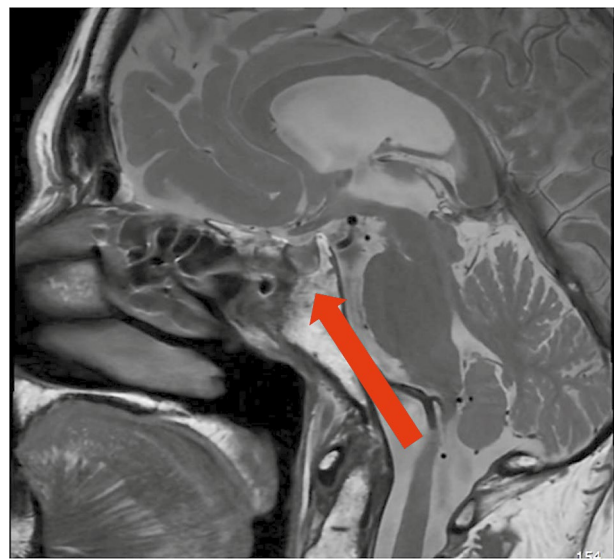
**Рис. 2. КТ брюшной полости и забрюшинного пространства от 25.03.2023: аденома.**



перемию лица, чувство жара на лице и тремор самостоятельно отменила кетоконазол.

В апреле 2024 г. (62 года) повторно госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». На фоне отмены терапии кетоконазолом зарегистрировано повышение уровня базального кортизола – 495,8 нмоль/л (64,0–327,0), кортизола слюны в 23:00 – 10,5 нмоль/л (<9,4), кортизола суточной мочи – 475,2 мкг/сут (100–379), АКТГ – 49,8 пг/мл (2–25,5), диагностирован рецидив БИК. По данным МРТ головного мозга в правых отделах аденогипофиза определяется неоднородная зона размерами 5×3,5 мм, замедленно накапливающая контрастное вещество (остаточная аденоматозная ткань? послеоперационные изменения?). С учетом неэффективности первичного хирургического вмешательства и размеров образования менее 6 мм, с целью дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм ЭГ выполнен селективный забор крови из нижних каменных синусов. Максимальный градиент АКТГ центр/периферия получен в правом каменном синусе (10,43), что превысило общепризнанную точку cut-off >2 до стимуляции и >3 после стимуляции десмопрессином и подтвердило центральный генез заболевания.

**Рис. 3. МРТ головного мозга от 17.01.2025: послеоперационные изменения.**



В октябре 2024 г. выполнена повторная трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия. По данным иммуногистохимического исследования выявлены позитивная экспрессия АКТГ опухолью, отрицательная экспрессия лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, пролактина, соматотропного и тиреотропного гормона. В раннем послеоперационном периоде ремиссия вновь не достигнута: базальный кортизол – 388 нмоль/л (64,0–327,0), кортизол слюны в 23:00 – 13,1 нмоль/л (<9,4), кортизол суточной мочи – 286,7 мкг/сут (100–379), АКТГ – 35 пг/мл (2–25,5). Исключены вторичный гипотиреоз, несахарный диабет. Рекомендовано возобновить терапию кетоканазолом, однако пациентка препарат не принимала. До января 2025 г. обследование не проводилось.

В январе 2025 г. (62 года) госпитализирована в клинику эндокринологии УКБ №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) с жалобами на выраженную мышечную слабость, прогрессирующее снижение мышечной массы в руках и ногах, снижение работоспособности, сниженный фон настроения, боли в грудном и поясничном отделах позвоночника. При объективном осмотре обращали на себя внимание перераспределение подкожно-жировой клетчатки по центрипетальному типу (индекс массы тела – 34,8 кг/м<sup>2</sup>), гиперемия щек, снижение мышечной силы в конечностях. По результатам лабораторного обследования подтверждена персистенция БИК: уровень свободного кортизола в суточной моче – 67,5 мкг/сут (1,5–63), кортизол в ночном подавляющем тесте с 1 мг дексаметазона – 179 нмоль/л (<50). Уровень АКТГ снизился до 7,8 пмоль/л (<10 пмоль/л). При проведении большой дексаметазоновой пробы получено снижение кортизола на 80% от исходного уровня (кортизол в 8:00 исходно – 662 нмоль/л, кортизол в 8:00 после приема 8 мг дексаметазона – 132 нмоль/л). По данным МРТ головного мозга – послеоперационные изменения передне-нижних отделов гипофиза, sellarной области и основной пазухи (рис. 3).

Данных за нарушение углеводного обмена не получено (глюкоза натощак – 5,5 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 5,8%), общий холестерин (4,0 ммоль/л), липопротеины низкой плотности – 2,2 ммоль/л на фоне ГЛТ, АД – в пределах целевых значений (110–130/60–80 мм рт. ст.).

Учитывая неэффективность хирургического лечения, пациентка направлена на проведение стереотаксической радиохирургии (СРХ – гамма-нож). На этапе подготовки к СРХ возобновлена терапия кетоканазолом 400 мг/сут. Продолжены АГТ, ГЛТ, АРТ.

## Обсуждение

Лечение персистирующего течения БИК представляет собой сложную клиническую задачу. Одной из актуальных проблем остается отсутствие достоверных предикторов ремиссии, позволяющих определить оптимальную тактику ведения пациента, снизить риск развития осложнений гиперкортицизма и повысить эффективность терапии [12, 13].

При недостаточной эффективности первичного хирургического вмешательства встает вопрос о выборе дальнейшей лечебной стратегии.

Повторное нейрохирургическое вмешательство, как у нашей пациентки, может быть рекомендовано в случае четкой визуализации остаточной опухоли по данным МРТ [14, 15]. Вместе с тем в литературе подчеркивается, что отсутствие достоверных признаков опухоли на МРТ не исключает возможности успешного повторного хирургического вмешательства [5]. Эффективность повторной трансфеноидальной аденомэктомии варьирует от 37 до 88%, что обусловлено различными критериями рецидива и длительностью наблюдения [3].

При неэффективности оперативного лечения рассматривается применение лучевых методов и медикаментозной терапии.

Среди лучевых методов лечения приоритетна СРХ, позволяющая достичь ремиссии в 65–75% случаев [14, 16, 17]. Несмотря на то что проведение лучевой терапии ассоциировано с высокой вероятностью развития гипопитуитаризма, наблюдаемого у 25–50% пациентов [3], четкая визуализация гипофиза при планировании радиохирургии, а также использование более низких доз облучения позволяют снизить эти риски [1]. Еще один недостаток СРХ – отсроченность ее действия, что требует продолжения медикаментозного лечения после проведенной терапии до развития клинического эффекта.

Современная фармакотерапия может эффективно контролировать симптомы гиперкортицизма, однако она не влияет непосредственно на причину БИК и ее применение ограничено развитием серьезных побочных эффектов [1, 18–20]. Единственный препарат, официально зарегистрированный в России для лечения БИК, – пасиреотид (Сигнифор) [1], от применения которого наша пациентка отказалась в связи с высокой стоимостью и труднодоступностью.

Двусторонняя адреналэктомия – наиболее радикальный вариант лечения, который применяется только в случае неэффективности всех остальных методов, когда речь идет о спасении жизни пациента [17].

## Заключение

Ведение пациентов с персистирующим или рецидивирующим течением БИК представляет собой значительную клиническую проблему для врача-эндокринолога. В настоящее время отсутствует универсальный лечебный алгоритм, обеспечивающий быструю и стойкую эффективность, минимальный риск серьезных побочных эффектов и сохранение адекватной работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Отсутствие четких предикторов ремиссии затрудняет выбор дальнейшей тактики лечения. Тактика в отношении ведения пациентов с персистирующим или рецидивирующим течением БИК индивидуальна, а выбор оптимального метода терапии 2-й линии зависит от степени выраженности гиперкортицизма, наличия осложнений, а также технических и организационных возможностей учреждения и пациента.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

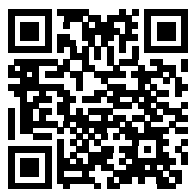
**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Литература/References

- Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., и др. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы Эндокринологии*. 2015;61(2):55-77 [Melnichenko GA, Dedov II, Belaya ZhE, et al. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problemy Endokrinologii*. 2015;61(2):55-77 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl201561255-77
- Etzabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;40(4):479-84. DOI:10.1111/j.1365-2265.1994.tb02486.x
- Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(12):847-75. DOI:10.1016/S2213-8587(21)00235-7
- Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):M33-8. DOI:10.1530/EJE-15-0464
- Надеждина Е.Ю., Реброва О.Ю., Григорьев А.Ю. Правила прогнозирования ремиссии болезни Иценко-Кушинга после успешной эндоскопической трансназальной аденомэктомии. *Проблемы Эндокринологии*. 2020;66(1):70-7 [Nadezhkina EY, Rebrova OYu, Grigoriev AYU. The rules for predicting remission in patients with cushing disease after successful endoscopic transnasal adenectomy. *Problemy Endokrinologii*. 2020;66(1):70-7 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl10149
- Atkinson AB, Kennedy A, Wiggam MI, et al. Long-term remission rates after pituitary surgery for Cushing's disease: the need for long-term surveillance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(5):549-59. DOI:10.1111/j.1365-2265.2005.02380.x
- Brada M, Rajan B, Traish D, et al. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38(6):571-8. DOI:10.1111/j.1365-2265.1993.tb02137.x
- Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, et al. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocr Rev*. 2015;36(4):385-486. DOI:10.1210/er.2013-1048
- Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, et al. Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(4):639-48. DOI:10.1530/EJE-12-0921
- Geer EB, Shafiq I, Gordon MB, et al. Biochemical control during long-term follow-up of 230 adult patients with Cushing disease: a multicenter retrospective study. *Endocr Pract*. 2017;23(8):962-70. DOI:10.4158/EP171787.0R
- Espinosa-de-Los-Monteros AL, Sosa-Eroza E, Espinosa E, et al. Long-term outcome of the different treatment alternatives for recurrent and persistent Cushing disease. *Endocr Pract*. 2017;23(7):759-67. DOI:10.4158/EP171756.0R
- Курицына Н.В., Цой У.А., Чербило В.Ю., и др. Прогнозирование результатов трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга. *Медицинский совет*. 2021;(21-2):152-61 [Kuritsyna NV, Tsoy UA, Cherebillo VYu. Prediction of the transsphenoidal endoscopic adenectomy results in patients with cushing's disease. *Meditsinskii sovet*. 2021;(21-2):152-61 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-21-2-152-161
- Гуссаова Н.В., Цой У.А., Чербило В.Ю., и др. Прогностические маркеры ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии. *Клиническая медицина*. 2017;95(12):1106-11 [Gussaova NV, Choi WA, Cerebello VU, et al. Prognostic markers of remission of cushing's disease after transsphenoidal endoscopic adenectomy. *Clinical Medicine*. 2017;95(12):1106-11 (in Russian)]. DOI:10.18821/0023-2149-2017-95-12-1106-1111
- Андреева А.В., Маркина Н.В., Анциферов М.Б. Современные подходы к терапии болезни Иценко-Кушинга. *Проблемы Эндокринологии*. 2016;62(4):50-5 [Andreeva AV, Markina NV, Antsiferov MB. Modern approaches to the treatment of cushing's disease. *Problemy Endokrinologii*. 2016;62(4):50-5 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl201662450-55
- Capatina C, Hinojosa-Amaya JM, Poiana C, et al. Management of patients with persistent or recurrent Cushing's disease after initial pituitary surgery. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2020;15(5):321-39. DOI:10.1080/17446651.2020.1802243
- Tritos NA, Biller BMK. Current management of Cushing's disease. *J Intern Med*. 2019;286(5):526-41. DOI:10.1111/joim.12975
- Morris LF, Harris RS, Milton DR, et al. Impact and timing of bilateral adrenalectomy for refractory adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome. *Surgery*. 2013;154(6):1174-83. DOI:10.1016/j.surg.2013.06.017
- Castinetti F, Guignat L, Giraud P, et al. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1623-30. DOI:10.1210/jc.2013-3628
- Lacroix A, Gu F, Gallardo W, et al. Pasireotide G2304 Study Group. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(1):17-26. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30326-1
- Gadelma M, Snyder PJ, Witek P, et al. Long-term efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease: results from the LINC 4 study extension. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1236465. DOI:10.3389/fendo.2023.1236465

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.04.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 25.06.2025



OMNIDOCTOR.RU