

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-235-3-168-176>

Нервная анорексия как причина эндокринных нарушений

Мерзлова П.Я., Булгакова С.В., Долгих Ю.А., Шаронова Л.А., Косарева О.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Чапаевская, 89, г. Самара, 443099, Россия)

Для цитирования: Мерзлова П.Я., Булгакова С.В., Долгих Ю.А., Шаронова Л.А., Косарева О.В. Нервная анорексия как причина эндокринных нарушений. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(3): 168–176 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-168-176

✉ Для переписки:

Мерзлова

Полина

Ярославовна

p.ya.merzlova

@samsmu.ru

Мерзлова Полина Ярославовна, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии

Долгих Юлия Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

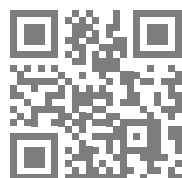
Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Косарева Ольга Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Резюме

Безусловно, в настоящее время ожирение является глобальной проблемой здравоохранения. Заметно реже обсуждаются расстройства пищевого поведения, включающие нервную анорексию – патологию нервно-психической сферы, характеризующуюся сознательным отказом от приема пищи и выраженным снижением массы тела. Высокая вероятность летального исхода при нервной анорексии обусловлена широким спектром ее осложнений, прежде всего, со стороны половой и эндокринной систем. Наиболее распространенными неблагоприятными последствиями нервной анорексии являются гипогонадотропный гипогонадизм и аменорея, нарушение действия гормона роста, гиперкортицизм, снижение минеральной плотности костной ткани и риск переломов. Перечисленные осложнения не всегда разрешаются самостоятельно даже после возобновления рационального питания и нормализации массы тела. Более того, наибольшая распространенность нервной анорексии отмечается среди лиц женского пола в подростковом возрасте, то есть, в периоде активного линейного роста, достижения пиковой костной массы и полового созревания. Осведомленность о патофизиологии и клинических проявлениях сопутствующих нервной анорексии эндокринных нарушений может помочь при обследовании пациентов и выборе дальнейшей терапевтической стратегии, тем более что в настоящее время все еще не разработан единый протокол лечения нервной анорексии.

EDN: SPOJBY



Ключевые слова: нервная анорексия, дефицит массы тела, лептин, грелин, функциональная гипоталамическая аменорея, гипогонадотропный гипогонадизм, метаболизм костной ткани

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anorexia nervosa as a cause of endocrine disorders

P.Ya. Merzlova, S.V. Bulgakova, Yu.A. Dolgikh, L.A. Sharonova, O.V. Kosareva

Samara State Medical University, (89, Chapaevskaja Str., 443099, Russia)

For citation: Merzlova P.Ya., Bulgakova S.V., Dolgikh Yu.A., Sharonova L.A., Kosareva O.V. Anorexia nervosa as a cause of endocrine disorders. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(3): 168–176. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-235-3-168-176

✉ Corresponding

author:

Polina Ya. Merzlova

p.ya.merzlova

@samsmu.ru

Polina Ya. Merzlova, assistant of department of Endocrinology and geriatrics; ORCID: 0009–0004–6243–6528

Svetlana V. Bulgakova, MD, PhD (Medicine), Associate Professor, Head of department of Endocrinology and geriatrics;

ORCID: 0000–0003–0027–1786

Yuliya A. Dolgikh, PhD (Medicine), Associate Professor of department of Endocrinology and geriatrics;

ORCID: 0000–0001–6678–6411

Lyudmila A. Sharonova, PhD (Medicine), Associate Professor of department of Endocrinology and geriatrics;

ORCID: 0000–0001–8827–4919

Olga V. Kosareva, PhD (Medicine), Associate Professor of department of Endocrinology and geriatrics;

ORCID: 0009–0006–4531–9682

Summary

Obviously, obesity is currently a global health problem. Eating disorders, including anorexia nervosa, a neuropsychiatric disorder characterized by a conscious refusal to eat and a significant decrease in body weight, are discussed much less frequently. The high probability of a fatal outcome in anorexia nervosa is due to a wide range of its complications, primarily in the reproductive and endocrine systems. The most common adverse effects of anorexia nervosa are hypogonadotropic hypogonadism and amenorrhea, impaired growth hormone action, hypercorticism, decreased bone mineral density, and the risk of fractures. These complications do not always resolve on their own even after the resumption of rational nutrition and normalization of body weight. Moreover, anorexia nervosa is most common among females in adolescence, that is, during the period of active linear growth, reaching peak bone mass, and puberty. Awareness of the pathophysiology and clinical manifestations of endocrine disorders associated with anorexia nervosa can help in examining patients and choosing a further therapeutic strategy, especially since a unified protocol for the treatment of anorexia nervosa has not yet been developed.

Keywords: anorexia nervosa, body weight deficit, leptin, ghrelin, functional hypothalamic amenorrhea, hypogonadotropic hypogonadism, bone metabolism

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Нервная анорексия представляет собой синдром невротического спектра, проявляющийся преднамеренным снижением веса путем отказа от приема пищи, а также характеризующийся нарушением образа тела, навязчивыми мыслями о еде и ритуальными моделями приема пищи, повышенной физической активностью, тревогой и депрессией [1, 2]. Согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10), нервная анорексия, наряду с другими расстройствами пищевого поведения, такими как нервная булимия и психогенное переедание, включена в рубрику «Поведенческие синдромы, связанные с физиологическими и физическими факторами» [1].

В МКБ-10 представлены следующие диагностические критерии нервной анорексии [1]:

- масса тела на 15% ниже нормального индивидуального значения для возраста и роста пациента или показатель индекса массы тела (ИМТ) составляет 17,5 кг/м² или ниже;
- снижение веса вызывается самим пациентом и достигается отказом от пищи, которая потенциально может привести к увеличению массы тела;
- навязчивые и сверхценные идеи, связанные с искаженным восприятием собственного тела;
- общие эндокринные нарушения, проявляющиеся прекращением менструаций (аменореей) у женщин, а у мужчин – снижением либидо и потенции;
- при дебюте нервной анорексии в периоде препубертата возникает задержка полового развития.

Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, 5 издание (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 5th edition – DSM-5), выпущенное Американской психиатрической ассоциацией, также включает низкую массу тела, сильный страх увеличения веса и обеспокоенность формой и весом тела как ведущие клинические признаки нервной анорексии. Данное заболевание подтверждается наличием у пациента всех трех перечисленных симптомов [3, 4]. В зависимости от значения ИМТ,

по тяжести течения выделяют легкую (ИМТ равен или превышает 17 кг/м²), умеренную (ИМТ 16–16,99 кг/м²), тяжелую (ИМТ 15–15,99 кг/м²) и экстремальную (ИМТ менее 15 кг/м²) нервную анорексию [4]. Нормальным считается диапазон ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м². Стоит отметить, что использование ИМТ в качестве диагностического критерия и маркера степени тяжести нервной анорексии ставится под сомнение рядом исследователей, поскольку данный параметр не учитывает композиционный состав тела. Как альтернатива или дополнение к ИМТ, для обследования пациентов с нервной анорексией предлагается применение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии или биоимпедансного анализа – методов, отображающих соотношение мышечной и жировой массы в организме [4, 5]. В DSM-5 описаны два клинических подтипа нервной анорексии: ограничительный, при котором пациенты достигают снижения массы тела за счет резкого снижения калорийности рациона и интенсивных физических нагрузок, и очистительный (пациенты вызывают рвотный рефлекс после употребления пищи, а также злоупотребляют слабительными препаратами или диуретиками). Для верификации диагноза нервной анорексии описанные паттерны поведения должны наблюдаться на протяжении, как минимум, 3 месяцев [1, 5].

Наибольшая распространенность нервной анорексии регистрируется среди девушек-подростков и молодых женщин, причем, как и всех расстройств пищевого поведения. На долю лиц мужского пола приходится около 10% случаев диагностированной нервной анорексии [6]. В крупном систематическом обзоре эпидемиологических данных распространенность нервной анорексии достигала 3,6% в течение жизни у женщин и 0,3% у мужчин [7]. Согласно результатам метаанализа, включавшего 192 исследования, посвященных оценке возрастных характеристик пациентов с различными психическими расстройствами, пик заболеваемости нервной анорексией отмечается в 15,5 лет,

у 18,2% пациентов данное заболевание было диагностировано к возрасту 14 лет, а у 55,2% – к 18 годам [8]. По данным Росстата (2015 год) в России примерно 2,5% подростков страдали нервной анорексией, что, в целом, коррелирует с общемировой статистикой, но большинство специалистов считают, что истинные показатели выше, так как далеко не все пациенты обращаются в лечебные учреждения [9]. Представленные статистические данные свидетельствуют о высокой встречаемости нервной анорексии у девушек в периоде полового созревания, что в совокупности с аменореей как критерия диагностики данной патологии, позволяет нам сделать вывод о серьезных последствиях нервной анорексии для эндокринной и половой систем.

Относительно прогноза для пациентов, данные о возможных исходах нервной анорексии значительно отличаются. Так, полного выздоровления достигают от 17,2% до 50% подростков, среди

взрослых пациентов этот показатель варьируется от 13% до 42,9% [10]. В то же время, нервная анорексия занимает лидирующую позицию по количеству летальных исходов среди всех психиатрических заболеваний, включая другие расстройства пищевого поведения: стандартизированный показатель смертности составляет 5,35 [4, 11]. Иными словами, смертность от нервной анорексии в 5 раз выше, чем в популяции в целом [12]. Высокая летальность у пациентов с нервной анорексией объясняется тяжелыми осложнениями со стороны множества органов и систем, суицидальными наклонностями и наличием сопутствующих психиатрических патологий, а также отсутствием единых одобренных методов фармакотерапии [4, 10, 13]. Данная статья посвящена патофизиологическим механизмам и клиническим проявлениям различных эндокринных нарушений, возникающих как следствие нервной анорексии.

Эффекты нервной анорексии на ось гипоталамус-гипофиз-гонады

В гипоталамусе осуществляется продукция гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), стимулирующего секрецию гонадотропинов: фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) передней доли гипофиза. В свою очередь, ЛГ и ФСГ контролируют выработку эстрадиола, прогестерона и андрогенов в яичниках, а также развитие фолликулов и овуляцию. В высоких концентрациях периферические половые гормоны по механизму отрицательной обратной связи подавляют высвобождение гонадотропных гормонов аденогипофиза, что необходимо для поддержания нормального уровня циркулирующих половых гормонов и регулируемых ими процессов. Однако в середине менструального цикла перед наступлением овуляторной фазы эстрогены оказывают влияние на гипоталамо-гипофизарную систему по принципу положительной обратной связи, увеличивая секрецию ГнРГ, ЛГ и ФСГ, необходимых для полного созревания доминантного фолликула и его выхода в полость матки. Помимо половых стероидов, яичники также способны вырабатывать пептидные гормоны ингибин и фоллистатин, подавляющие продукцию ФСГ, и активин, усиливающий биосинтез ФСГ [14, 15].

В свою очередь, синтез и секреция ГнРГ, как начального звена всей гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, зависит от множества факторов. Значительное влияние на продукцию этого гормона оказывает лептин – биологически активное вещество пептидной природы, вырабатываемое клетками жировой ткани, которая по праву считается отдельным эндокринным органом. Лептин не может напрямую связываться с синтезирующими ГнРГ клетками, поскольку они не экспрессируют рецепторы лептина. Эффекты лептина на стимуляцию продукции ГнРГ реализуются опосредованно путем взаимодействия с нейронами аркуатного ядра, в которых образуется нейропептид кисспептин, увеличивающий выработку ГнРГ в гипоталамусе. Кроме того, лептин способен стимулировать продукцию ГнРГ в пубертатном периоде,

связываясь с глутаматергическими нейронами вентрального преаммилярного ядра гипоталамуса [16]. Концентрация лептина напрямую зависит от содержания подкожной жировой клетчатки в организме. Увеличение жировых депо приводит к повышению уровня лептина, который, являясь маркером энергетических резервов организма, подавляет аппетит, способствует снижению потребления пищи и повышенному расходу энергии. Напротив, уменьшение количества жировой ткани, наблюдаемое, в том числе, при нервной анорексии, сопровождается снижением уровня лептина [17]. Дефицит лептина приводит к уменьшению продукции ГнРГ, гонадотропинов и эстрадиола, что лежит в основе функциональной гипоталамической аменореи – нарушения менструального цикла, клинически проявляющегося отсутствием менструации в течение 3 месяцев при ранее регулярном менструальном цикле или 6 месяцев при наличии нерегулярного цикла [14]. Соответственно, у людей с избыточной массой тела отмечается повышенный уровень лептина в связи с увеличением количества адипоцитов, но вместе с этим, при ожирении развивается резистентность к лептину, которая также способствует снижению функциональной активности оси гипоталамус-гипофиз-гонады и возникновению функционального гипогонадизма [15, 16]. Таким образом, можно предположить, что регуляторный эффект лептина на половую и репродуктивную функцию осуществляется по U-образной форме с защитным действием при низком уровне в условиях пищевого дефицита и патологическим при высоких концентрациях [16, 18]. Считается, что менархе наступает при содержании в организме жировой массы 17% от общей массы тела, а для поддержания нормального менструального цикла этот показатель должен составлять 22%. При меньшем количестве жировой ткани в женском организме, наряду с угнетением продукции ГнРГ и гонадотропинов, снижается активность экстрагонадной ароматизации андрогенов в эстрогены [18]. Значение лептина для поддержания гомеостаза

половых гормонов подтверждается увеличением секреции ЛГ, уровня циркулирующего в плазме крови эстрадиола, количества и размеров фолликулов в яичнике в ответ на введение экзогенного рекомбинантного человеческого лептина. Хотя такой метод терапии способствовал восстановлению менструального цикла у пациенток с функциональной гипоталамической аменореей, применение лептина для лечения нарушений половой системы вследствие нервной анорексии не представляется возможным, поскольку лептин подавляет аппетит и может усугубить дефицит массы тела [2, 19].

Еще одним регулятором центров голода и насыщения, а также нормального пищевого поведения является грелин – пептидный гормон, около 70% которого вырабатывается клетками слизистой оболочки желудка. Основным эффектом грелина заключается в усилении чувства голода и стимуляции потребления пищи и реализуется посредством активации продукции нейропептида Y и агутин-родственного белка в гипоталамусе [2]. Концентрация грелина обратно пропорциональна показателю ИМТ, количеству жировой ткани в организме и уровню инсулина [6]. Соответственно, у пациентов, страдающих нервной анорексией, секреция грелина значительно повышается [20]. Грелин стимулирует продукцию гормона роста и аденокортикотропного гормона (АКТГ), роль которых в условиях дефицита нутриентов заключается в активации процесса глюконеогенеза и поддержании нормального уровня глюкозы. Наряду с этим, грелин ингибирует синтез и секрецию гонадотропинов и усугубляет дефицит периферических половых стероидов [6, 21].

В рамках диагностики функциональной гипоталамической аменореи у пациенток с нервной анорексией необходимо исключить другие вероятные причины отсутствия менструаций, такие как: беременность, синдром преждевременного истощения яичников и нарушение функции щитовидной железы [22]. Как следует из самого названия данной патологии, функциональная гипоталамическая аменорея является потенциально обратимым нарушением эндокринной и половой систем. Нормализация антропометрических параметров и адекватное содержание жировой ткани в организме – необходимые условия восстановления менструального цикла, которое, как правило, занимает около 6–12 месяцев [22, 23]. За указанный период менструации возобновляются примерно у 85% пациенток с нервной анорексией и функциональной гипоталамической аменореей [2, 23]. Принято считать, что восстановление менструального цикла, происходит при достижении массы тела, превышающей на 2 кг то значение, при

котором менструации прекратились [21]. На фоне восстановления массы тела происходит повышение уровней как лептина, так и ЛГ [18]. В исследовании, включавшем девочек-подростков в возрасте до 14 лет, страдающих нервной анорексией, менструальный цикл восстановился только у 60% наблюдаемых [24, 25]. Менее благоприятный прогноз в отношении нормализации менструального цикла имеют пациентки, заболевшие нервной анорексией в препубертатном периоде до наступления менархе [24]. Результаты нескольких исследований показывают, что сохраняющаяся аменорея, несмотря на восстановление веса у пациенток с нервной анорексией, может указывать на повышенный риск последующего развития синдрома поликистозных яичников [6]. Для пациенток со стойкой функциональной гипоталамической аменореей допустимо назначение заместительной гормональной терапии препаратами эстрогенов или использование комбинаций эстрадиола с прогестагенами. Это позволяет не только достичь физиологических концентраций половых гормонов в плазме крови, но и протестировать продукцию ЛГ аденогипофизом [18].

У женщин с функциональной гипоталамической аменореей закономерно снижается фертильность, но, тем не менее, сохраняется вероятность зачатия [22]. Более того, имеются данные о более высокой частоте незапланированной беременности у пациенток с нервной анорексией и аменореей по сравнению с контрольной группой (50% против 18,9%). К методам искусственного прерывания беременности также чаще прибегали женщины с нервной анорексией (24,2% против 14,6% участниц контрольной группы) [26]. Представленные статистические данные можно объяснить возможным пренебрежением контрацепцией на фоне отсутствия менструаций пациентками с нервной анорексией.

У пациентов мужского пола, страдающих нервной анорексией, снижение продукции ГнРГ, ЛГ и ФСГ приводит к уменьшению выработки тестостерона яичками. Клинически дефицит тестостерона у мужчин проявляется снижением либидо и потенции, бесплодием, уменьшением массы скелетной мускулатуры и силы мышц [27]. Помимо наличия симптомов, для диагностики мужского функционального гипогонадотропного гипогонадизма необходим низкий уровень общего тестостерона плазмы крови, полученный дважды, и сниженные уровни гонадотропинов, а также исключение других причин данного состояния [22]. По мере увеличения массы тела, у мужчин с нервной анорексией и гипогонадизмом отмечается повышение концентрации лептина, гонадотропинов, общего тестостерона и индекса свободных андрогенов [28].

Состояние костной ткани у пациентов с нервной анорексией

Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) является одним из наиболее значительных клинических последствий нервной анорексии [6]. Интересны результаты исследования, включавшего 130 пациенток, страдающих нервной анорексией (средний возраст $24,4 \pm 0,5$ лет), которым выполнено

измерение МПКТ в передне-задней и боковой областях поясничного отдела позвоночника, а также в левом бедре и шейке бедренной кости посредством двухэнергетической рентгеноденситометрии. У 92% пациенток значение Т-критерия варьировалось от $-1,0$ до $-2,5$ как минимум в одном

из исследуемых участков скелета, что соответствует критериям остеопении, в то время как распространенность остеопороза составила 38%, диагностическим признаком которого является Т-критерий $-2,5$ и ниже [29]. Несмотря на молодой возраст пациенток, Т-критерий, предположительно, был выбран в связи с отсутствием менструаций у всех участниц данного исследования. В исследовании среди пациенток с нервной анорексией ($n=75$), распространенность остеопении и остеопороза, согласно данным двухэнергетической рентгеноденситометрии, составила 55% и 35% соответственно, нормальная МПКТ отмечена только у 15% участниц исследования. Ежегодное снижение МПКТ у пациенток, страдающих нервной анорексией, составило 2,6% в позвоночнике и 2,4% в области бедренной кости [30, 31]. В обсервационном исследовании с помощью двухэнергетической рентгеноденситометрии оценивалась МПКТ и состав тела у 98 пациенток, 68 из которых страдали нервной анорексией, а 30 составляли контрольную группу. Согласно результатам, опубликованным в январе 2024 года, Т-критерий соответствовал диагностическим критериям остеопороза у 20% пациенток в поясничном отделе позвоночника и у 18% – в области бедра. У пациенток с нервной анорексией выявлены более низкие показатели индекса массы скелетных мышц ($p<0,01$) и общей тощей массы ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой [32]. О переломах в анамнезе сообщают 30% женщин, страдающих нервной анорексией, в то же время результаты ретроспективного популяционного исследования демонстрируют, что распространенность переломов среди пациенток с нервной анорексией достигает 57% [33, 34]. Согласно данным проспективного исследования, наличие в анамнезе нервной анорексии увеличивает риск возникновения переломов в 7 раз [33].

Если говорить про Z-критерий, обычно применяемый для оценки МПКТ у женщин до наступления менопаузы, мужчин моложе 50 лет и детей [35], то у 50% пациенток, страдающих нервной анорексией, по результатам двухэнергетической рентгеноденситометрии был выявлен Z-критерий $-2,0$ и ниже [36]. Такое значение Z-критерия лишь указывает на показатель МПКТ ниже ожидаемого по возрасту и не подтверждает наличие именно остеопороза, однако сочетание Z-критерия $-2,0$ и ниже и любого состояния, ассоциированного с потерей костной массы, одним из которых является нервная анорексия, позволяет диагностировать остеопороз [35, 36]. Среди пациентов мужского пола с нервной анорексией Z-критерий $-2,0$ и ниже выявлен у 65% [37], а у девочек-подростков, страдающих нервной анорексией, аналогичное значение Z-критерия определяется примерно в 11–18,9% случаев [36, 38].

В подростковом возрасте для достижения пиковой костной массы процессы костеобразования и резорбции костной ткани протекают наиболее интенсивно [22]. При этом у девочек-подростков с нервной анорексией отмечается снижение активности не только формирования, но и резорбции костей, что подтверждается более низкими концентрациями остеокальцина (маркера костеобразования) в плазме крови и дезоксипиридинолина (маркера костной резорбции) в моче по сравнению с контрольной

группой. Также среди пациенток, страдающих нервной анорексией, отмечен повышенный уровень остеопротектина – цитокина, ингибирующего дифференцировку и активацию остеокластов, которые разрушают костную ткань [39]. Нарушение костного ремоделирования в подростковом периоде сопряжено с повышенным риском переломов на протяжении всей жизни. У взрослых женщин с нервной анорексией резорбция костной ткани преобладает над ее формированием [22]. Негативное влияние нервной анорексии распространяется как на трабекулярную (губчатую) кость, так и на кортикальное (компактное) вещество костной ткани, однако, у лиц женского пола, страдающих нервной анорексией, особенно выражено поражение трабекулярной костной ткани, что объясняется значительной гипоестрогенемией у этих пациенток [30, 40]. Описанные изменения костной ткани обусловлены совокупностью гормональных и метаболических изменений, возникающих при нервной анорексии.

Половые гормоны имеют большое значение для достижения пиковой костной массы в подростковом возрасте и поддержания МПКТ у взрослых [40]. Эстрогены снижают активность рецептора, активирующего белковый лиганд ядерного фактора NF- κ B RANKL, который является ключевым для дифференцировки остеокластов [30]. Также эстрогены увеличивают синтез ростовых факторов и цитокинов, оказывающих защитное действие на плотность кости, подавляют продукцию прорезорбтивных цитокинов и стимулируют экспрессию рецепторов к витамину D, гормону роста и прогестерону [41]. Соответственно, достижение нормальной массы тела и восстановление менструального цикла ассоциировано с увеличением МПКТ у пациенток с нервной анорексией. Антирезорбтивный эффект тестостерона обусловлен его ароматизацией в эстрогены, кроме этого, тестостерон оказывает прямое анаболическое действие на костную ткань [40]. Исходя из представленных эффектов периферических половых стероидов, мы можем сделать вывод о том, что у пациентов, страдающих нервной анорексией, ведущая роль в снижении МПКТ отводится именно гипогонадотропному гипогонадизму.

Для лечения костных нарушений у пациенток с нервной анорексией не рекомендуется назначение эстроген-содержащих препаратов, поскольку данные медикаменты не влияют на пищевые и эндокринные нарушения, вызывающие функциональную гипоталамическую аменорею и снижение МПКТ. Согласно результатам одного исследования, применение препаратов женских половых гормонов способствовало повышению МПКТ, но данное исследование являлось поперечным с переменными, потенциально искажающими итоговые данные, а не рандомизированным контролируемым. Однако, в отличие от пероральных препаратов эстрогена, трансдермальные формы эстрадиола оказывают положительное влияние на значение МПКТ у девушек-подростков и женщин, страдающих нервной анорексией. Так, использование содержащего эстрадиол пластыря (100 мкг 2 раза в неделю), в сочетании с пероральным медроксипрогестероном (2,5 мг ежедневно) способствовало увеличению, но не нормализации МПКТ по сравнению с группой

плацебо у девушек-подростков с нервной анорексией. А применение комбинации трансдермального эстрадиола и таблетированных препаратов левоноргестрела приводило к увеличению МПКТ позвоночника у женщин, страдающих нервной анорексией, в течение 6 месяцев [22].

Нервная анорексия часто сопровождается состоянием резистентности к гормону роста. Для пациентов с нервной анорексией характерно повышение уровня гормона роста с одновременным снижением концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) – полипептида, опосредующего значительную часть эффектов гормона роста, включая анаболическое действие на костную ткань. Отказ от приема пищи в течение 4 дней приводит к снижению уровня ИФР-1, более чем на 50% от исходного [33]. В данном случае разобщение системы гормона роста и ИФР-1 имеет адаптивное значение, поскольку в условиях голодания повышение уровня гормона роста необходимо, прежде всего, для поддержания эуликемического состояния [42]. В костной ткани ИФР-1 стимулирует синтез ДНК и увеличивает содержание коллагена, а также выступает в качестве хемотаксического фактора для остеобластов [33]. Низкий уровень ИФР-1 коррелирует со снижением концентрации маркеров костеобразования и МПКТ позвоночника [43]. У пациенток с нервной анорексией применение рекомбинантного человеческого

ИФР-1 способствует повышению концентрации маркеров образования костной ткани, а также увеличивает МПКТ в поясничном отделе позвоночника на 1,8% в сочетании с препаратами женских половых гормонов [33]. Наряду с этим, введение супрафизиологических доз рекомбинантного гормона роста не приводит к увеличению уровней ИФР-1 или маркеров метаболизма костной ткани, что только подтверждает концепцию резистентности к гормону роста [40].

Кажется очевидным, что пищевая депривация приводит к недостаточности витаминов, макро- и микроэлементов, в частности, необходимых для метаболизма костной ткани витамина D и кальция. Но среди пациентов, страдающих нервной анорексией, достаточно распространено применение биологически-активных добавок и препаратов холекальциферола. В связи с этим у пациентов с нервной анорексией дефицит кальция и витамина D встречается реже по сравнению с общей популяцией [40, 44]. На сегодняшний день не доказано наличие положительного влияния препаратов кальция или витамина D на МПКТ в условиях нервной анорексии [43]. Тем не менее, наличие недостаточности витамина D (сывороточный уровень 25-ОН-витамина D менее 30 нг/мл) связано с повышением концентрации паратиреоидного гормона и более низкой МПКТ у пациенток, страдающих нервной анорексией [45].

Нервная анорексия и функция надпочечников

Как уже было упомянуто ранее, в условиях дефицита поступления питательных веществ повышается уровень грелина – пептидного гормона, одним из эффектов которого является стимуляция продукции кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) и АКТГ. В свою очередь, основная функция АКТГ заключается в потенцировании синтеза и секреции кортизола корой надпочечников. Согласно результатам исследований, проведенных в 70–80-х годах прошлого века, у 80% пациенток, страдающих нервной анорексией, обнаружена повышенная концентрация кортизола плазмы крови [46]. Аналогичные данные представлены в метаанализе 2023 года, включавшим 101 исследование, в которых, в общей сложности, приняли участие более 2500 пациенток с нервной анорексией. Так, среди пациенток, страдающих нервной анорексией, отмечен повышенный уровень утреннего кортизола в крови, свободного кортизола суточной мочи и кортизола плазмы крови после выполнения малой подавляющей дексаметазоновой пробы по сравнению с контрольной группой ($p < 0,00001$ для всех показателей) [47]. Как правило, при нервной анорексии уровень кортизола редко превышает верхний предел референсного интервала более чем в 2 раза [6]. В случае нервной анорексии мы можем рассматривать повышение кортизола как адаптивный механизм, необходимый для поддержания гликемии в пределах нормальных значений при недостаточном поступлении нутриентов. Вызывая катаболизм белков и жиров, кортизол предоставляет субстраты для глюконеогенеза – образования глюкозы в печени из неуглеводных соединений

(аминокислот и жирных кислот), активирует данный процесс, а также препятствует потреблению глюкозы тканями организма [48]. Установлено, что концентрация кортизола имеет отрицательную корреляцию со значением ИМТ, массой жировой ткани, уровнем глюкозы и инсулина натощак [6].

Говоря о клинических проявлениях гиперкортицизма вследствие нервной анорексии, мы можем провести параллели с синдромом Кушинга. Так, при обеих патологиях будет отмечаться мышечная атрофия, снижение общей реактивности организма эмоциональная лабильность и депрессия. Повышенный уровень кортизола подавляет пролиферацию остеобластов и интенсифицирует резорбцию костей за счет увеличения экспрессии рецепторов паратиреоидного гормона остеобластов, усугубляя тем самым нарушения метаболизма костной ткани. Высокая концентрация кортизола связана со снижением уровня маркеров образования костной ткани, в частности, остеокальцина и N-концевого пропептида проколлагена 1-го типа. Дополнительное негативное влияние эндогенного гиперкортицизма на МПКТ и функцию половой системы заключается в снижении продукции гонадотропинов гипофизом. Разумеется, для пациентов, страдающих нервной анорексией, не характерно центральное ожирение, часто наблюдаемое при синдроме Кушинга [33, 48].

Существует мнение, что высокий уровень кортизола является благоприятным прогностическим признаком в отношении восстановления массы тела при нервной анорексии. В то же время, КРГ обладает анорексигенным свойством и вызывает повышенную двигательную активность,

а значит, отягчает течение нервной анорексии [2, 6, 46]. Во всяком случае, высокая концентрация кортизола выступает предиктором накопления жировых депо в абдоминальной области после возобновления приема пищи [21]. В настоящее время

для пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, ассоциированным с нервной анорексией, не рекомендуется назначение блокаторов стероидогенеза во избежание развития надпочечниковой недостаточности и ухудшения общего состояния [6].

Влияние нервной анорексии на функцию щитовидной железы

У пациентов, страдающих нервной анорексией, регистрируется снижение уровня трийодтиронина (Т3) и тироксин-связывающего глобулина, а также низкий или нормальный уровень тироксина (Т4). Низкая концентрация именно Т3 объясняется замедлением конверсии Т4 в более активный гормон Т3. При этом концентрация реверсивного (неактивного) Т3 увеличивается в связи с усилением периферической дезактивации Т4. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ), как правило, сохраняется в пределах границ нормы или незначительно снижается, но отмечается задержка секреции ТТГ в ответ на экзогенную стимуляцию тиреотропин-рилизинг-гормоном. Описанные изменения функционального состояния щитовидной железы получили название «синдром эутиреоидной недостаточности» или «синдром нетиреоидных заболеваний». Снижение концентрации циркулирующих Т3 и Т4 приводит к замедлению окислительно-восстановительных реакций в митохондриях и снижают энергетические потребности организма, что, опять же, является адаптацией к хроническому голоданию [2, 30, 49]. Даже в случае нормального значения ТТГ при нервной анорексии возможна атрофия щитовидной железы [2].

У пациентов с нервной анорексией могут отмечаться характерные для гипотиреоза клинические

проявления, такие как брадикардия, гипотония, гипотермия и сухость кожных покровов [30]. В исследовании 2021 года установлено, что более низкая концентрация Т3 и снижение соотношения свободного Т3 к свободному Т4 связаны с тяжелым течением депрессии и степенью выраженности общих психиатрических симптомов у девушек с дефицитом веса [50].

Концентрация Т3 напрямую связана со значением ИМТ и уровня лептина и обратно пропорциональна показателям грелина и кортизола [6]. Исходя из этого, мы можем сделать вывод, что отклонения в работе щитовидной железы, наблюдаемые при нервной анорексии, нивелируются по мере увеличения массы тела [30]. Назначение заместительной терапии препаратами левотироксина натрия не только не рекомендуется пациентам с нервной анорексией, но и может быть опасным, поскольку тиреоидные гормоны ускоряют обмен веществ, что способствует дальнейшему снижению массы тела [48]. Учитывая, что гиперфункция щитовидной железы нередко сопровождается похудением и изменениями нервно-психической сферы, исследование тиреоидного статуса может быть полезным в рамках дифференциальной диагностики нервной анорексии.

Синдром возобновленного питания («рефидинг-синдром»)

В условиях длительного голодания снижается секреция инсулина и повышается продукция контринсулярных гормонов (кортизола, гормона роста), обменные процессы в организме смещаются в сторону катаболического состояния. Кетонные тела и аминокислоты, образующиеся в результате липолиза и протеолиза, становятся основными энергетическими субстратами и включаются в синтез глюкозы путем глюконеогенеза. Далее уровень базального метаболизма замедляется, что необходимо для экономии белка и сохранения тощей массы. На фоне голодания снижается внутриклеточный объем, происходит потеря основных электролитов (калия, магния, фосфора) и истощаются запасы витаминов, в том числе тиамина. При возобновлении питания повышается плазменная концентрация глюкозы, стимулирующей секрецию инсулина, который активирует процессы гликолиза и транспорта перечисленных ранее электролитов внутрь клеток, вследствие чего развивается гипокалиемия, гипомagneмизм, гипофосфатемия, снижается экскреция натрия, увеличивается задержка жидкости с развитием отеков [51, 52]. Описанные электролитные нарушения могут приводить к развитию жизнеугрожающих аритмий вплоть до фибрилляции

желудочков и асистолии [52]. Таким образом, рефидинг-синдром – это совокупность метаболических нарушений, возникающих после возобновления питания у пациентов с исходным дефицитом нутриентов. Другими неблагоприятными последствиями данного синдрома являются отек головного мозга, печеночная и почечная недостаточность, полинейропатия и нарушения системы гемостаза [51]. Недостаточность тиамина также ассоциирована с рефидинг-синдромом и проявляется энцефалопатией Вернике и развитием лактацидоза [2].

Несмотря на отсутствие единого протокола лечения нервной анорексии, питание пациентов рекомендуется начинать с минимальных объемов (200–600 ккал в сутки) и постепенно увеличивать калорийность дневного рациона в целях профилактики рефидинг-синдрома [51, 53]. Также необходим динамический контроль электролитов плазмы крови [2]. В настоящее время данный подход подвергается критике рядом исследователей в связи с низкой эффективностью в отношении увеличения массы тела [2, 53]. Тем не менее, в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства, требующие внесения изменений в текущие клинические рекомендации [2].

Заключение

Нервная анорексия – тяжелое заболевание, сопровождающееся множественными эндокринными нарушениями и снижением МПКТ. И хотя часть эндокринных изменений имеют адаптивный характер и разрешаются самостоятельно по мере восстановления массы и состава тела, некоторые из них могут

сохраняться и после лечения основного заболевания. Выбор терапевтической тактики для пациентов, страдающих нервной анорексией, осложняется широким спектром неблагоприятных последствий, выходящих далеко за рамки эндокринной системы и отсутствием общепринятых стандартов диагностики и лечения.

Литература | References

1. Zakharova L.I. Anorexia nervosa: prevalence, diagnostic criteria and psychosomatic relations (review). *Research Results in Biomedicine*. 2019;5(1):108–121 (In Russ.) doi: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-8.
Захарова Л.И. Нервная анорексия: распространенность, критерии диагностики и психосоматические соотношения (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(1):108–121. doi: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-8.
2. Støving R.K. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Anorexia nervosa and endocrinology: a clinical update. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(1): R9–R27. doi: 10.1530/EJE-18-0596.
3. Peterson K., Fuller R. Anorexia nervosa in adolescents: An overview. *Nursing*. 2019;49(10):24–30. doi: 10.1097/01.NURSE.0000580640.43071.15.
4. Himmerich H., Treasure J. Anorexia nervosa: diagnostic, therapeutic, and risk biomarkers in clinical practice. *Trends Mol Med*. 2024;30(4):350–360. doi: 10.1016/j.molmed.2024.01.002.
5. Lackner S., Mörk S., Müller W. et al. Novel approaches for the assessment of relative body weight and body fat in diagnosis and treatment of anorexia nervosa: A cross-sectional study. *Clin Nutr*. 2019;38(6):2913–2921. doi: 10.1016/j.clnu.2018.12.031.
6. Misra M., Klibanski A. Endocrine consequences of anorexia nervosa. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(7):581–592. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70180-3.
7. Galmiche M., Déchelotte P., Lambert G., Tavolacci M.P. Prevalence of eating disorders over the 2000–2018 period: a systematic literature review. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(5):1402–1413. doi: 10.1093/ajcn/nqy342.
8. Hebebrand J., Gradl-Dietsch G., Peters T., Correll C.U., Haas V. The Diagnosis and Treatment of Anorexia Nervosa in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2024;121(5):164–174. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0248.
9. Sosnova E.A., Sarkisyan R.A., Akhmetgaryaev. et al. Anorexia nervosa: a new look at an old problem. *V.F. Snegirev Archives Of Obstetrics And Gynecology*. 2024;11(2):105–113 (In Russ.) doi: 10.17816/aog623869.
10. Соснова Е.А., Саркисян Р.А., Ахметгаряев и др. Нервная анорексия: новый взгляд на старую проблему. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2024;11(2):105–113. doi: 10.17816/aog623869.
11. Cost J., Krantz M.J., Mehler P.S. Medical complications of anorexia nervosa. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(6):361–366. doi: 10.3949/ccjm.87a.19084.
12. Fichter M.M., Quadflieg N. Mortality in eating disorders – results of a large prospective clinical longitudinal study. *Int J Eat Disord*. 2016;49(4):391–401. doi: 10.1002/eat.22501.
13. van Eeden A.E., van Hoeken D., Hoek H.W. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Curr Opin Psychiatry*. 2021;34(6):515–524. doi: 10.1097/YCO.0000000000000739.
14. Neale J., Hudson L.D. Anorexia nervosa in adolescents. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2020;81(6):1–8. doi: 10.12968/hmed.2020.0099.
15. Dobranowska K., Plińska S., Dobosz A. Dietary and Lifestyle Management of Functional Hypothalamic Amenorrhea: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2024;16(17):2967. Published 2024 Sep 3. doi: 10.3390/nu16172967.
16. Merzlova P. Ya., Bulgakova S.V., Kurmaev D.P., Sharonova L.A., Dolgikh Yu. A., Treneva E.V., Kosareva O.V. Male hypogonadism is associated with obesity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(8): 65–75. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-65-75.
Мерзлова П.Я., Булгакова С.В., Курмаев Д.П., Шаронова Л.А., Долгих Ю.А., Тренева Е.В., Косарева О.В. Мужской гипогонадизм, ассоциированный с ожирением. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(8): 65–75. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-65-75.
17. Chou S.H., Mantzoros C. 20 years of leptin: role of leptin in human reproductive disorders. *J Endocrinol*. 2014;223(1): T49–T62. doi: 10.1530/JOE-14-0245.
18. Cui H., López M., Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(6):338–351. doi: 10.1038/nrendo.2016.222.
19. Andreeva V.O. Amenorrhea in patients with nervous anorexia – to expect or to treat? Effective pharmacotherapy. *Obstetrics and gynecology*. 2015;25(3): 32–36. (in Russ.)
Андреева В.О. Аменорея у пациенток с нервной анорексией – ожидать или лечить? Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2015;25(3): 32–36.
20. Odle A.K., Akhter N., Syed M.M. et al. Leptin Regulation of Gonadotrope Gonadotropin-Releasing Hormone Receptors As a Metabolic Checkpoint and Gateway to Reproductive Competence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;8:367. Published 2018 Jan 5. doi: 10.3389/fendo.2017.00367.
21. Tanaka M., Naruo T., Yasuhara D. et al. Fasting plasma ghrelin levels in subtypes of anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(7):829–835. doi: 10.1016/s0306-4530(02)00066-5.
22. Misra M., Klibanski A. Anorexia Nervosa and Its Associated Endocrinopathy in Young People. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(3):147–157. doi: 10.1159/000443735.
23. Haines M.S. Endocrine complications of anorexia nervosa. *J Eat Disord*. 2023;11(1):24. Published 2023 Feb 15. doi: 10.1186/s40337-023-00744-9.
24. Jacoangeli F., Masala S., Staar Mezzasalma F. et al. Amenorrhea after weight recover in anorexia nervosa: role of body composition and endocrine abnormalities. *Eat Weight Disord*. 2006;11(1): e20–e26. doi: 10.1007/BF03327748.
25. Herpertz-Dahlmann B., Dahmen B. Children in Need-Diagnostics, Epidemiology, Treatment and Outcome of Early Onset Anorexia Nervosa. *Nutrients*. 2019;11(8):1932. Published 2019 Aug 16. doi: 10.3390/nu11081932.

26. Herpertz-Dahlmann B., Dempfle A., Egberts K.M. et al. Outcome of childhood anorexia nervosa-The results of a five- to ten-year follow-up study. *Int J Eat Disord.* 2018;51(4):295–304. doi: 10.1002/eat.22840.
27. Bulik C.M., Hoffman E.R., Von Holle A. et al. Unplanned pregnancy in women with anorexia nervosa. *Obstet Gynecol.* 2010;116(5):1136–1140. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181f7efdc.
28. Westmoreland P., Krantz M.J., Mehler P.S. Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia. *Am J Med.* 2016;129(1):30–37. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.06.031.
29. Wabitsch M., Ballauff A., Holl R. et al. Serum leptin, gonadotropin, and testosterone concentrations in male patients with anorexia nervosa during weight gain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):2982–2988. doi: 10.1210/jcem.86.7.685.
30. Grinspoon S., Thomas E., Pitts S. et al. Prevalence and predictive factors for regional osteopenia in women with anorexia nervosa. *Ann Intern Med.* 2000;133(10):790–794. doi: 10.7326/0003-4819-133-10-200011210-00011
31. Jada K., Djossi S.K., Khedr A., Neupane B., Proskurikova E., Mostafa J.A. The Pathophysiology of Anorexia Nervosa in Hypothalamic Endocrine Function and Bone Metabolism. *Cureus.* 2021;13(12):e20548. Published 2021 Dec 20. doi: 10.7759/cureus.20548.
32. Miller K.K., Lee E.E., Lawson E.A. et al. Determinants of skeletal loss and recovery in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2931–2937. doi: 10.1210/jc.2005-2818,
33. Villa P., Cipolla C., Amar I. et al. Bone mineral density and body mass composition measurements in premenopausal anorexic patients: the impact of lean body mass. *J Bone Miner Metab.* 2024;42(1):134–141. doi: 10.1007/s00774-023-01487-y.
34. Fazeli P.K., Klibanski A. Bone metabolism in anorexia nervosa. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(1):82–89. doi: 10.1007/s11914-013-0186-8.
35. Lucas A.R., Melton L.J. 3rd, Crowson C.S., O'Fallon W.M. Long-term fracture risk among women with anorexia nervosa: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc.* 1999;74(10):972–977. doi: 10.4065/74.10.972.
36. Belaya Zh.E., Belova K. Yu., Biryukova E.V. et al. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2021;24(2):4–47. (In Russ.) doi: 10.14341/osteol2930.
Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021;24(2):4–47. doi: 10.14341/osteol2930.
37. Gibson D., Filan Z., Westmoreland P., Mehler P.S. Loss of Bone Density in Patients with Anorexia Nervosa Food That Alone Will Not Cure. *Nutrients.* 2024;16(21):3593. Published 2024 Oct 23. doi: 10.3390/nu16213593.
38. Schorr M., Drabkin A., Rothman M.S. et al. Bone mineral density and estimated hip strength in men with anorexia nervosa, atypical anorexia nervosa and avoidant/restrictive food intake disorder. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(6):789–797. doi: 10.1111/cen.13960.
39. Clemente-Suárez V.J., Ramírez-Goerke M.I., Redondo-Flórez L. et al. The Impact of Anorexia Nervosa and the Basis for Non-Pharmacological Interventions. *Nutrients.* 2023;15(11):2594. Published 2023 Jun 1. doi: 10.3390/nu15112594.
40. Misra M., Soyka L.A., Miller K.K. et al. Serum osteoprotegerin in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3816–3822. doi: 10.1210/jc.2003-030088.
41. Misra M., Klibanski A. Anorexia nervosa and bone. *J Endocrinol.* 2014;221(3): R163-R176. doi: 10.1530/JOE-14-0039.
42. Smetnik V.P. Estrogens and bone tissue. *Pharmateka.* 2013;256(12):17–21. (in Russ.)
Сметник В.П. Эстрогены и костная ткань. Фарматека. 2013;256(12):17–21.
43. Fazeli P.K., Klibanski A. Effects of Anorexia Nervosa on Bone Metabolism. *Endocr Rev.* 2018;39(6):895–910. doi: 10.1210/er.2018-00063.
44. Robinson L., Micali N., Misra M. Eating disorders and bone metabolism in women. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(4):488–496. doi: 10.1097/MOP.0000000000000508.
45. Misra M., Klibanski A. Bone health in anorexia nervosa. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18(6):376–382. doi: 10.1097/MED.0b013e32834b4bdc.
46. Indirli R., Lanzi V., Mantovani G., Arosio M., Ferrante E. Bone health in functional hypothalamic amenorrhea: What the endocrinologist needs to know. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:946695. Published 2022 Oct 11. doi: 10.3389/fendo.2022.946695.
47. Schorr M., Miller K.K. The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(3):174–186. doi: 10.1038/nrendo.2016.175.
48. Thavaraputta S., Ungprasert P., Witchel S.F., Fazeli P.K. Anorexia nervosa and adrenal hormones: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2023;189(3): S64-S73. doi: 10.1093/ajendo/lvad123.
49. Fricke C., Voderholzer U. Endocrinology of Underweight and Anorexia Nervosa. *Nutrients.* 2023;15(16):3509. Published 2023 Aug 9. doi: 10.3390/nu15163509.
50. Calcaterra V., Magenes V.C., Siccardi F. et al. Thyroid dysfunction in children and adolescents affected by undernourished and overnourished eating disorders. *Front Nutr.* 2023;10:1205331. Published 2023 Sep 29. doi: 10.3389/fnut.2023.1205331.
51. Wronski M.L., Tam F.L., Seidel M. et al. Associations between pituitary-thyroid hormones and depressive symptoms in individuals with anorexia nervosa before and after weight-recovery. *Psychoneuroendocrinology.* 2022;137:105630. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105630.
52. Yaroshetskiy A.I., Konanykhin V.D., Stepanova S.O., Rezepov N.A. Hypophosphatemia and refeeding syndrome in the resumption of nutrition in critical care patients (review). *Alexander Saltanov Intensive Care Herald.* 2019;2:82–91. (In Russ.) doi: 10.21320/1818-474X-2019-2-82-91.
Ярошецкий А.И., Конаныхин В.Д., Степанова С.О., Резепов Н.А. Гипофосфатемия и рефидинг-синдром при возобновлении питания у пациентов в критических состояниях (обзор литературы). Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019;2:82–91. doi: 10.21320/1818-474X-2019-2-82-91.
53. Luft V.M., Tyavokina E. Iu., Sergeeva A.M., Lapitsky A.V. Refeeding syndrome and its prevention in patients with anorexia nervosa. *Consilium Medicum.* 2021; 23 (2): 144–147. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2021.2.200696.
Луфт В.М., Тявокина Е.Ю., Сергеева А.М., Лапицкий А.В. Рефидинг-синдром и его профилактика у больных нервной анорексией. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 144–147. doi: 10.26442/20751753.2021.2.200696.
54. Mosuka E.M., Murugan A., Thakral A. et al. Clinical Outcomes of Refeeding Syndrome: A Systematic Review of High vs. Low-Calorie Diets for the Treatment of Anorexia Nervosa and Related Eating Disorders in Children and Adolescents. *Cureus.* 2023;15(5): e39313. Published 2023 May 21. doi: 10.7759/cureus.39313.