

ТOM 66 №3 2020
2020 VOL. 66 ISS. 3

ISSN 0375-9660 (PRINT)
ISSN 2308-1430 (ONLINE)

Problems of Endocrinology

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Научно-практический
рецензируемый журнал



Эндокринологический
научный центр



Российская
ассоциация эндокринологов



WWW.PROBL-ENDOJOURNALS.RU

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
ОО «Российская ассоциация эндокринологов»

«ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал
Выходит 6 раз в год
Основан в 1955 году

ИНДЕКСАЦИЯ:

РИНЦ (Российский индекс научного цитирования),
Web of Science (Russian Science Citation Index – RSCI, BIOSIS Previews),
SCOPUS, Chemical Abstracts, EBSCOhost, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar, PubMed

ISSN 0375-9660 (Print)
ISSN 2308-1430 (Online)

Проблемы Эндокринологии

Том 66, №3

Май-Июнь

2020

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ДЕДОВ И.И., академик РАН (Москва, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., академик РАН (Москва, РФ)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

РУМЯНЦЕВ П.О., д.м.н. (Москва, РФ)
ТРОШИНА Е.А., член-корр. РАН (Москва, РФ)
БЕЗЛЕПКИНА О.Б., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ГАЛСТЯН Г.Р., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ПИГАРОВА Е.А., д.м.н. (Москва, РФ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АМЕТОВ А.С., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
АНДРЕЕВА Е.Н., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
БОНДАРЬ И.А., д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)
БАРКАН Ариэль, проф. (Мичиган, США)
БЕЛОВАЛОВА И.М., к.м.н. (Москва, РФ)
ВАКС В.В., проф. (Оксфорд, Великобритания)
ВАЛЕЕВА Ф.В., д.м.н., проф. (Казань, РФ)
ВАНУШКО В.Э., д.м.н. (Москва, РФ)
ВОЛЧКОВ П.Ю., к.б.н. (Москва, РФ)
ВОРОХОБИНА Н.В., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)
ГЕРАСИМОВ Г.А., д.м.н., проф. (США)
ГРИНЕВА Е.Н., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)
ГУСЕВ О.А., к.б.н., доцент (Япония)
ДЕМИДОВА Т.Ю., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ДОГАДИН С.А., д.м.н., проф. (Красноярск, РФ)
ДРЕВАЛЬ А.В., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ДУБИНИНА И.И., д.м.н., проф. (Рязань, РФ)
КУЗНЕЦОВ Н.С., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
МАЙОРОВ А.Ю., д.м.н. (Москва, РФ)
МОКРЫШЕВА Н.Г., член-корр. РАН (Москва, РФ)
МКРТУМЯН А.М., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ПЕТЕРКОВА В.А., академик РАН (Москва, РФ)
ПЕТУНИНА Н.А., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
САЕНКО В.А., к.б.н., проф. (Нагасаки, Япония)
САМСОНОВА Л.Н., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
СТРОНГИН Л.Г., д.м.н., проф. (Нижний Новгород, РФ)
СУПЛОТОВА Л.А., д.м.н., проф. (Тюмень, РФ)
СУРКОВА Е.В., д.м.н. (Москва, РФ)
ТЮЛЬПАКОВ А.Н., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ФАДЕЕВ В.В., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ШЕСТАКОВА М.В., академик РАН (Москва, РФ)
ДУБИНИНА И.И., д.м.н., проф. (Рязань, РФ)
УГРЮМОВ М.В., академик РАН (Москва, РФ)
ФАДЕЕВ В.В., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ХАДАРЦЕВА Е.Л. (Республика Северная Осетия-Алания, РФ)
ШЕПЕЛЬКЕВИЧ А.П., д.м.н., проф. (Минск, Республика Беларусь)
NEUMANN Н.Р.Н., проф. (Германия)

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Проблемы эндокринологии» включен в Перечень рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов.

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2018

0,435*

*Второе место в России в разделе "Медицина и здравоохранение" по двухлетнему импакт-фактору РИНЦ

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

Адрес: 117036, Россия, Москва ул. Дм. Ульянова, 11
ЭФГБУ НМИЦ Эндокринологии МЗ РФ
E-mail: probl@endojournals.ru
WEB: https://probl-endojournals.ru/
Телефон: 8 (495) 668-2079, доб. 5308

Отпечатано в типографии:

ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Зав. редакцией Е.В. Шереметьева

Верстка А.И. Тюрина
Оформление А.И. Тюрина
Корректор Е.В. Селиверстова
Дизайн обложки А.Н. Чулин

Сдано в набор 31.07.2020 г.
Подписано в печать 07.09.2020 г.
Формат 60X90/8
Печать офсетная
Усл. печ. лист 8. Тираж 2500 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ
Рег. № 018338 от 17.12.98 г.

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 04.09.2014 Свидетельство ПИ № ФС77-59254

ПОДПИСКА:

По каталогу «Роспечать»
в любом отделении Почты России
71462 – для индивидуальных подписчиков
71463 – для предприятий и организаций

FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre
(Moscow, Russia)
Russian Association of Endocrinologists

INDEXATION

Journal indexed in:
RSCI (Russian Science Citation Index),
Web of Science
(Russian Science Citation Index – RSCI,
BIOSIS Previews),
SCOPUS,
Chemical Abstracts,
EBSCOhost,
Ulrich's Periodicals Directory,
Google Scholar,
PubMed

| | | |
|-------------------|----------------|--------------|
| SCOPUS metrics | CiteScore 2019 | 0.50 |
| | SJR 2019 | 0.125 |
| | SNIP 2019 | 0.192 |

EDITORIAL CONTACT

Address: 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow,
Russia, 117036
E-mail: probl@endojournals.ru
WEB: <https://probl-endojournals.ru/>
Phone: +7 (495) 668 2079 ad. 5308

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

SUBSCRIPTION

Online access via <https://probl-endojournals.ru/>
Print version should be subscribe via "Russian
Post" service with index
71462 – for individuals
71463 – for organizations

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standarts by:
ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors
WAME – World association of medical editors
COPE – Committee on publication ethics
ORI – The office of research integrity
CSE – Councill of science editors
EASE – European Association of Science Editors
See journal's code of conduct:
<https://probl-endojournals.ru/dia/about/editorialPolicies#custom-1>

Problems of Endocrinology

Vol. 66 Issue 3 May-June 2020

BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor, Fellow of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Galina A. Melnichenko, MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)

SCIENCE EDITORS

Pavel O. Rumyantsev, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)
Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)
Olga B. Bezlepkina, MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)
Gagik R. Galstyan, MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)
Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

RESPONSIBLE SECRETARY

Ekaterina V. Sheremetyeva, MD, PhD, Moscow, Russian Federation

EDITORIAL BOARD

AMETOV A.S., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)
ANTSIFEROV M.B., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)
ANDREEVA E.N., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)
BARKAN A., prof. (Michigan, USA)
BELOVALOVA I.M., MD, PhD (Moscow, Russian Federation)
BONDAR I.A., MD, PhD, prof. (Novosibirsk, Russian Federation)
GERASIMOV G.A., MD, prof. (USA)
GRINEVA E.N., MD, PhD, prof. (Saint Petersburg, Russian Federation)
GUSEV O.A., MD, PhD, Associate Professor (Japan)
DEMIDIVA T.Y., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
DOGADIN S.A., MD, PhD, prof. (Krasnoyarsk, Russian Federation)
DREVAL A.V., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)
DUBININA I.I., MD, PhD, prof. (Ryazan, Russian Federation)
FADEYEV V.V., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)
KHADARTSEVA E.L., (Republic of North Ossetia-Alania, Russian Federation)
KUZNETSOV N.S., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)
MAYOROV A.Yu., MD, PhD (Moscow, Russian Federation)
MOKRYSHEVA N.G., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)
MKRTUMYAN A.M., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)
NEUMANN H.P.H., prof. (Germany)
PETERKOVA V.A., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)
PETUNINA N.A., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)
SAENKO V.A., MD, PhD, prof. (Nagasaki, Japan)
SAMSONOVA L.N., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)
STRONGIN L.G., MD, PhD, prof. (Nizhny Novgorod, Russian Federation)
SUPLOTOVA L.A., MD, PhD, prof. (Tyumen, Russian Federation)
SURKOVA E.V., MD, PhD (Moscow, Russian Federation)
TYULPAKOV A.N., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)
SHESTAKOVA M.V., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)
UGRYUMOV M.V., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)
VAX V.V., prof. (Oxford, UK)
VALEEVA F.V., MD, PhD, prof. (Kazan, Russian Federation)
VANUSHKO V.E., MD, PhD (Moscow, Russian Federation)
VOLCHKOV P.Y., PhD (Moscow, Russian Federation)
VOROKHOBINA N.V., MD, PhD, prof. (Saint Petersburg, Russian Federation)
SHEPELKEVICH A.P., MD, PhD, prof. (Minsk, Republic of Belarus)

The Editorial Board is not responsible for the content of advertising materials. Editorial opinion does not always coincide with the opinion of the authors. Only the articles prepared in compliance with Authors' guidelines are accepted for publication. When submitting an article to the Editorial Board, the authors accept the terms and conditions of the public offer agreement. Authors' guidelines and the public offer agreement can be found on website <https://probl-endojournals.ru/>

СОДЕРЖАНИЕ **TABLE OF CONTENTS**

| РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ | | EDITORIAL |
|--|----|--|
| Е.А. Пигарова ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ПОМОЩИ И ПОДГОТОВКИ СПЕЦИАЛИСТОВ | 4 | Pigarova E.A. ORGANIZATION, PROBLEMS AND DEVELOPMENT PROSPECTS OF ENDOCRINOLOGY CARE AND SPECIALIST TRAINING |
| КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ | | CLINICAL ENDOCRINOLOGY |
| Д.В. Борисов, Д.Н. Губаева, Е.А. Праскурничий ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 6 | Borisov D.V., Gubaeva D.N., Praskurnichiy E.A. USE OF THYROID HORMONES IN THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES: LITERATURE REVIEW |
| Л.И. Астафьева, Л.В. Шишкина, Б.А. Кадашев, П.Л. Калинин, Ю.Г. Сиднева, О.И. Шарипов, Г.А. Мельниченко ИЗМЕНЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ГИГАНТСКОЙ ПРОЛАКТИНОМЫ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ КАБЕРГОЛИНОМ | 15 | Astaf'eva L.I., Shishkina L.V., Kalinin P.L., Kadashev B.A., Sidneva J.G., Sharipov O.I., Melnichenko G.A. CHANGES IN THE MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF GIANT PROLACTINOMA DURING TREATMENT WITH CABERGOLINE |
| Т.Б. Моргунова, А.А. Зорина, Е.С. Малолеткина, Ю.П. Сыч, А.В. Васильева, В.В. Фадеев БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА У ПАЦИЕНТКИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩЕЙ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ | 22 | Morgunova T.B., Zorina A.A., Maloletkina E.S., Sytch Y.P., Vasileva A.V., Fadeyev V.V. GRAVES' DISEASE IN HIV PATIENT RECEIVING ANTIRETROVIRAL THERAPY |
| Д.С. Дзейтова, С.С. Шкляев, П.О. Румянцев, М.С. Шеремета, А.А. Трухин, Н.В. Цветаева, Е.Е. Кожедуб ТЕРАПИЯ РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ ТИРЕОТОКСИКОЗА У ПАЦИЕНТКИ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГЕМОГЛОБИНОПАТИЕЙ С НОСИТЕЛЬСТВОМ НЕСТАБИЛЬНОГО ГЕМОГЛОБИНА HASHARON | 27 | Dzeytova D.S., Shklyayev S.S., Rumyantsev P.O., Sheremeta M.S., Trukhin A.A., Tsvetaeva N.V., Kozhedub E.E. RADIOIODINE THERAPY OUTCOME IN TOXIC MULTINODULAR GOITER PATIENT WITH CONCOMITANT HEREDITARY HASHARON HEMOGLOBINOPATHY |
| ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИЯ | | ONCOENDOCRINOLOGY |
| В.А. Качко, Н.М. Платонова, В.Э. Ванушко, Б.М. Шифман РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ОПУХОЛЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ | 33 | Kachko V.A., Platonova N.M., Vanushko V.E., Shifman B.M. THE ROLE OF MOLECULAR TESTING IN THYROID TUMORS |
| Е.И. Ким, Е.О. Мамедова, Л.С. Селиванова, С.А. Бурякина, Н.П. Горбунова, Н.В. Латкина, Н.С. Кузнецов, Ж.Е. Белая СИНДРОМ ИЦЕНКО–КУШИНГА ВСЛЕДСТВИЕ ДВУСТОРОННЕЙ ОНКОЦИТАРНОЙ АДРЕНКОРТИКАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ | 47 | Kim E.I., Mamedova E.O., Selivanova L.S., Buryakina S.A., Gorbunova N.P., Latkina N.V., Kuznetsov N.S., Belaya Z.E. CUSHING'S SYNDROME DUE TO BILATERAL ONCOCYTIC ADRENAL TUMOR |
| НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА | | CARBOHIDRATES METABOLISM DISTURBANCIES |
| А.О. Торосян, Е.В. Логинова, Ч.Г. Гагаев СКРИНИНГ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19 | 56 | Torosyan A.O., Loginova E.V., Gagaev C.G. SCREENING FOR GESTATIONAL DIABETES DUE TO OF THE COVID-19 PANDEMIC |
| ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ | | PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY |
| Н.Ю. Калининченко, А.А. Колодкина, Н.Ю. Райгородская, А.Н. Тюльпаков КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА 46,XY, ОБУСЛОВЛЕННЫМ МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ NR5A1 | 62 | Kalinchenko N.Y., Kolodkina A.A., Raygorodskaya N.Y., Tiulpakov A.N. CLINICAL AND MOLECULAR CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH 46,XY DSD DUE TO NR5A1 GENE MUTATIONS |
| Н.Д. Ширяев, И.М. Каганцов, В.В. Сизонов НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЧЕРЕЗ 15 ЛЕТ ПОСЛЕ ЧИКАГСКОГО КОНСЕНСУСА | 70 | Shiryayev N.D., Kagantsov I.M., Sizonov V.V. DISORDERS OF SEX DIFFERENTIATION: STATE OF THE PROBLEM 15 YEARS AFTER THE CHICAGO CONSENSUS |
| М.А. Меликян, Д.Н. Губаева, М.А. Карева МЕТОД НЕПРЕРЫВНОЙ ПОДКОЖНОЙ ИНФУЗИИ АНАЛОГОВ СОМАТОСТАТИНА В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМОМ | 81 | Melikyan M.A., Gubaeva D.N., Kareva M.A. CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INFUSION OF SOMATOSTATIN ANALOGUES IN THE TREATMENT OF CONGENITAL HYPERINSULINISM |

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ПОМОЩИ И ПОДГОТОВКИ СПЕЦИАЛИСТОВ

© Е.А. Пигарова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

В настоящее время в числе приоритетных задач системы здравоохранения стоят повышение качества оказываемой медицинской помощи населению и доступность услуг. Неполная кадровая укомплектованность является серьезным тормозом на пути оказания качественной помощи. Дефицит медицинских кадров широко распространен в медицине, что особенно выражено в первичном звене здравоохранения, не исключением является и эндокринология. Дефицит кадров напрямую связан с проблемами доступности и качества оказания медицинской помощи. Достичь решения поставленных задач системы здравоохранения позволят реорганизация системы профессиональной подготовки, переподготовки и непрерывного медицинского образования в объеме, позволяющем ликвидировать количественные и качественные дефекты в оказании помощи лицам с эндокринопатиями, а также анализ кадровой потребности и планирование кадров исходя из реальных запросов населения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндокринология, кадровое обеспечение, подготовка кадров, педагогика, эндокринологическая служба, организация медицинской помощи.

ORGANIZATION, PROBLEMS AND DEVELOPMENT PROSPECTS OF ENDOCRINOLOGY CARE AND SPECIALIST TRAINING

© Ekaterina A. Pigarova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Currently, among the priority tasks of the health care system is to improve the quality of medical care provided to the population and the accessibility of services. Incomplete staffing is a serious slowdown to the provision of quality care. The shortage of medical personnel is widespread in medicine, which is especially pronounced in primary health care, and endocrinology is no exception. The shortage of personnel is directly related to the problems of accessibility and quality of medical care. Reorganizing the system of professional training, retraining and continuing medical education in a volume that allows eliminating quantitative and qualitative defects in providing care for people with endocrine diseases, as well as analyzing staffing needs and planning based on the real needs of the population, will help to achieve the solution to the set tasks of the healthcare system.

KEYWORDS: endocrinology, healthcare personnel, training, pedagogy, endocrinology care, organization of medical care.

В настоящее время в числе приоритетных задач системы здравоохранения стоят повышение качества оказываемой медицинской помощи населению и доступность услуг. В связи с этим поставлена задача реорганизации системы профессиональной подготовки, переподготовки и непрерывного медицинского образования в объеме, позволяющем ликвидировать количественные и качественные дефекты в оказании помощи лицам с эндокринопатиями.

Неполная кадровая укомплектованность является серьезным тормозом на пути оказания качественной помощи. Дефицит медицинских кадров широко распространен в медицине, что особенно выражено в первичном звене здравоохранения. Дефицит кадров напрямую связан с проблемами доступности и качества оказания медицинской помощи. Врачи, подчас от безысходности, да и по необходимости, занимают две ставки, совмещают деятельность в государственной и частной клиниках. Возможна ли качественная работа доктора, когда у него тридцать и более пациентов за смену? Можно ли за 19 положен-

ных по регламенту минут оказать необходимую помощь? Сегодняшний эндокринолог давно уже стал врачом семейным для лиц с сахарным диабетом и обязан владеть общетерапевтическими, кардиологическими, онкологическими и другими компетенциями. А фактор старения населения планеты и связанное с этим повышение метаболических, сердечно-сосудистых, онкоэндокринологических заболеваний и остеопороза предъявляет больше требований к подготовке специалистов.

Восполнение кадровой лакуны требует экстренного изменения подготовки врачей-эндокринологов и детских эндокринологов. Дефицит работников эндокринологической службы на фоне постоянного роста потребности населения в медицинской помощи приводит к перегруженности специалистов: в среднем коэффициент совместительства по отрасли составляет 1,5 для врачей и 1,8 для средних медицинских работников. Дефицит делает невозможными эффективное выполнение своих трудовых функций и своевременное повышение квалификации, что отрицательно сказывается на качестве их работы.

Вне сомнения, подготовка новых кадров и создание условий для их трудоустройства в те регионы, где не хватает специалистов, является первоочередной задачей для эффективной работы эндокринологической службы. По официальной статистике, на конец 2018 г. дефицит врачей по специальности «эндокринология» составляет 24%, по детской эндокринологии – 39%, при этом в амбулаторной службе дефицит детских эндокринологов составляет до 82%, а штатных должностей – до 53%. Отсутствие детских эндокринологов в большинстве районных центров субъектов Российской Федерации усложняет выявление первичных больных и своевременную диагностику острых состояний у детей с эндокринной патологией. На основании информации, полученной от главных внештатных специалистов, и данных официальной статистики выявлены региональные диспропорции и проблемы кадрового обеспечения, а именно:

- неадекватное количественное и пространственное планирование кадров в регионе (штатные единицы);
- абсолютный дефицит врачей и высокий процент совместительства;
- неравномерность распределения специалистов (урбанизация);
- «оголенность» районов регионов без компенсационной маршрутизации пациентов.

Простой подсчет распространенности эндокринопатий, исходя из нынешней численности населения, и современные оптимальные алгоритмы ведения таких пациентов требуют пересмотра программ обучения не только эндокринологов, но и врачей других специальностей, а также делегирования различных компетенций врачам различных специальностей и усиления роли специализированной сестринской помощи.

Современные врачебные компетенции требуют достаточно высокого уровня додипломной подготовки и уж тем более структурированных программ постдипломной подготовки и структурированного непрерывного медицинского образования. Вместе с тем очевидно, что невозможно до бесконечности продлевать обучение в вузе, даже при самых совершенных симуляционных залах и манекенах.

С одной стороны, современное образование эндокринолога как клинициста – это обучение основам междисциплинарной науки, базирующейся на открытиях в физиологии, биохимии, генетике, эмбриологии, иммунологии и других фундаментальных дисциплинах, но вместе с тем из стен института не может выйти врач,

не владеющий основами общения с больными, эмпатией и общетерапевтическими навыками.

Основы, на которых базируется качественное медицинское обучение – это привлечение в вуз мотивированных высокоинтеллектуальных молодых людей, грамотно построенная, гармонично соединяющая современные фундаментальные знания с пациентоориентированной клинической практикой интеграция знаний по горизонтали и вертикали.

Для медицинских работников важно быть подготовленными к практической работе после окончания вуза, для чего следует пересмотреть с участием главных внештатных специалистов Минздрава и корпуса ректоров вузовские программы, а также повышать качество профессиональной деятельности на протяжении всей своей дальнейшей профессиональной жизни.

По данным Координационного совета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, в настоящее время в Российской Федерации 57 вузов Минздрава России имеют 33 кафедры и 40 курсов эндокринологии или детской эндокринологии. 235 человек составляют общий профессорско-педагогический состав этих кафедр (средний возраст 50 лет, 82% женщины). Специальность эндокринология/детская эндокринология получена в рамках ординатуры/аспирантуры 45% педагогов, через профессиональную переподготовку (3,5 мес) – 32%, у остальных 23% имеется другая терапевтическая специальность. 37% профессорско-преподавательских кадров НЕ ИМЕЮТ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКИ, в связи с чем более низкую мотивацию для повышения квалификации и освоения новых методик диагностики и лечения.

Современный образовательный процесс требует активного внедрения цифровизации и проведения дистанционных лекций/вебинаров/образовательных программ, что позволит осуществлять обучение в удобное для обучающихся время, в собственном темпе, без отрыва от основной работы или с сокращением продолжительности очной части цикла. Внедрение дистанционных образовательных технологий предоставит возможность для регулярного повышения квалификации также профессорско-преподавательского состава.

Таким образом, проблемы кадрового обеспечения и подготовки кадров стоят очень остро в области эндокринологии. Их решение позволит повысить своевременность, качество и доступность оказываемой медицинской помощи населению и добиться целей национальных проектов в области медицины и демографии.

Рукопись получена: 11.08.2020. Одобрена к публикации: 13.08.2020. Опубликовано online: 31.08.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ

Пигарова Е.А. Организация, проблемы и перспективы развития эндокринологической помощи и подготовки специалистов // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т.66. — №3. — С. 4–5. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12571>

FOR CITATION

Pigarova EA. Organization, problems and development prospects of endocrinology care and specialist training. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(3):4–5. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12571>

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Д.В. Борисов¹, Д.Н. Губаева^{2*}, Е.А. Праскурничий³

¹Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти во всем мире. Гормоны щитовидной железы играют значительную роль в регуляции сердечной деятельности. По данным ряда исследований, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, как правило, отмечается снижение концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови, что может быть ассоциировано с ухудшением прогноза. До настоящего времени остается неясным вопрос, является ли изменение биодоступности тиреоидных гормонов в миокарде благоприятным физиологическим механизмом или отражением расстройства адаптации. Экспериментальные исследования позволяют выдвинуть предположение, что терапия гормонами щитовидной железы имеет потенциал применения в клинической кардиологии.

В данном обзоре описаны результаты исследований, рассматривающих применение гормонов щитовидной железы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также данные экспериментальных работ на животных моделях. Имеющиеся данные по использованию тиреоидных гормонов у пациентов с острым инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью позволяют предположить, что нормализация уровней гормонов щитовидной железы является безопасным и потенциально эффективным методом лечения в группе пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Аналогично можно отметить ограниченность данных по использованию тиреоидных гормонов у пациентов, перенесших открытые операции на сердце либо трансплантацию сердца. Тем не менее на текущий момент затруднительно сделать однозначные выводы о пользе, а также о возможном риске применения гормонов щитовидной железы при описанных состояниях. Для подтверждения безопасности и оценки эффективности подобной терапии требуется проведение крупномасштабных клинических исследований. Более того, необходимо задать параметры оценки безопасности и эффективности и понять, какой гормон (тироксин или трийодтиронин), в какой дозировке и на какой стадии заболевания следует вводить. До тех пор, пока не будут даны ответы на поставленные вопросы, терапия тиреоидными гормонами у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями должна оставаться в рамках исследовательского поля.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тиреоидные гормоны; инфаркт миокарда; сердечная недостаточность; трансплантация сердца; функция левого желудочка

USE OF THYROID HORMONES IN THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES: LITERATURE REVIEW

© Daniil V. Borisov¹, Diliara N. Gubaeva^{2*}, Evgeniy A. Praskurnichiy³

¹Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Cardiovascular diseases remain the leading cause of death all over the world. Thyroid hormones play a significant role in the regulation of cardiac function. According to a number of researches, patients with cardiovascular diseases usually have a decrease in the concentration of thyroid hormones in the blood serum, which may be associated with a poor prognosis. Today it still remains unclear whether the change in the bioavailability of thyroid hormones in the myocardium is a favorable physiological mechanism or a replication of an adaptation disorder. Experimental researches suggest that thyroid hormone therapy may be applied in clinical cardiology.

This review describes the results of researches examining the use of thyroid hormones in patients with cardiovascular diseases, as well as experiment data on animal models. The available data on the use of thyroid hormones in patients with acute myocardial infarction and heart failure allow us to suggest that normalization of thyroid hormone levels is a safe and potentially effective treatment method in the group of patients with cardiovascular disease. At the same time, the data on the use of thyroid hormones in patients who have undergone an open-heart surgery or heart transplantation are limited. However, at present, it is difficult to draw unambiguous conclusions about the benefits, as well as about the possible risk of using thyroid hormones in the described conditions. Large-scale clinical researches are required to confirm the safety and evaluate the effectiveness of such therapy. Moreover, it is necessary to set parameters for evaluating the safety and effectiveness and understand which hormone (thyroxine or triiodothyronine), what dosage and at what stage of the disease should be applied. Until we do not have answers for these questions, thyroid hormone therapy in patients with cardiovascular diseases should remain within the research field.

KEYWORDS: thyroid hormone; myocardial infarction; heart failure; heart transplantation; left ventricular function

ВВЕДЕНИЕ

Изменение образа жизни и увеличение ее средней продолжительности в последние десятилетия привели к выраженному росту распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). От ССЗ, среди которых наибольшего внимания заслуживает ишемическая болезнь сердца, страдают сотни миллионов людей по всему миру [1]. Борьба с основными факторами риска и непрерывное повышение качества оказания медицинской помощи при острых состояниях привели к увеличению количества людей, страдающих от ССЗ, а следовательно, и увеличению затрат системы здравоохранения [2]. К примеру, снижение летальности от острых коронарных событий привело к увеличению распространенности хронической сердечной недостаточности. С целью повышения экономической эффективности здравоохранения в глобальной перспективе необходимо внедрение новых методов лечения и профилактики ССЗ.

Гормоны щитовидной железы регулируют развитие и метаболизм различных органов и систем. Сердечно-сосудистая система является одной из основных целей приложения действия тиреоидных гормонов [3]. Минимальные изменения уровней тиреоидных гормонов (даже в пределах их нормальных значений) ассоциированы с повышенным риском ССЗ [4]. Таким образом, существует теоретическая вероятность, что введение тиреоидных гормонов пациентам с ССЗ может позитивно отразиться на прогнозе заболевания. Более того, ССЗ сами по себе могут вызвать обратимые изменения тиреоидной функции, как и заболевания других органов и систем, не связанных с щитовидной железой, гипоталамусом и гипофизом, – так называемый синдром эутиреоидной патологии (СЭП) [5]. В течение длительного времени не утихали споры относительно изменений функции щитовидной железы при СЭП, поскольку снижение выработки тиреоидных гормонов может играть защитную роль, снижая скорость катаболизма многих белков. С другой стороны, заместительная терапия гормонами щитовидной железы может быть благоприятной для организма, усиливая процессы восстановления и регенерации. Дефицит гормонов щитовидной железы способен спровоцировать целый ряд нежелательных событий, включая снижение сердечного выброса, повышение системного сопротивления сосудов, замедленное восстановление пораженных тканей и иммунную дисфункцию [6]. С другой стороны, излишняя заместительная терапия тиреоидными гормонами повышает потребность тканей в кислороде и усиливает работу сердца, что может повысить риск развития различных тахикардий (особенно фибрилляции предсердий), спазма коронарных артерий и ишемии миокарда (даже при отсутствии выраженных атеросклеротических изменений коронарного русла) [5].

Современные исследования и данные эпидемиологических наблюдений показали, что дисфункция щитовидной железы ассоциирована с более высокой частотой осложнений и смертностью от ССЗ [7, 8]. Более того, даже колебания уровней тиреоидных гормонов в пределах нормальных величин могут быть связаны с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Именно поэтому интерес исследователей к использованию гормонов щитовидной железы в терапии ССЗ постепенно возрастает.

В данном обзоре будут рассмотрены возможности использования гормонов щитовидной железы у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Авторы провели поиск по базам данных PubMed®, Medline, Cochrane и Web of Science для выявления подходящих публикаций, датируемых сроками до мая 2020 г., с использованием таких ключевых слов, как «тиреоидные гормоны», «тироксин», «трийодтиронин», «тиреотропный гормон», «сердечно-сосудистые заболевания», «дилатационная кардиомиопатия», «острый инфаркт миокарда», «сердечная недостаточность», «ишемическая болезнь сердца», «врожденный порок сердца», «трансплантация сердца» и «фракция выброса левого желудочка». Исследования включались, если они содержали данные об использовании гормонов щитовидной железы в лечении ССЗ, а также об их применении у пациентов, перенесших операции на открытом сердце либо трансплантацию сердца.

ОСОБЕННОСТИ И МЕХАНИЗМ РЕАЛИЗАЦИИ ЭФФЕКТОВ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Два главных тиреоидных гормона — трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4) — секретируются щитовидной железой в ответ на стимуляцию тиреотропным гормоном (ТТГ), причем Т3 является биологически более активным. Метаболизм тиреоидных гормонов регулируется также ферментами – дейодиназами. Дейодиназы йодтиронинов 1 и 2 типа (Д1 и Д2) катализируют удаление остатка йода из молекулы прогормона Т4 вне ткани щитовидной железы, в результате чего образуется активный Т3. Д1 экспрессируется преимущественно в печени и почках и обеспечивает 15–20% внетиреоидной продукции Т3. Д2 экспрессируется в гипофизе, головном мозге, бурой жировой ткани и сердце и отвечает за производство около 2/3 циркулирующего Т3 [9]. Дейодиназа йодтиронинов 3 типа (Д3), напротив, обеспечивает катаболизм обоих гормонов и блокирует их действие. Тиреоидный статус любой ткани зависит от количества циркулирующего и внутриклеточного гормона, которое регулируется дейодиназами и специфическими транспортными системами.

Гормоны щитовидной железы имеют широкий спектр действия на сердечно-сосудистую систему (табл. 1).

Тиреоидные гормоны оказывают влияние на сердечно-сосудистую систему с помощью целого ряда механизмов (рис. 1):

1. прямое геномное воздействие: связывание с ядерными рецепторами и регуляция экспрессии генов кардиомиоцитов;
2. внеядерное, негеномное действие на ионные каналы мембран кардиомиоцитов;
3. эффекты тиреоидных гормонов на периферическую циркуляцию [3].

В ядре кардиомиоцита Т3 соединяется со своими рецепторами (ТР) и переводит их в активированное состояние. Активированный ТР связывается с определенными генами и регулирует их транскрипцию (см. рис. 1). Существует 2 основных типа ТР: ТР α (выраженно экспрессирован в кардиомиоцитах) и ТР β . В случае отсутствия тиреоидных гормонов и их активирующего влияния

Таблица 1. Эффекты гормонов щитовидной железы на сердечно-сосудистую систему

| Гипертиреоз | Гипотиреоз |
|---------------------------------------|--|
| ↑ сердечный выброс | ↓ сердечный выброс |
| ↑ частота сокращений | ↓ частота сокращений |
| ↑ сократимость | ↓ сократимость |
| ↓ системное сосудистое сопротивление | ↑ системное сосудистое сопротивление |
| ↑ систолическое артериальное давление | ↑ диастолическое артериальное давление |
| Гипертрофия миокарда | Фиброз миокарда |
| Повышенный риск аритмий | Гиперхолестеринемия |

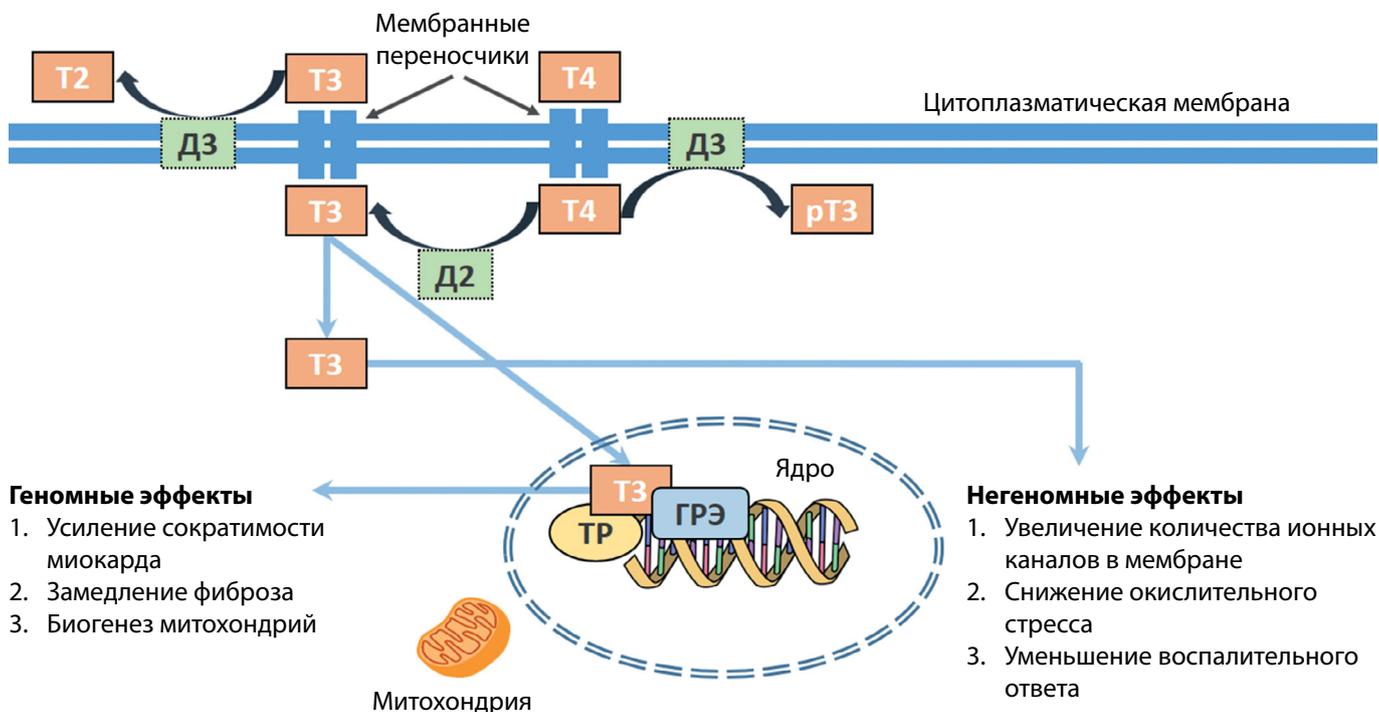


Рисунок 1. Действие тиреоидных гормонов на кардиомиоциты. Тиреоидные гормоны T4 (тироксин) и T3 (трийодтиронин) попадают внутрь кардиомиоцитов с помощью мембранных переносчиков. Внутри клетки T4 может быть активирован дейодиназой 2 типа (D2) = трансформирован в T3. И T4, и T3 могут быть деактивированы дейодиназой 3 типа (D3) и трансформированы в реверсивный T3 (rT3) и дийодтиронин (T2) соответственно. Из цитозоля T3 проникает в ядро, в присутствии гормонреспонсивных элементов (ГРЭ) связывается с рецепторами тиреоидных гормонов (ТР) и инициирует регуляцию целевых генов и других путей метаболизма (геномные эффекты). Также тиреоидные гормоны имеют и негеномные эффекты. Адаптировано из [3].

на ТР происходит замедление транскрипции целевых генов. T3 и T4 регулируют сократимость миокарда и его систолическую функцию путем активации генов, кодирующих натрий-калиевые АТФазы, тяжелые цепи α-миозина, кальциевую АТФазу 2 типа саркоплазматического/эндоплазматического ретикулума, и инактивации генов, кодирующих тяжелые цепи β-миозина и фосфоламбана [3]. Тиреоидные гормоны также имеют прямое инотропное действие на сердце, регулируя экспрессию генов β1-адренорецепторов [10]. Кроме того, гормоны щитовидной железы способны оказывать хронотропное действие через геномные и негеномные механизмы, влияя на компоненты адренергических рецепторов и ионные каналы [11]. Негеномные эффекты T3 и T4 на кардиомиоциты и сосудистую систему осуществляются через активацию натриевых, калиевых и кальциевых ионных каналов, воздействие на мембраны митохондрий и митохондриогенез, а также вовлечение сигнальных путей кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток стенки сосудов [3].

При сердечно-сосудистой патологии (в частности, при сердечной недостаточности и инфаркте миокарда (ИМ)) внутриклеточная среда кардиомиоцитов подвергается гипоксии, что, в свою очередь, приводит к воспалительным изменениям [12]. Гипоксия и воспалительный ответ снижают активность дейодиназ в миокарде желудочков, что в сочетании со сниженным уровнем T3 в плазме способно уменьшить биодоступность внутриклеточного T3. Более того, усиленная экспрессия гена D3 в условиях гипоксии сопровождается ускоренной деградацией T3 до неактивных метаболитов. Таким образом, внутриклеточная среда кардиомиоцитов при некоторых ССЗ может быть охарактеризована сниженной доступностью T3 и, как следствие, замедленным метаболизмом. Клиническая значимость данного феномена у пациентов с ССЗ остается неясной.

Изменения, развивающиеся в миокарде вследствие гипоксии, сильно напоминают процессы, происходящие во время внутриутробного развития, что послужило

новым толчком в изучении роли тиреоидных гормонов в патофизиологии ССЗ. Такие хаотичные и неупорядоченные процессы, как перегрузка давлением, гипоксия, ишемия, воспаление и метаболические нарушения, приводят к доминированию эмбриональных паттернов регуляции генов [13]. Тем не менее имеющиеся данные позволяют выдвинуть предположение о том, что реактивация фетального генотипа также может быть основой для усиления клеточной регенерации [14].

ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ И ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Гормоны щитовидной железы оказывают выраженное влияние на сократимость сердечной мышцы, имеют вазодилатирующее действие и способны напрямую воздействовать на функцию миокардиальных митохондрий. Более того, антиапоптозный и антифиброзный эффекты тиреоидных гормонов способны замедлять ремоделирование миокарда и улучшать сократительную функцию миокарда левого желудочка после перенесенного ИМ. Снижение концентрации Т3 в ишемизированных кардиомиоцитах может быть частью патогенеза синдрома ишемии-реперфузии [15]. На моделях ИМ (грызуны) было показано, что состояние тканевого гипотиреоза может развиваться вне зависимости от концентрации Т3 в плазме крови [16]. У пациентов, перенесших ИМ с последующей реперфузионной терапией, снижение концентрации Т3 в периферической крови было сильным независимым предиктором смерти и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [17]. Кроме того, субклинический гипотиреоз у пациентов с сердечно-сосудистой патологией был ассоциирован с неблагоприятным прогнозом [18].

Таким образом, терапия гормонами щитовидной железы в перспективе может стать еще одним способом защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения. Также тиреоидные гормоны могут быть полезны в уменьшении зоны инфаркта и поддержании сократительной функции миокарда левого желудочка в постинфарктный период.

Данные экспериментальных исследований

Тиреоидные гормоны оказывают на сердечно-сосудистую систему множество разнообразных влияний, в связи с чем необходимо понимать патофизиологию поврежденного кардиомиоцита после ИМ. Т3 играет важнейшую роль в регуляции функции и морфологии митохондрий, моделируя антифиброзный и проангиогенный эффект и воздействуя на регенерацию и процессы восстановления [3]. Исследования на животных моделях ИМ показали, что терапия гормонами щитовидной железы, начатая в сроки от нескольких часов до одной недели после инфаркта, способна ограничить ишемическое и реперфузионное повреждение и ускорить восстановление сократительной функции миокарда [19]. Данные эффекты могут иметь практическую значимость в поддержании гемодинамики в условиях ишемии-реперфузии и операций на открытом сердце.

Гормоны щитовидной железы являются неотъемлемой частью системы регуляции молекулярных механизмов ангиогенеза, защиты миокарда, метаболизма кардиомиоцитов и их регенерации – процессов, кон-

тролирующих восстановление поврежденного миокарда и ремоделирование левого желудочка. Основываясь на экспериментальных данных, протективный эффект тиреоидных гормонов может быть усилен следующими факторами.

1. Антиапоптозный эффект и защита митохондрий, достигаемые путем увеличения проницаемости митохондриальных пор [20].
2. Деактивация Д3 и реактивация фетального генотипа, позволяющие восстановить концентрацию Т3 в кардиомиоцитах [12].

Введение Т3 в условиях эксперимента позволяло уменьшить участок фиброза [21], увеличить жизнеспособность миоцитов в периинфарктной области [22], ускорить восстановление оглушенного миокарда и сократительной функции левого желудочка, а также оказывало благотворное влияние на тяжелые цепи α - и β -миозина [23].

Данные клинических исследований

В ряде наблюдений оценивались взаимоотношения концентрации Т3 с количеством осложнений и смертностью среди пациентов, перенесших ИМ [24]. Большинство из них подтвердили «порочную» связь низкого уровня Т3 с общей смертностью, уровнем тропонина и сердечно-сосудистыми осложнениями. Тем не менее требуется дальнейшее изучение данного вопроса в интервенционных исследованиях.

В настоящее время данные по безопасности и эффективности применения Т3 у пациентов с острым ИМ ограничены, за исключением недавнего исследования, перешедшего во вторую фазу [25]. В данном рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном Pingitore и соавт. и включившем 37 пациентов с низким уровнем Т3, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST, заместительная терапия на протяжении 6 месяцев показала свою безопасность и эффективность в отношении регионарной систолической дисфункции миокарда левого желудочка. Фракция выброса левого желудочка и размер области некроза (оцениваемый по МРТ) не продемонстрировали значимых изменений. Введение гормона кратностью 3 раза в сутки начинали через 72 ч после развития ИМ. Данное исследование позволяет выдвинуть осторожное предположение, что инициация терапии гормонами щитовидной железы через несколько дней после развития ИМ с подъемом сегмента ST может относиться к категории безопасных практик. В другом исследовании изучается влияние левотироксина на систолическую функцию левого желудочка у пациентов с субклиническим гипотиреозом, перенесших ИМ [26]. Тем не менее, прежде чем рекомендовать внедрение тиреоидных гормонов в стандарты ведения больных с ИМ, требуется проведение более продолжительных исследований на больших группах пациентов.

ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Гормоны щитовидной железы способны оказывать множество различных эффектов на сердечно-сосудистую систему как на клеточном, так и на органном уровне. Количество данных, подтверждающих «порочную» связь между дисфункцией щитовидной железы и сердечной

Таблица 2. Влияние трийодтиронина на сердечно-сосудистые и нейроэндокринные показатели у пациентов с сердечной недостаточностью

| |
|---|
| Систолическая функция левого желудочка ↑ |
| Диастолическая функция левого желудочка ↑ |
| Системное сосудистое сопротивление ↓ |
| Норадреналин ↓ |
| Альдостерон ↓ |
| Синтез натрийуретического пептида ↑ |
| Миокардиальный кровоток ↑ |

недостаточностью (СН), непрерывно растет (табл. 2). Так, у пациентов с СН к увеличению смертности может привести как повышенная, так и сниженная концентрация тиреоидных гормонов [27]. Более того, повышенный уровень ТТГ является сильным независимым предиктором неблагоприятного клинического исхода (включая смерть и количество госпитализаций, связанных с ССЗ) [27]. Исследование SCD-HeFT показало, что повышенная концентрация ТТГ в сыворотке тесно связана с увеличением смертности в группе пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка [28]. Кроме того, примерно у трети пациентов, страдающих СН, наблюдается так называемый «синдром низкого Т3» [29].

Физиологические предпосылки развития синдрома низкого Т3 у пациентов с тяжелой соматической патологией (и особенно у пациентов с СН) остаются не до конца понятными. Существует по крайней мере 3 механизма, потенциально способных объяснить снижение уровня Т3 у пациентов с тяжелой СН.

1. Снижение активности Д1 и Д2: сниженная периферическая конверсия Т4 в Т3 вследствие уменьшения активности периферических дейодиназ, ассоциированная с замедлением транспортировки Т4 в ткани [30].
2. Повышенная активность Д3: усиление катаболизма тиреоидных гормонов вследствие эктопической активации Д3 в периферических тканях, приводящее к увеличению концентрации реверсивного Т3 [31].
3. Центральная гипотиреоз: сниженная концентрация ТТГ в плазме и сопутствующие изменения концентрации тиролиберина [32].

В экспериментальных моделях и клинических исследованиях было показано, что повышенная концентрация воспалительных маркеров, в частности интерлейкинов и цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа и т.д.), наблюдаемая у пациентов с выраженной СН, ассоциирована с теми же состояниями, что и синдром низкого Т3 [33, 34]. Данные наблюдения подтверждают гипотезу о наличии связи между нейроэндокринным и провоспалительным патогенетическими путями. Более того, в дополнение к уже упомянутым сдвигам в активности тиреоидных гормонов, дейодиназ и воспалительных процессов у пациентов с СН происходит также изменение экспрессии рецепторов тиреоидных гормонов, что вносит вклад в развитие тканевого гипотиреоза [35]. В биологической модели (исследование на крысах) гипотиреоза заместительная терапия Т4 позволяла нормализовать концентрацию тиреоидных гормонов в плазме. Тем не менее применение гормонов щитовидной железы оказалось неспособным реверсировать изменения в ми-

окарде желудочков и в сосудистой стенке, что позволяет заключить, что концентрация гормонов щитовидной железы в сыворотке крови не отражает тканевый гормональный дефицит [36]. Повышенный сердечно-сосудистый риск, по-видимому, может выступать в качестве одного из аргументов назначения тиреоидных гормонов пациентам с сократительной дисфункцией левого желудочка и сниженным/пограничным уровнем Т3 в сыворотке. Восстановление нормальной концентрации тиреоидных гормонов в данной группе пациентов способно нормализовать экспрессию генов в миокарде, благотворно повлиять на сократительную функцию левого желудочка и гемодинамику, а также снизить смертность и риск сопутствующих осложнений.

Moruzzi и соавт. показали, что кратко- и среднесрочная терапия левотироксином у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ФК II–IV по NYHA) улучшала показатели сократимости миокарда и повышала толерантность к физическим нагрузкам без развития каких-либо значимых побочных эффектов [37]. В другом исследовании 23 пациентам с тяжелой СН (ФК III–IV по NYHA) в течение короткого промежутка времени внутривенно вводили трийодтиронин в дозах, превышающих физиологические. У пациентов отмечалось увеличение сердечного выброса и снижение системного сосудистого сопротивления без значимых изменений артериального давления и частоты сердечных сокращений, что указывает на безопасность внутривенного использования препарата [38]. Ringitore и соавт. рандомизировали 20 пациентов с СН и сниженным Т3. На протяжении 3 дней первой группе пациентов вводили Т3 в физиологической дозировке, второй группе пациентов вводили плацебо [39]. Была прослежена четкая ассоциация между нормализацией концентрации Т3 в сыворотке и увеличением ударного объема левого желудочка. Также фиксировался нейроэндокринный ответ, что выражалось в существенном снижении концентраций норадреналина, альдостерона и NT-pro BPN [39]. С другой стороны, похожее исследование, проведенное в группе из 13 пациентов с СН и низким уровнем Т3, не смогло доказать существенной пользы от введения Т3 после 6 месяцев терапии [40]. Крупнейшее на данный момент плацебо-контролируемое исследование, включающее 50 пациентов со сниженным уровнем Т3 и СН (ФК I–III по NYHA), продемонстрировало положительный эффект от перорального приема Т3, заключающийся в улучшении сократительной функции левого желудочка, увеличении толерантности к физическим нагрузкам и снижении концентрации провоспалительных маркеров [41].

В отличие от пациентов с гипотиреозом, для которых рекомендуемым препаратом является Т4, считается нелогичным его применение в ситуации, когда нарушена периферическая конверсия Т4 в Т3. В исследованиях на животных моделях кардиомиопатии и субклинического гипотиреоза лечение гормонами щитовидной железы препятствовало прогрессированию фиброза и некроза, замедляло гибель клеток миокарда, предотвращало дилатацию и сократительную дисфункцию левого желудочка [42, 43]. Weltman и соавт. показали, что стабильная артериальная гипертензия ассоциирована с нарушением сократительной функции сердца, а также со снижением уровня Т3 как в сыворотке, так и в миокарде

желудочков, что вносит вклад в развитие СН. Введение Т3 восстанавливало концентрацию гормона в сыворотке и в миокарде желудочков, оказывало благоприятный эффект на сократительную функцию сердца и замедляло его ремоделирование, не вызывая при этом признаков и симптомов гипотиреоза. Несмотря на сохраняющуюся артериальную гипертензию, подобное лечение улучшало состояние и сократительную функцию миокарда [44].

Снижение концентрации тиреоидных гормонов в тканях сердца способно усугубить прогрессирование СН, в то время как терапия гормонами щитовидной железы характеризуется обратным эффектом. Как оказалось, функция левого желудочка сильнее зависит от концентрации тиреоидных гормонов непосредственно в миокарде желудочка, нежели от их уровня в сыворотке крови [42]. Trivieri и соавт. изучали роль повышенной активности кардиальной D2 в профилактике сократительной дисфункции. При этом повышалась концентрация Т3 в миокарде желудочков, а вместе с ней и сократимость сердечной мышцы. Авторы полагают, что таргетированная доставка тиреоидных гормонов в ткани сердца может быть эффективной в лечении заболеваний сердца [45].

Терапия гормонами щитовидной железы у крыс с гипертензивной СН и выраженной дилатацией полостей позволила добиться снижения объема камер сердца и увеличения толщины его стенок [46].

СН вследствие дефицита гормонов щитовидной железы является обратимой. Тем не менее влияние заместительной гормональной терапии на прогноз и смертность в данной группе пациентов по-прежнему недостаточно изучены. Выдвигается предположение, что каждому пациенту с СН показано исследование функции щитовидной железы [47]. Данные, полученные в исследованиях на животных, позволяют предположить, что коррекция тиреоидной дисфункции способна улучшить прогноз в группе пациентов с СН. Исследование на биологических моделях (крысах с СН), выполненное Zhang и соавт., демонстрирует улучшение систолической и диастолической функции левого желудочка, уменьшение внутренних объемов левых камер сердца и снижение предрасположенности к развитию фибрилляции предсердий на фоне терапии Т4 [48]. Khalife и соавт. показали, что лечение крыс с субклиническим гипотиреозом и кардиомиопатией гормонами щитовидной железы способствует улучшению коронарного кровотока и предотвращает дальнейшую потерю кардиомиоцитов и снижение сократительной функции левого желудочка [49].

Малое количество пациентов, включенных в данное исследование, относительно короткая продолжительность терапии, а также различия в путях введения Т3 накладывают определенные ограничения на интерпретацию полученных результатов, которые, тем не менее, позволяют сделать предположение, что гормональная терапия Т3 может быть целесообразной в группе пациентов со стабильным течением хронической СН. Требуется проведение более крупных многоцентровых исследований с длительным интервалом наблюдения и тщательной оценкой клинических исходов (включая смертность, частоту осложнений и количество госпитализаций) перед тем, как гормоны щитовидной железы будут предложены в качестве компонента терапии больных с СН.

ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ В КАРДИОХИРУРГИИ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

В настоящее время активно изучается роль тиреоидных гормонов (особенно Т3) в сердечно-сосудистой хирургии. Так, терапия Т3 в группе пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения (миокард при этом подвергается ишемии и реперфузии), способна снизить выброс сердечных тропонинов и улучшить показатели гемодинамики в раннем послеоперационном периоде [50]. Аналогично, введение тиреоидных гормонов в группе детей с врожденными пороками сердца на предоперационном этапе способно явиться фактором ишемического прекондиционирования [51]. Анализ подгрупп крупного рандомизированного многоцентрового исследования показал значительное уменьшение продолжительности искусственной вентиляции легких и снижение потребности в инотропных агентах у пациентов младше 5 месяцев, получавших после операции терапию Т3 [52].

Гормоны щитовидной железы находят все более широкое практическое применение в трансплантологической практике как у доноров сердца, так и у реципиентов. На биологической модели (бабуины) было показано, что индукция смерти мозга приводила к резкому выбросу адреналина, что было ассоциировано с быстрым снижением концентрации в крови целого ряда гормонов, включая Т3 и Т4 [53]. Снижение уровней тиреоидных гормонов после смерти мозга, в свою очередь, может привести к значительному повреждению сердечно-сосудистой функции (отчасти за счет нарушения аэробного дыхания) [54]. Ретроспективный анализ более 66 тысяч потенциальных доноров с диагностированной смертью мозга показал, что введение гормонов щитовидной железы способствовало увеличению количества органов, пригодных для трансплантации, на 13% [54]. Опрос, проведенный среди 24 организаций, организующих забор донорских органов, показал, что 70% используют тиреоидные гормоны у всех потенциальных доноров [55]. Профессиональное сообщество пришло к консенсусу, что заместительная гормональная терапия, включая терапию Т3, должна проводиться у всех потенциальных доноров [56].

ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Несмотря на множество выдвигаемых предположений о пользе использования гормонов щитовидной железы в терапии СН, их роль по-прежнему остается не до конца ясной. Наиболее актуальным является вопрос о подборе дозы и времени введения гормонов у пациентов с субклиническим гипотиреозом и ССЗ [42]. Более того, по-прежнему отсутствует единое мнение о том, какой из тиреоидных гормонов (Т3 или Т4) наиболее предпочтителен у пациентов с ССЗ. Оба гормона могут вводиться как в режиме монотерапии, так и в сочетании друг с другом. Также отсутствует возможность определения концентрации тиреоидных гормонов в миокарде желудочков без выполнения биопсии. Ряд исследователей предлагают использование ТТГ в качестве условного ориентира. Однако такой подход может быть

недостаточно точным ввиду непрерывного изменения концентрации тиреоидных гормонов в миокарде желудочков [57]. Наиболее перспективным считается поиск маркеров, отражающих внутрисердечный метаболизм гормонов щитовидной железы [42]. Также дальнейшего изучения требует анализ отдаленных результатов [57].

Ряд исследователей предпринимали попытки оценить роль тиреоидных гормонов в лечении пациентов с СН с сохранной фракцией выброса. К настоящему времени не предложено эффективных методов лечения данной патологии, однако тиреоидные гормоны имеют положительный эффект в отношении диастолической функции. Таким образом, предстоит изучить потенциальную роль тиреоидных гормонов в терапии СН с сохранной фракцией выброса [44]. Другими серьезными ограничениями терапии тиреоидными гормонами являются риск развития ятрогенного гипертиреоза [58] и, как следствие, его неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему (укорочение систолы, увеличение количества предсердных экстрасистол, гипертрофия левого желудочка [59], фибрилляция предсердий и желудочковые аритмии [60]), а также костную ткань (снижение плотности костной ткани, ускоренный остеопороз [58]). В исследованиях, анализирующих клинический профиль ТЗ у пациентов с СН, было показано, что препарат хорошо переносится, не вызывая при этом таких побочных эффектов, как аритмия, ишемия миокарда, нестабильность гемодинамики [42].

Следует также учитывать, что абсолютное большинство работ, посвященных применению тиреоидных гормонов, проведено на биологических моделях. Для более

глубокой оценки влияния данных агентов на сердечно-сосудистую систему требуются дальнейшие клинические исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся данные экспериментальных и клинических исследований позволяют выдвинуть предположение, что терапия гормонами щитовидной железы способна улучшать клинический статус пациентов с ССЗ и показатели гемодинамики с минимальным риском развития осложнений, прежде всего, аритмий. Несмотря на воодушевляющие результаты экспериментальных работ, крупные интервенционные исследования по изучению применения тиреоидных гормонов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией не проводились. Одним из объяснений подобной ситуации может быть осторожность врачей в отношении риска развития проаритмогенных эффектов и возможности индукции ишемии/повреждения миокарда.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи проведена на личные средства авторского коллектива.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1–25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.
- Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113(6):646–659. doi: 10.1161/circresaha.113.300268.
- Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH, et al. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(1):39–55. doi: 10.1038/nrcardio.2016.174.
- Taylor PN, Razvi S, Pearce SH, Dayan CM. Clinical review: a review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3562–3571. doi: 10.1210/jc.2013-1315.
- Kaptein EM, Sanchez A, Beale E, Chan LS. Clinical review: thyroid hormone therapy for postoperative nonthyroidal illnesses: a systematic review and synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4526–4534. doi: 10.1210/jc.2010-1052.
- Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, et al. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16):1781–1796. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.
- Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med*. 2012;172(10):799–809. doi: 10.1001/archinternmed.2012.402.
- Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation*. 2012;126(9):1040–1049. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.096024.
- Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr Rev*. 2008;29(7):898–938. doi: 10.1210/er.2008-0019.
- Hoit BD, Khoury SF, Shao Y, et al. Effects of thyroid hormone on cardiac beta-adrenergic responsiveness in conscious baboons. *Circulation*. 1997;96(2):592–598. doi: 10.1161/01.cir.96.2.592.
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001;344(7):501–509. doi: 10.1056/NEJM200102153440707.
- Simonides WS, Mulcahey MA, Redout EM, et al. Hypoxia-inducible factor induces local thyroid hormone inactivation during hypoxic-ischemic disease in rats. *J Clin Invest*. 2008;118(3):975–983. doi: 10.1172/JCI32824.
- Mourouzis I, Forini F, Pantos C, Iervasi G. Thyroid hormone and cardiac disease: from basic concepts to clinical application. *J Thyroid Res*. 2011;2011:958626. doi: 10.4061/2011/958626.
- Pantos C, Mourouzis I, Cokkinos DV. New insights into the role of thyroid hormone in cardiac remodeling: time to reconsider? *Heart Fail Rev*. 2011;16(1):79–96. doi: 10.1007/s10741-010-9185-3.
- Pingitore A, Nicolini G, Kusmic C, et al. Cardioprotection and thyroid hormones. *Heart Fail Rev*. 2016;21(4):391–399. doi: 10.1007/s10741-016-9545-8.
- Pol CJ, Muller A, Zuidwijk MJ, et al. Left-ventricular remodeling after myocardial infarction is associated with a cardiomyocyte-specific hypothyroid condition. *Endocrinology*. 2011;152(2):669–679. doi: 10.1210/en.2010-0431.
- Song Y, Li J, Bian S, et al. Association between low free triiodothyronine levels and poor prognosis in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9803851. doi: 10.1155/2018/9803851.
- Iervasi G, Molinaro S, Landi P, et al. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients. *Arch Intern Med*. 2007;167(14):1526–1532. doi: 10.1001/archinte.167.14.1526.
- Rajagopalan V, Zhang Y, Pol C, et al. Modified low-dose triiodo-L-thyronine therapy safely improves function following myocardial ischemia-reperfusion injury. *Front Physiol*. 2017;8:225. doi: 10.3389/fphys.2017.00225.
- Lesmana R, Sinha RA, Singh BK, et al. Thyroid hormone stimulation of autophagy is essential for mitochondrial biogenesis and activity in skeletal muscle. *Endocrinology*. 2016;157(1):23–38. doi: 10.1210/en.2015-1632.

21. Weltman NY, Ojamaa K, Schlenker EH, et al. Low-dose T3 replacement restores depressed cardiac T3 levels, preserves coronary microvasculature and attenuates cardiac dysfunction in experimental diabetes mellitus. *Mol Med*. 2014;20(1):302–312. doi: 10.2119/molmed.2013.00040.
22. Pantos C, Mourouzis I, Saranteas T, et al. Thyroid hormone improves postischaemic recovery of function while limiting apoptosis: a new therapeutic approach to support hemodynamics in the setting of ischaemia-reperfusion? *Basic Res Cardiol*. 2009;104(1):69–77. doi: 10.1007/s00395-008-0758-4.
23. Pantos C, Mourouzis I, Markakis K, et al. Thyroid hormone attenuates cardiac remodeling and improves hemodynamics early after acute myocardial infarction in rats. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32(2):333–339. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.05.004.
24. Wang B, Liu S, Li L, et al. Non-thyroidal illness syndrome in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;226:1–10. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.039.
25. Pingitore A, Matorci F, Paggi P, et al. Usefulness of triiodothyronine replacement therapy in patients with ST elevation myocardial infarction and borderline/reduced triiodothyronine levels (from the THIRST study). *Am J Cardiol*. 2019;123(6):905–912. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.12.020.
26. Jabbar A, Ingoo L, Pearce S, et al. Thyroxine in acute myocardial infarction (ThyrAMI) – levothyroxine in subclinical hypothyroidism post-acute myocardial infarction: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2015;16:115. doi: 10.1186/s13063-015-0621-5.
27. Chen S, Shauer A, Zwas DR, et al. The effect of thyroid function on clinical outcome in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(2):217–226. doi: 10.1002/ehf.42.
28. Mitchell JE, Hellkamp AS, Mark DB, et al. Thyroid function in heart failure and impact on mortality. *JACC Heart Fail*. 2013;1(1):48–55. doi: 10.1016/j.jchf.2012.10.004.
29. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, et al. Low-T3 syndrome. A strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation*. 2003;107(5):708–713. doi: 10.1161/01.cir.0000048124.64204.3f.
30. Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, et al. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3202–3211. doi: 10.1210/jc.2002-022013.
31. Chopra IJ, Wu SY, Teco GN, Santini F. A radioimmunoassay for measurement of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate: studies in thyroidal and nonthyroidal diseases, pregnancy, and neonatal life. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(1):189–194. doi: 10.1210/jcem.75.1.1619009.
32. Duntas LH, Nguyen TT, Keck FS, et al. Changes in metabolism of TRH in euthyroid sick syndrome. *Eur J Endocrinol*. 1999;141(4):337–341. doi: 10.1530/eje.0.1410337.
33. Bartalena L, Bogazzi F, Brogioni S, et al. Role of cytokines in the pathogenesis of the euthyroid sick syndrome. *Eur J Endocrinol*. 1998;138(6):603–614. doi: 10.1530/eje.0.1380603.
34. Kimura T, Kanda T, Kotajima N, et al. Involvement of circulating IL-6 and its receptor in the development of euthyroid sick syndrome in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Endocrinol*. 2000;143(2):179–184. doi: 10.1530/eje.0.1430179.
35. Kinugawa K, Yonekura K, Ribeiro RC, et al. Regulation of thyroid hormone receptor isoforms in physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Circ Res*. 2001;89(7):591–598. doi: 10.1161/hh1901.096706.
36. Liu Y, Redetzke RA, Said S, et al. Serum thyroid hormone levels may not accurately reflect thyroid tissue levels and cardiac function in mild hypothyroidism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(5):H2137–H2143. doi: 10.1152/ajpheart.01379.2007.
37. Moruzzi P, Doria E, Agostoni PG. Medium-term effectiveness of L-thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med*. 1996;101(5):461–467. doi: 10.1016/s0002-9343(96)00281-1.
38. Hamilton MA, Stevenson LW, Fonarow GC, et al. Safety and hemodynamic effects of intravenous triiodothyronine in advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1998;81(4):443–447. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00950-8.
39. Pingitore A, Galli E, Barison A, et al. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1351–1358. doi: 10.1210/jc.2007-2210.
40. Holmager P, Schmidt U, Mark P, et al. Long-term L-triiodothyronine (T3) treatment in stable systolic heart failure patients: a randomised double-blind, cross-over, placebo-controlled intervention study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(6):931–937. doi: 10.1111/cen.12648.
41. Amin A, Chitsazan M, Taghavi S, Ardehshiri M. Effects of triiodothyronine replacement therapy in patients with chronic stable heart failure and low-triiodothyronine syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *ESC Heart Fail*. 2015;2(1):5–11. doi: 10.1002/ehf2.12025.
42. Gerdes AM, Iervasi G. Thyroid replacement therapy and heart failure. *Circulation*. 2010;122(4):385–393. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.917922.
43. Roos A, Links TP, Wolffenbuttel BH. Subclinical thyroid disease and heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(2):119–121. doi: 10.1002/ehf.54.
44. Weltman NY, Pol CJ, Zhang Y, et al. Long-term physiological T3 supplementation in hypertensive heart disease in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(6):H1059–1065. doi: 10.1152/ajpheart.00431.2015.
45. Trivieri MG, Oudit GY, Sah R, et al. Cardiac-specific elevations in thyroid hormone enhance contractility and prevent pressure overload-induced cardiac dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(15):6043–6048. doi: 10.1073/pnas.0601072103.
46. Thomas TA, Kuzman JA, Anderson BE, et al. Thyroid hormones induce unique and potentially beneficial changes in cardiac myocyte shape in hypertensive rats near heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288(5):H2118–2122. doi: 10.1152/ajpheart.01000.2004.
47. Kinugasa Y, Yamamoto K. Subclinical hypothyroidism as a new therapeutic target for patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J*. 2014;78(6):1333–1334. doi: 10.1253/circ.jc-14-0436.
48. Zhang Y, Dedkov EI, Lee B 3rd, et al. Thyroid hormone replacement therapy attenuates atrial remodeling and reduces atrial fibrillation inducibility in a rat myocardial infarction-heart failure model. *J Card Fail*. 2014;20(12):1012–1019. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.10.003.
49. Khalife WI, Tang YD, Kuzman JA, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism reverses ischemia and prevents myocyte loss and progressive LV dysfunction in hamsters with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(6):H2409–2415. doi: 10.1152/ajpheart.00483.2005.
50. Ranasinghe AM, Quinn DW, Pagano D, et al. Glucose-insulin-potassium and tri-iodothyronine individually improve hemodynamic performance and are associated with reduced troponin I release after on-pump coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):I245–I250. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000786.
51. Zhang JQ, Yang QY, Xue FS, et al. Preoperative oral thyroid hormones to prevent euthyroid sick syndrome and attenuate myocardial ischemia-reperfusion injury after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine*. 2018;97(36):e12100. doi: 10.1097/MD.00000000000012100.
52. Portman MA, Slee A, Olson AK, et al. TRICC Investigators. Triiodothyronine supplementation in infants and children undergoing cardiopulmonary bypass (TRICC): a multicenter placebo-controlled randomized trial: age analysis. *Circulation*. 2010;122(11 Suppl):S224–S233. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.926394.
53. Wicomb W, Boyd ST, Cooper DK, et al. Ex vivo functional evaluation of pig hearts subjected to 24 hours preservation by hypothermic perfusion. *S Afr Med J*. 1981;60(6):245–248.
54. Novitzky D, Mi Z, Sun Q, et al. Thyroid hormone therapy in the management of 63,593 brain-dead organ donors: a retrospective analysis. *Transplantation*. 2014;98(10):1119–1127. doi: 10.1097/TP.0000000000000187.
55. Cooper LB, Milano CA, Williams M, et al. Thyroid hormone use during cardiac transplant organ procurement. *Clin Transpl*. 2016;30(12):1578–1583. doi: 10.1111/ctr.12860.
56. Zaroff JG, Rosengard BR, Armstrong WF, et al. Consensus conference report: maximizing use of organs recovered from the cadaver donor: cardiac recommendations, March 28–29, 2001, Crystal City, Va. *Circulation*. 2002;106(7):836–841. doi: 10.1161/01.cir.0000025587.40373.75.
57. Gerdes AM. Restoration of thyroid hormone balance: a game-changer in the treatment of heart failure? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308(1):H1–10. doi: 10.1152/ajpheart.00704.2014.
58. Nuovo J, Ellsworth A, Christensen DB, Reynolds R. Excessive thyroid hormone replacement therapy. *J Am Board Fam Pract*. 1995;8(6):435–439.
59. Biondi B, Fazio S, Carella C, et al. Cardiac effects of long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(2):334–338. doi: 10.1210/jcem.77.2.8345037.
60. Tribulova N, Knezi V, Shainberg A, et al. Thyroid hormones and cardiac arrhythmias. *Vasc Pharmacol*. 2010;52(3–4):102–112. doi: 10.1016/j.vph.2009.10.001.

Рукопись получена: 06.06.2020. Одобрена к публикации: 06.07.2020. Опубликовано online: 10.08.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Губаева Диляра Наилевна [Diliara N. Gubaeva, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3922-2869>; eLibrary SPIN: 3431-3323; e-mail: gubaevadn@gmail.com

Борисов Даниил Валерьевич [Daniil V. Borisov, MD]; e-mail: dborisov.md@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1850-5256>; eLibrary SPIN: 6870-4989.

Праскурничий Евгений Аркадьевич, д.м.н., профессор [Evgeniy A. Praskurnichiy, MD, PhD, Professor]; e-mail: praskurnichey@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-5966>; eLibrary SPIN: 5628-1986.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Борисов Д.В., Губаева Д.Н., Праскурничий Е.А. Использование гормонов щитовидной железы в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: обзор литературы // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №3. — С. 6–14. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12471>

TO CITE THIS ARTICLE:

Borisov DV, Gubaeva DN, Praskurnichiy EA. The use of thyroid hormones in treatment of cardiovascular diseases: a literature review. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(3):6–14. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12471>

ИЗМЕНЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ГИГАНТСКОЙ ПРОЛАКТИНОМЫ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ КАБЕРГОЛИНОМ

© Л.И. Астафьева^{1*}, Л.В. Шишкина¹, Б.А. Кадашев¹, П.Л. Калинин¹, Ю.Г. Сиднева¹, О.И. Шарипов¹, Г.А. Мельниченко²

¹Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

В настоящее время терапия каберголином является основным методом лечения пролактином. Использование препарата в большинстве случаев приводит к регрессу опухоли, нормализации уровня пролактина и восстановлению гонадотропной функции. Механизм его действия на опухолевые клетки *in vivo*, в динамике прослеженный в одной и той же опухоли человека, представляет значительный интерес.

Мы наблюдали пациента 30 лет, который был оперирован двукратно по поводу гигантской пролактиномы до и на фоне приема каберголина. При морфологическом исследовании после первой операции (до терапии каберголином) выявлена пролактин-позитивная опухоль гипофиза с индексом мечения Ki-67 – 8% и с выраженной экспрессией рецепторов дофамина 2 типа (D2R), CD31 и CD34. Через 4 месяца, в течение которых пациент получал каберголин в дозе начиная с 0,5 мг до 1,5 мг в неделю, проведена повторная операция трансфеноидальным доступом с субтотальным удалением остаточной ткани опухоли. При морфологическом исследовании второго биоптата опухоль сохраняла выраженную иммунопозитивность к пролактину и D2R, при этом отмечено снижение индекса мечения Ki-67 до 2%, а также снижение экспрессии CD31 и CD34. Последующая терапия каберголином привела к стойкой нормопролактинемии, восстановлению андрогенного (и репродуктивного) статуса и отсутствию рецидива опухоли в течение 10-летнего периода на фоне лечения каберголином. Таким образом, одним из механизмов действия каберголина, приводящим к регрессу опухоли, является снижение пролиферативного индекса и ангиогенеза опухоли.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гигантская пролактинома; каберголин; пролиферативный потенциал; Ki-67; агрессивная аденома гипофиза; пролактинома у мужчин; классификация ВОЗ опухолей гипофиза.

CHANGES IN THE MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF GIANT PROLACTINOMA DURING TREATMENT WITH CABERGOLINE

© Lyudmila I. Astaf'eva^{1*}, Lyudmila V. Shishkina¹, Pavel L. Kalinin¹, Boris A. Kadashev¹, Julia G. Sidneva¹, Oleg I. Sharipov¹, Galina A. Melnichenko²

¹ N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

² Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Currently, cabergoline therapy is the main method of treatment with prolactin. The use of the drug in most cases leads to tumor regression, normalization of prolactin levels and restoration of gonadotropic function. The mechanism of its impact on tumor cells *in vivo*, which is dynamically traced in the same human tumor, is the case of considerable interest. We observed a 30-year-old patient who was operated on twice for a giant prolactinoma before and on treatment by cabergoline. The morphological study after the first surgery (before introducing of cabergoline therapy) revealed a prolactin-positive pituitary tumor with a Ki-67 labeling index of 8% and with strong expression of dopamine type 2 receptors (D2R), CD31 and CD34. After 4 months, during which the patient received cabergoline at a dose starting from 0.5 mg to 1.5 mg per week, a second transsphenoidal surgery was performed with subtotal removal of residual tumor tissue. During the morphological study of the second biopsy sample, the tumor retained a pronounced immunopositivity to prolactin and D2R, with a decrease in the labeling index Ki-67 to 2%, as well as a decrease in the expression of CD31 and CD34. Subsequent cabergoline therapy resulted in persistent normoprolactinemia, restoration of androgen (and reproductive) status, and no tumor recurrence over a 10-year period on cabergoline treatment. Thus, one of the mechanisms of effect of cabergoline that leads to tumor regression is a decrease in the proliferative index and angiogenesis of the tumor.

KEYWORDS: giant prolactinoma; cabergoline; proliferative potential; Ki-67; aggressive pituitary adenoma; prolactinoma in men; classification of pituitary tumors by WHO.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Пролактиномы составляют около 40% всех опухолей гипофиза. Среди них преобладают микроаденомы гипофиза, которые выявляются преимущественно у женщин. Макропролактиномы встречаются гораздо реже и менее изучены. Эта группа аденом неоднородна по своему составу и различается по размеру опухолей, темпам их роста, клинической симптоматике. Если небольшие опухоли эндоселлярной локализации могут сопровождаться лишь клинической картиной гиперпролактинемии и чаще выявляются у женщин, то пролактиномы гигантских размеров склонны к быстрому и инфильтративному росту, часто имеют многоузловой характер строения, проникают в желудочки мозга, кавернозные синусы, основную пазуху, носоглотку, вызывают неврологические и зрительные нарушения; описаны в основном у мужчин и для лечения представляют самую сложную группу из всех пролактином [1, 2, 3]. До момента появления агонистов дофамина хирургическое лечение было основным методом лечения. Успехи современной фармакологии позволили вплотную подойти к альтернативному решению этой проблемы. В настоящее время терапия каберголином является основным методом лечения пролактином, приводящим к уменьшению размеров опухоли, нормализации уровня пролактина (ПРЛ) у большинства пациентов [4, 5]. Впервые в литературе уменьшение опухоли гипофиза в ходе лечения агонистами дофамина описано в начале 1970-х гг. [6]. В последующих многочисленных исследованиях *in vitro* на лабораторных животных, а также в опухолях человека было показано, что препарат избирательно активирует рецепторы дофамина 2 типа, что сопровождается уменьшением размера опухоли, а также синтеза и секреции ПРЛ. Было показано, что регресс опухоли может быть обусловлен различными механизмами, в том числе уменьшением размера клеток [7, 8, 9], индукцией апоптоза и некрозом опухоли [10, 11], а также подавлением клеточной пролиферации [12]. Однако изучение эффектов каберголина *in vivo* непосредственно на клеточные структуры одной и той же опухоли гипофиза человека представляет значительный интерес.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Мужчина 30 лет обратился в НМИЦН им. ак. Н.Н. Бурденко в ноябре 2004 г. с жалобами на ухудшение зрения, головные боли. При проведении МРТ выявлена аденома гипофиза гигантских размеров.

Из анамнеза: в течение 3 лет отмечает повышение массы тела на 20 кг, повышение АД до 150/100 мм рт. ст., снижение полового влечения, нарушение эректильной функции; в течение месяца появление жалоб на ухудшение зрения.

Амбулаторное обследование, проведенное в НМИЦН им. ак. Н.Н. Бурденко, позволило диагностировать опухоль эндо-супра-латеро-инфраселлярной локализации гигантских размеров, максимальный размер которой составил 6,7 см (рис. 1 а, б); зрительные нарушения в виде битемпоральной гемианопсии и снижение остроты зрения правого глаза (VIS OD=0,4), VIS OS=1,0,

небольшой правосторонний экзофтальм в 1,5 мм (выстояние OD=18 мм, OS=16,5 мм). Уровень ПРЛ был более 5000 мЕд/л (30–360) (исследование с разведением сыворотки для определения ПРЛ не проводилось), тестостерона — 2,3 (8–35) нмоль/л, тиреотропного гормона — 1,3 (0,4–4,0) мЕд/л, св. Т4 — 12 (9–22) нмоль/л, кортизола — 398 (260–720) нмоль/л.

Учитывая гигантские размеры опухоли, выраженное снижение зрительных функций, а также приоритетный в то время принцип нейрохирургического лечения крупных опухолей вне зависимости от гормональной активности (до активного внедрения в практику каберголина), предпринято проведение операции двухэтапным методом (транскраниальным и трансназальными доступами с интервалом в 3 месяца между операциями).

В ноябре 2004 г. проведена операция транскраниальным доступом с удалением супраселлярной части опухоли. После операции отмечено ухудшение зрения правого глаза до амавроза, одновременно появился правосторонний птоз и ограничение объема движений правого глазного яблока (грубый парез III нерва справа). Уровень ПРЛ после операции оставался более 5000 мЕд/л (30–360).

При морфологическом исследовании удаленная опухоль была представлена разрастаниями преимущественно округлых клеток со светлой цитоплазмой, гиперхромными ядрами и единичными митозами. В ткани опухоли отмечалась повышенная васкуляризация, опухолевые клетки располагались между многочисленными расширенными просветом и утолщенными фиброзированными стенками (рис. 2а) При иммуногистохимическом исследовании были выявлены четко выраженная положительная экспрессия ПРЛ, а также отчетливая экспрессия рецепторов дофамина 2 типа (D2R), повышенная пролиферативная активность опухолевых клеток, индекса мечения (ИМ) Ki-67 до 8% (рис. 2с), высокая экспрессия CD34 (рис. 2е). Опухоль была иммунонегативна к ТТГ, соматотропному, лютеинизирующему, фолликулостимулирующему, адренокортикотропному гормонам.

После операции пациенту назначена терапия каберголином в дозе 0,5 мг с постепенным повышением дозы до 1,5 мг в неделю, на этом фоне было отмечено снижение уровня ПРЛ до 3800 мЕд/л (30–360).

При контрольном обследовании через 3 месяца регрессировал парез правого глазодвигательного нерва, однако сохранялась слепота на правый глаз. При МРТ-исследовании (рис. 1 с, d) определялся остаток опухоли эндо-инфраселлярной локализации.

В феврале 2005 г. проведено субтотальное удаление эндо-инфраселлярного остатка опухоли трансназальным транссфеноидальным доступом. При нейроофтальмологическом осмотре после операции зрительные нарушения оставались без динамики. Уровень ПРЛ в крови после операции снизился до 1304 мЕд/л (30–360).

При морфологическом исследовании обращало на себя внимание изменение структуры опухоли, выжавшееся в увеличении солидного компонента с периваскулярными структурами и уменьшении количества сосудов, которые были представлены преимущественно

сосудами синусоидного типа с узким просветом. Фигур митотического деления не выявлено (рис. 2b). При этом опухоль сохраняла такую же выраженность иммунопозитивности к ПРЛ и D2R, как и в первом биоптате. Пролиферативный потенциал опухоли был значительно ниже, ИМ Ki-67 около 2% (рис. 2d), а также отмечено уменьшение количества сосудов, оцененных с помощью экспрессии CD34 (рис. 2f).

После операции продолжена терапия каберголином в дозе 1,5 мг с последующим ее снижением до 0,25 мг в неделю, которая привела к стойкой нормопрولاктинемии, восстановлению андрогенного статуса и отсутствию рецидива опухоли в течение последующего 10-летнего периода наблюдения (рис. 1 e, f). Через 3 года после операции у жены пациента наступила беременность, закончившаяся рождением здорового ребенка.

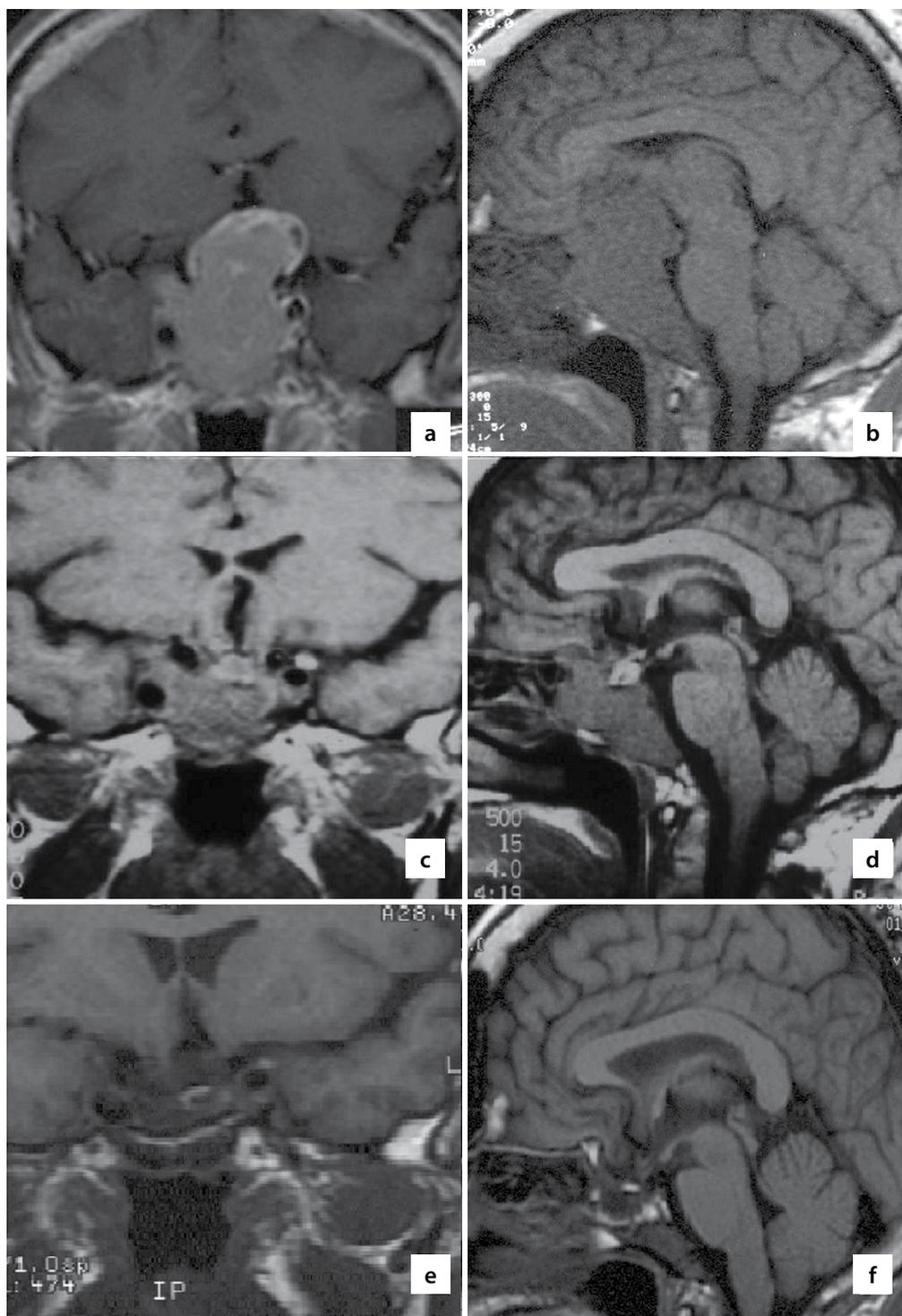


Рисунок 1. МРТ во фронтальной и сагиттальной проекциях.

a, b. Перед 1-м этапом хирургического лечения (удаление транскраниальным доступом). Визуализируется гигантская аденома гипофиза эндо-супра-латеро-инфраселлярной локализации.

c, d. Через 3 мес после удаления опухоли транскраниальным доступом и курса терапии каберголином перед 2-м этапом хирургического лечения (удаление трансфеноидальным доступом). Визуализируется остаток опухоли эндо-латеро-инфраселлярной локализации.

e, f. Через 10 лет после удаления опухоли на фоне терапии каберголином. Регресс опухоли и «пустое» турецкое седло.

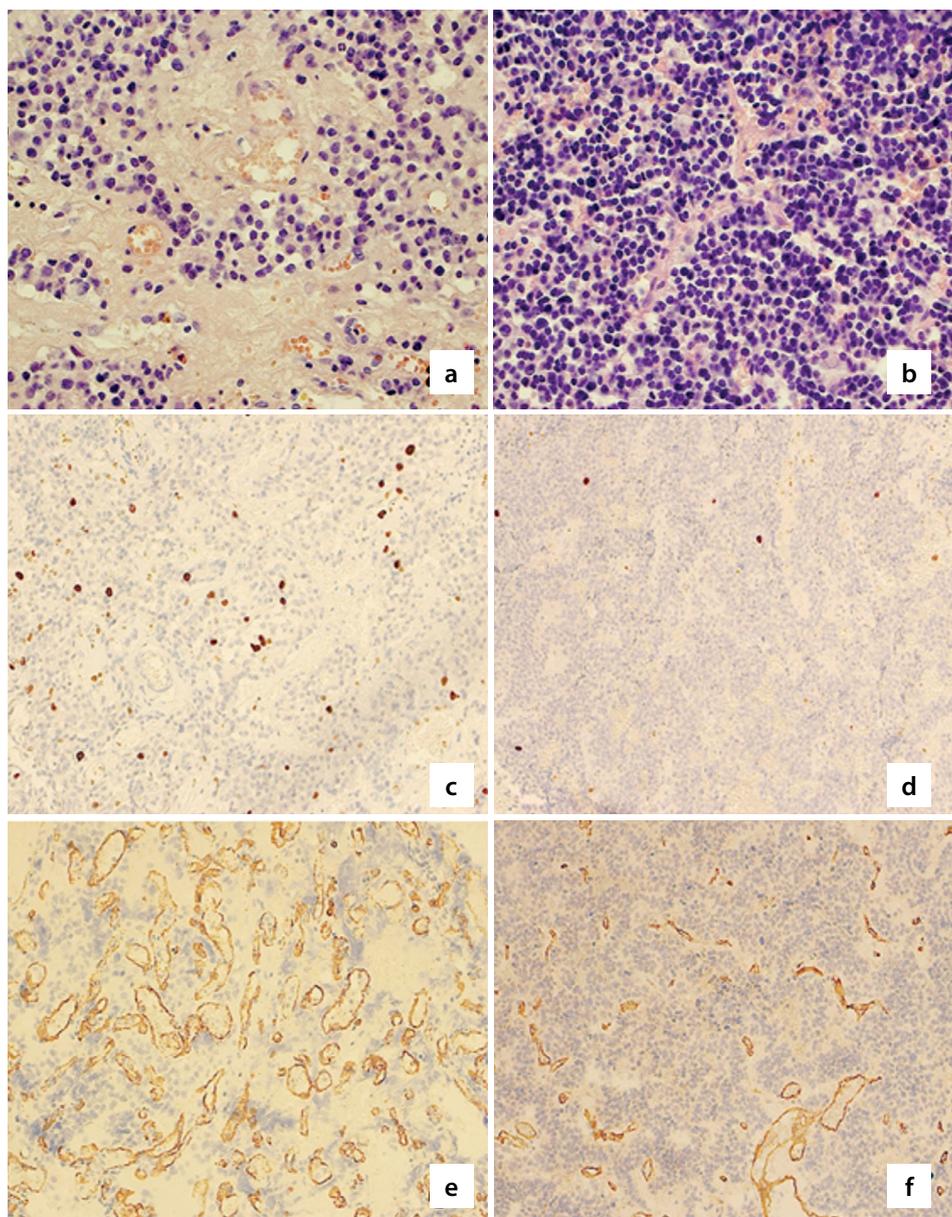


Рисунок 2. Морфологические и иммуногистохимические характеристики гигантской пролактиномы до и после терапии каберголином у пациента 30 лет.

- Аденома гипофиза (после первой операции, до терапии каберголином): опухолевые клетки располагаются между сосудами с утолщенными стенками. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$
- Аденома гипофиза солидного строения с тонкостенными сосудами синусоидного типа (после второй операции, на фоне терапии каберголином). Окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$.
- Иммуноэкспрессия Ki-67 в ядрах клеток опухоли (после первой операции, до терапии каберголином): индекс пролиферации Ki-67 8%, $\times 200$.
- Иммуноэкспрессия Ki-67 в ядрах клеток опухоли (после второй операции, на фоне терапии каберголином): пролиферация Ki-67 2%, $\times 200$.
- Иммуноэкспрессия CD34 в эндотелии сосудов опухоли демонстрирует богатую сосудистую сеть, $\times 200$ (после первой операции, до терапии каберголином).
- Иммуноэкспрессия CD34 в сосудистом эндотелии опухоли показывает более редкие мелкие сосуды с тонкими стенками по сравнению с первичной опухолью, $\times 100$ (после второй операции, на фоне терапии каберголином).

ОБСУЖДЕНИЕ

До появления каберголина хирургическое лечение было основным методом лечения гигантских аденом гипофиза вне зависимости от гормональной активности. При этом одной из методик удаления опухолей с выраженным супраселлярным ростом и массивной инвазией в структуры основания черепа были двухэтапные операции, когда раздельно применялись транскраниальный и трансфеноидальный доступы к разным отделам опухоли, внедряющейся как в полость, так и в структуры основания черепа [13, 14].

С момента активного внедрения (с начала 2000-х гг.) в практику высокоэффективного и безопасного препарата каберголина из группы агонистов дофамина с пролонгированным действием, основным методом лечения пролактином, в том числе гигантских размеров, стало медикаментозное лечение.

В многочисленных исследованиях *in vitro*, а также на лабораторных животных было показано, что препарат избирательно активирует D2R на поверхности клетки, что приводит к подавлению транскрипции и экспрессии гена ПРЛ, а также к уменьшению синтеза и секреции ПРЛ [15–20].

В различных исследованиях было показано, что регресс опухоли обусловлен подавлением клеточной пролиферации клеток [12]. Одним из наиболее достоверных и признанных в мире маркеров клеточной пролиферации является ИМ Ki-67. Избыточная экспрессия ИМ Ki-67 отражает агрессивные характеристики и является индикатором рецидивирования опухоли [21, 22].

Исследования, оценивающие показатели ИМ Ki-67 в аденомах человека, леченных агонистами дофамина, немногочисленны. В работах Ekramullah S.M., Stefanianu L. проводились исследования двух групп пациентов с пролактиномой: оперированных без предшествующего лечения и с дооперационным лечением агонистами дофамина. Показано, что терапия агонистами дофамина приводила к достоверному снижению уровня Ki-67 [19, 23]. Однако в этих исследованиях пролиферативный потенциал оценивался в разных группах пациентов. Последующие исследования выполнялись преимущественно у пациентов с фармакорезистентными опухолями [24, 25]. Данных о влиянии каберголина на пролиферативный потенциал опухоли при хорошей чувствительности к терапии *in vivo* практически нет.

Действительно, в настоящее время первым и основным методом лечения пролактином является терапия каберголином. На фоне положительного ответа аденомы на лечение в виде уменьшения ее размеров и снижения уровня ПРЛ это лечение продолжают вплоть до полного регресса опухоли и нормализации уровня ПРЛ. Такие пациенты не нуждаются в хирургическом лечении, и, следовательно, получение гистологического материала не представляется возможным. Хирургическому лечению в основном подвергаются фармакорезистентные опухоли, а также аденомы, лечение которых сопровождается развитием осложнений, преимущественно назальной ликвореи [26, 27].

Показано отсутствие влияния хирургического вмешательства на опухоль — по данным литературы, Ki-67 сохранялся в прежних значениях после удаления рецидива аденомы гипофиза [28, 29].

Поэтому практически невозможно оценить влияние каберголина на пролиферативный индекс одной и той же чувствительной к терапии опухоли *in vivo*.

Мы описали пациента, который был оперирован на стыке первичного хирургического и медикаментозного подходов в лечении гигантских пролактином. Поэтому *in vivo* мы смогли оценить влияние каберголина на пролиферативный потенциал одной и той же опухоли. В биоптатах, взятых при первой и второй операциях, опухоль сохраняла выраженную иммунопозитивность к ПРЛ и D2R. Однако отмечено значимое снижение ИМ Ki-67 с 8% до 2% и снижение экспрессии CD31 и CD34, а также изменение структуры сосудов опухоли (табл. 1).

Ангиогенез — процесс образования новых кровеносных сосудов — является важным звеном в патогенезе развития различных опухолей, в том числе аденом гипофиза. Опухоли гипофиза менее васкуляризированы в сравнении с неопухолевыми гипофизарной тканью; предполагается, что отсутствие значительного ангиогенеза лежит в основе медленного роста опухолей гипофиза, а прогрессирование опухолевых клеток должно коррелировать с ангиогенезом. Параметром для оценки ангиогенеза является плотность сосудов в опухоли. Было показано, что плотность сосудов значительно выше в макро- в сравнении с микропролактиномами; в инвазивных пролактиномах в сравнении с неинвазивными; а также в ПРЛ-секретирующих карциномах гипофиза. В ранее проведенных исследованиях было показано, что опухоли, леченные агонистами дофамина, имеют более низкую плотность сосудов в сравнении с первично-оперированными пролактиномами без предшествовавшего лечения каберголином [3, 19].

С целью оценки ангиогенеза аденомы до и на фоне лечения каберголином мы провели исследование с помощью антител к маркерам сосудистого эндотелия CD34 и CD31. Выявлено, что до лечения каберголином плотность сосудов в аденоме, оцененная по степени экспрессии CD34 и CD31, была значимо выше, чем в биопсии при второй операции. Кроме этого, изменилась сама структура сосудов опухоли.

Таблица 1. Морфологические и иммуногистохимические характеристики гигантской пролактиномы до и после терапии каберголином у пациента 30 лет.

| Морфологическое исследование опухоли | При 1-й операции (до лечения каберголином) | При 2-й операции (после лечения каберголином) |
|--|---|---|
| Световая микроскопия | Клеточные комплексы разделены многочисленными сосудами с расширенным просветом и утолщенными стенками | Опухоль солидного строения с тонкостенными сосудами синусоидного типа |
| Митозы | Наличие | Отсутствие |
| Васкуляризация опухоли | Высокая | Низкая |
| Иммуногистохимические характеристики опухоли | | |
| Экспрессия ПРЛ | ++ | ++ |
| Экспрессия D2R | ++ | ++ |
| Экспрессия ИМ Ki-7 | 8% | 2% |
| Экспрессия CD31 | ++ | + |
| Экспрессия CD34 | ++ | + |

+ — слабовыраженная экспрессия;

++ — выраженная экспрессия.

В 1982 г. Landolt A.M. и соавт. описали развитие периваскулярного фиброза у пациентов на фоне длительного лечения бромокриптином [30]. Этим феноменом некоторые авторы объясняли худшие результаты хирургического лечения пациентов с пролактиномой, получавших бромокриптин [31]. В нашем клиническом наблюдении после 3-месячного курса терапии каберголином мы не выявили подобных изменений в опухоли. Напротив, если до лечения сосуды имели расширенный просвет и утолщенные фибрированные стенки (рис. 2 а), то в биоптате, полученном при второй операции, они были преимущественно представлены сосудами синусоидного типа с тонкими стенками и узким просветом (рис. 2 б).

Согласно предыдущей версии классификации ВОЗ опухолей эндокринной системы, применяемой с 2004 по 2017 гг., выделяли «типичные» и «атипичные» аденомы гипофиза. К последним относили опухоли с клиническими признаками инфильтративного роста и морфологическими признаками атипии в виде повышенного митотического индекса, гиперэкспрессии p53 и повышения ИМ Ki-67 свыше 3% [32]. При использовании этих критериев показатели заболеваемости атипичными аденомами, по различным данным, варьируют от 2 до 15%, а прогностическая ценность этой классификации еще не установлена, несмотря на длительный срок ее существования [33, 34]. Тем не менее, согласно этой классификации, в нашем наблюдении первоначально опухоль можно было трактовать как «атипичную», тогда как на фоне лечения каберголином морфологическая картина стала соответствовать «типичной» аденоме гипофизе.

В современной морфологической классификации ВОЗ опухолей эндокринной системы, принятой в 2017 г., отсутствует понятие «атипичной» аденомы гипофиза, вместо него предложен термин «аденома с повышенной пролиферативной активностью». Кроме того, в новой классификации также выделены подтипы опухолей гипофиза, обладающих клинически агрессивным течением, в том числе «пролактиномы у мужчин» [35, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В описанном нами наблюдении терапия каберголином привела к значительному клиническому улучшению, подтвержденному морфологическими изменениями в опухолевой ткани: снижению пролиферативного потенциала клеток, что является одним из механизмов уменьшения размеров опухоли, а также снижению сосудистой плотности и структуры сосудов опухоли.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Статья подготовлена на личные средства авторского коллектива.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию в журнале «Проблемы эндокринологии» персональной медицинской информации в обезличенной форме.

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

Участие авторов. Все авторы принимали участие в наблюдении пациента, внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Corsello SM, Ubertini G, Altomare M, et al. Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(5):662–670. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01770.x.
- Shrivastava RK, Arginteanu MS, King WA, et al. Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. *J Neurosurg*. 2002;97(2):299–306. doi: 10.3171/jns.2002.97.2.0299.
- Ines M, Millán P, Cristina C, et al. Role of VEGF, FGF-2 and CD31 (2014). In: Hayat M.A., ed. Tumors of the central nervous system. Vol. 12. Molecular mechanisms, children's cancer, treatments, and radiosurgery. Springer, Dordrecht; 2014. P. 33–41. doi: 10.1007/978-94-007-7217-5_3.
- Shimon I. Giant prolactinomas: Multi-modal approach to achieve tumor control. *Endocrine*. 2017;56(2):227–228. doi: 10.1007/s12020-016-1225-x.
- Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Калинин П.Л., и др. Выбор тактики лечения гигантских пролактинсекретирующих аденом гипофиза // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. — 2009. — №2. — С. 23–28. [Astafieva LI, Kadashev BA, Kalinin PL, et al. Selection of management tactics in treatment of giant prolactin-secreting pituitary adenomas. *Burdenko's journal of neurosurgery*. 2009;(2):23–28. (In Russ).]
- Quadri SK, Meites J. Regression of spontaneous mammary tumors in rats by ergot drugs. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1971;138(3):999–1001. doi: 10.3181/00379727-138-36036.
- Barrow DL, Tindall GT, Kovacs K, et al. Clinical and pathological effects of bromocriptine on prolactin-secreting and other pituitary tumors. *J Neurosurg*. 1984;60(1):1–7. doi: 10.3171/jns.1984.60.1.0001
- Rengachary SS, Tomita T, Jefferies B, et al. Structural changes in human pituitary tumor after bromocriptine therapy. *Neurosurgery*. 1982;10(2):242–251.
- Tindall GT, Kovacs K, Horvath E, et al. Human prolactin-producing adenomas and bromocriptine: a histological, immuno-cytochemical, ultrastructural and morphometric study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;55(6):1178–1183. doi: 10.1210/jcem-55-6-1178.
- Kontogeorgos G, Sambaziotis D, Piaditis G, et al. Apoptosis in human pituitary adenomas: a morphological and in-situ end-labeling study. *Mod Pathol*. 1997;10(9):921–926.
- Gen M, Uozumi T, Ohta M, et al. Necrotic changes in prolactinomas after long term administration of bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;59(3):463–479. doi: 10.1210/jcem-59-3-463.
- Losa M, Franzin A, Mortini P, et al. Usefulness of markers of cell proliferation in the management of pituitary adenomas. *Clin Sci (Lond)*. 1998;95(2):129–135.
- Burian K, Pendl G, Salah S. The recurrence of pituitary adenoma after transfrontal, transphenoidal or 2-stage combined operation. *Wien Med Wochenschr*. 1970;120(47):833–836.
- Кадашев Б.А., Трунин Ю.К., Корниенко В.И., и др. Поэтапное применение транскраниального и трансфеноидального хирургических доступов в лечении аденом гипофиза // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. — 1996. — №4. — С. 6–10. [Kadashev BA, Trunin YuK, Kornienko VI, et al. Poetapnoye primeneniye transkraniyal'nogo i transsfenoidal'nogo khirurgicheskikh dostupov v lechenii adenom gipofiza. *Burdenko's journal of neurosurgery*. 1996;(4):6–10. (In Russ).]
- Eguchi K, Kawamoto K, Uozumi T, et al. Effect of cabergoline, a dopamine agonist, on estrogen-induced rat pituitary tumors: in vitro culture studies. *Endocr J*. 1995;42(3):413–420. doi: 10.1507/endocrj.42.413.
- Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev*. 2001;22(6):724–763. doi: 10.1210/edrv.22.6.0451.
- Radl DB, Zárate S, Jaita G, et al. Apoptosis of lactotrophs induced by D2 receptor activation is estrogen dependent. *Neuroendocrinology*. 2008;88(1):43–52. doi: 10.1159/000116117.

18. Colao A, Lombardi G, Annunziato L. Cabergoline. *Expert Opin Pharmacother*. 2000;1(3):555–574. doi: 10.1517/14656566.1.3.555.
19. Stefanescu L, Kovacs K, Scheithauer BW, et al. Effect of dopamine agonists on lactotroph adenomas of the human pituitary. *Endocr Pathol*. 2000;11(4):341–352. doi: 10.1385/ep:11:4:341.
20. Aoki MP, Aoki A, Maldonado CA. Sexual dimorphism of apoptosis in lactotrophs induced by bromocriptine. *Histochem Cell Biol*. 2001;116(3):215–222. doi: 10.1007/s004180100307.
21. Zornitzki T, Knobler H, Nass D, et al. Increased MIB-1/Ki-67 labeling index as a predictor of an aggressive course in a case of prolactinoma. *Horm Res*. 2004;61(3):111–116. doi: 10.1159/000075375.
22. Matsuyama J. Ki-67 expression for predicting progression of postoperative residual pituitary adenomas: correlations with clinical variables. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(8):563–569. doi: 10.2176/nmc.52.563.
23. Ekramullah SM, Saitoh Y, Ohnishi T, et al. Effects of bromocriptine on staining indices of Ki-67 and proliferating cell nuclear antigen, and nucleolar organizer region number in pituitary adenomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1995;35(4):221–226. doi: 10.2176/nmc.35.221.
24. Lu C, Ren Z, Huan C, et al. The role of Ki-67 in women with a resistant prolactinoma: a retrospective analysis in 199 hospitalized patients over a period of 5 years. *Pak J Pharm Sci*. 2014;27(4 Suppl):1075–1081.
25. Delgrange E, Sassolas G, Perrin G, et al. Clinical and histological correlations in prolactinomas, with special reference to bromocriptine resistance. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005;147(7):751–757. doi: 10.1007/s00701-005-0498-2.
26. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273–288. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
27. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Кутин М.А., Калинин П.Л. Осложнения лечения макропролактином агонистами дофамина // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. — 2011. — Т.75. — №2. — С. 41–50. [Astafeva LI, Kadashev BA, Kutin MA, Kalinin PL. Complications of treatment of prolactinoma by dopamine agonists. *Burdenko's journal of neurosurgery*. 2011;75(2):41–50. (In Russ).]
28. Prevedello DM, Jagannathan J, Jane JA, et al. Relevance of high Ki-67 in pituitary adenomas. Case report and review of the literature. *Neurosurg Focus*. 2005;19(5):E11. doi: 10.3171/foc.2005.19.5.12.
29. Salehi F, Agur A, Scheithauer BW, et al. Ki-67 in pituitary neoplasms: a review. Part I. *Neurosurgery*. 2009;65(3):429–437. doi: 10.1227/01.NEU.0000349930.66434.82.
30. Landolt AM, Keller PJ, Froesch ER, et al. Bromocriptine: Does it jeopardise the result of later surgery for prolactinomas? *Lancet*. 1982;2(8299):657–658. doi: 10.1016/s0140-6736(82)92756-8.
31. Faglia G, Moriondo P, Travaglini P, et al. Influence of previous bromocriptine therapy on surgery for microprolactinoma. *Lancet*. 1983;1(8316):133–134. doi: 10.1016/s0140-6736(83)91782-8.
32. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. 3rd ed. World Health Organization classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2004.
33. Zada G, Woodmansee WW, Ramkissoon S, et al. Atypical pituitary adenomas: incidence, clinical characteristics, and implications. *J Neurosurg*. 2011;114(2):336–344. doi: 10.3171/2010.8.JNS.10290.
34. Chiloiro S, Doglietto F, Trapasso B, et al. Typical and atypical pituitary adenomas: a single-center analysis of outcome and prognosis. *Neuroendocrinology* 2015;101(2):143–150. doi: 10.1159/000375448.
35. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2017;28(3):228–243. doi: 10.1007/s12022-017-9498-z.
36. Lopes MB. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol*. 2017;134(4):521–535. doi: 10.1007/s00401-017-1769-8.

Рукопись получена: 24.03.2020. Одобрена к публикации: 07.07.2020. Опубликовано online: 10.08.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Астафьева Людмила Игоревна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник [Ludmila I. Astafyeva, MD, PhD]; адрес: ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16, Москва, Российская Федерация, 125047 [address: 16, 4th Tverskaya-Yamskaya street, Moscow 125047, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4480-1902>; eLibrary SPIN: 4209-4723; e-mail: Last@nsi.ru

Шишкина Людмила Валентиновна, к.м.н., ведущий научный сотрудник [Lyudmila V. Shishkina, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7045-7223>; SPIN-код: 6341-2050; e-mail: Lshishkina@nsi.ru

Кадашев Борис Александрович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник [Boris A. Kadashev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8344-3381>; eLibrary SPIN: 4157-6654; e-mail: kadashev@nsi.ru

Калинин Павел Львович, д.м.н., ведущий научный сотрудник [Pavel L. Kalinin, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9333-9473>; eLibrary SPIN: 1775-7421; e-mail: PKalinin@nsi.ru

Сиднева Юлия Геннадьевна, к.м.н., старший научный сотрудник [Julia G. Sidneva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2733-5874>; eLibrary SPIN: 5128-9059; e-mail: ysidneva@nsi.ru

Шарипов Олег Ильдарович, к.м.н., врач-нейрохирург [Oleg I. Sharipov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3777-5662>; eLibrary SPIN: 3279-0844; e-mail: osharipov@nsi.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, профессор, д.м.н. [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor]. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Астафьева Л.И., Шишкина Л.В., Кадашев Б.А., Калинин П.Л., Сиднева Ю.Г., Шарипов О.И., Мельниченко Г.А. Изменение морфологической структуры гигантской пролактиномы на фоне лечения каберголином // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №3. — С. 15–21. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12368>

TO CITE THIS ARTICLE:

Astaf'eva LI, Shishkina LV, Kalinin PL, Kadashev BA, Sidneva JG, Sharipov OI, Melnichenko GA. Changes in the morphological structure of giant prolactinoma during treatment with cabergoline. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(3):15–21. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12368>

БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА У ПАЦИЕНТКИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩЕЙ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ

© Т.Б. Моргунова*, А.А. Зорина, Е.С. Малолеткина, Ю.П. Сыч, А.В. Васильева, В.В. Фадеев

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Статья посвящена клиническому случаю развития болезни Грейвса у пациентки с ВИЧ-инфекцией, получающей антиретровирусную терапию. За последние десятилетия число ВИЧ-инфицированных пациентов во всем мире существенно возросло. Применяемая на сегодняшний день высокоактивная антиретровирусная терапия позволяет существенно улучшить прогноз для этих пациентов. Однако ее применение сопряжено с рядом осложнений, в частности, развитием синдрома восстановления иммунитета, на фоне чего возможно развитие таких аутоиммунных заболеваний, как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена–Барре. Поэтому хотелось бы обратить внимание врачей на возможность развития такого осложнения у больных, получающих антиретровирусную терапию. Своевременная диагностика и лечение нарушений функции щитовидной железы позволят избежать осложнений, сопряженных с избытком или дефицитом тиреоидных гормонов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинический случай, болезнь Грейвса, ВИЧ-инфекция, высокоактивная антиретровирусная терапия, синдром восстановления иммунитета.

GRAVES' DISEASE IN HIV PATIENT RECEIVING ANTIRETROVIRAL THERAPY

© Tatyana B. Morgunova*, Anastasia A. Zorina, Ekaterina S. Maloletkina, Yulia P. Sytch, Ariadna V. Vasileva, Valentin V. Fadeyev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The article focuses on the clinical case of Graves' disease in a patient with HIV infection who is receiving antiretroviral therapy. The number of HIV-infected patients has increased significantly in recent decades all over the world. The currently used highly active antiretroviral therapy can significantly improve the prognosis for these patients. However, its use is associated with a number of complications, in particular the development of immune reconstitution syndrome, under which the development of such autoimmune diseases as Graves' disease, polymyositis and Guillain-Barre syndrome may occur. Therefore, we would like to draw the attention of doctors to the possibility of such a complication in patients receiving antiretroviral therapy. Timely diagnosis and treatment of thyroid disorders will help to avoid the complications associated with an excess or deficit of thyroid hormones.

KEYWORDS: case report, Graves' disease, HIV infection, highly active antiretroviral therapy, immune reconstitution syndrome.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние десятилетия для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией в клиническую практику стали активно внедрять различные комбинации антиретровирусных препаратов. Проводимая на сегодняшний день высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) позволила, с одной стороны, в определенной мере контролировать течение ВИЧ-инфекций, что привело к уменьшению показателей заболеваемости и смертности у ВИЧ-инфицированных пациентов. С другой стороны, был отмечен ряд нежелательных явлений, ассоциированных с данной терапией. Одним из них является синдром восстановления иммунитета. В литературе можно встретить и другие названия данного синдрома: синдром иммунной перестройки, синдром реконструкции иммунной системы, воспалительный синдром иммунной перестройки и другие. К наиболее частым неинфекционным проявлениям данного синдрома относятся болезнь Грейвса, саркоидоз, системная красная волчанка, полимиозит и другие заболевания. В данной статье мы хотим представить клиническое наблюдение пациентки с ВИЧ-инфекцией

и болезнью Грейвса, развившейся на фоне проводимой антиретровирусной терапии.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка А., 38 лет, в апреле 2019 г. обратилась в Клинику эндокринологии Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) с жалобами на слабость, головокружение, потливость, эмоциональную лабильность, слезотечение.

Из анамнеза. В 2004 г. у пациентки выявлена ВИЧ-инфекция. С 2016 г. получает антиретровирусную терапию по схеме: лопинавир/ритонавир 200 мг + 50 мг 3 таблетки в сутки, ламивудин 150 мг 1 таблетка в сутки. Иммунный статус от 02.2019: CD4 683 (35%), CD8 706 (36%), CD4/CD8 0,97, ПЦР РНК ВИЧ от 02.2019 – не обнаружена.

Впервые жалобы на головокружение, дрожь в теле, раздражительность, потливость, «перебои» в работе сердца появились в июне 2018 г. Также с этого времени пациентка отметила появление экзофтальма, стали беспокоить жалобы на чувство давления за глазами,

Таблица 1. Динамика уровня гормонов и антител к рецептору ТТГ

| Дата исследования | ТТГ (0,4–4,0 мЕд/л) | свободный Т4 | свободный Т3 | АТ-рТТГ (0–1 МЕ/л) |
|-------------------|------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------|
| 07.06.2018 | <0,01 | >7,7 (0,61–1,12 нг/дл) | – | – |
| 02.08.2018 | 68,86 | 0,04 (0,61–1,12 нг/дл) | – | – |
| 21.11.2018 | 1,5 | <0,3 (0,89–1,76 нг/дл) | 2,25 (1,8–4,2 пг/мл) | – |
| 15.04.2019 | 0,27 | 0,16 (0,89–1,76 нг/дл) | 1,81 (1,8–4,2 пг/мл) | 39,34 |
| 29.04.2019 | 15,1 | <3,9 (11,5–23,2 пмоль/л) | 4,4 (3,5–6,5 пмоль/л) | |

двоение при взгляде вверх, слезотечение, покраснение век. При обследовании выявлен манифестный тиреотоксикоз (табл. 1), по данным ультразвукового исследования объем щитовидной железы (ЩЖ) составил 48,1 см³. На основании жалоб и результатов обследования пациентке был поставлен диагноз «болезнь Грейвса: диффузный токсический зоб II ст., эндокринная офтальмопатия». Назначена терапия тиреостатиками: тиамазол в дозе 30 мг в сутки с последующим снижением дозы препарата до 15 мг в сутки. На фоне проводимой тиреостатической терапии отмечено субъективное улучшение самочувствия: не беспокоили жалобы на дрожь в теле и учащенное сердцебиение, уменьшилось чувство давления за глазами, слезотечение, гиперемия век. С пациенткой обсуждался вопрос радикального лечения (радиойодтерапия), однако от данного варианта лечения был получен категорический отказ. В период с июня 2018 г. по апрель 2019 г. наблюдалась врачами разных медицинских учреждений. В ноябре 2018 г. года пациентка переведена на схему «блокируй-замещай»: тиамазол 20 мг в сутки с последующим уменьшением дозы до 10 мг в сутки, левотироксин 25 мкг. Динамика уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и тиреоидных гормонов представлена в таблице 1. При контрольном ультразвуковом исследовании ЩЖ в ноябре 2018 г. объем железы составил 72,3 см³; клинических симптомов компрессионного синдрома отмечено не было.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Данные физикального осмотра. Вес — 48 кг, рост — 161 см, ИМТ = 18,52 кг/м². Кожные покровы физиологической окраски, умеренной влажности, чистые. Подкожножировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания (ЧД) — 17 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумов нет. АД 100/75 мм рт. ст. Пульс — 82 в минуту, ритмичный. Живот округлой формы, мягкий, при пальпации безболезненный во всех отделах. Печень по передней подмышечной линии по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. ЩЖ равномерно увеличена (II ст.), безболезненна при пальпации, мягко-эластической консистенции, узловые образования не пальпируются. Обращает на себя внимание экзофтальм OU.

Активность орбитопатии по шкале CAS — 1 балл OU. Симптом Грефе — положительный; симптомы Дальримпля, Кохера, Штельвага, Розенбаха — отрицательные.

Показатели общего и биохимического анализов крови — в пределах референсного диапазона. Результаты исследования ТТГ и тиреоидных гормонов представлены в таблице 1.

УЗИ ЩЖ (06.05.19): ЩЖ расположена типично. Размеры: перешеек — 5,0 мм, правая доля — длина 87 мм, толщина 37 мм, ширина 43 мм, левая доля — длина 90 мм, толщина 34 мм, ширина 39 мм. Объем ЩЖ: 123 см³. Контуры ровные, капсула не утолщена, уплотнена; эхогенность диффузно умеренно пониженная. Эхоструктура ткани однородная. В режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) сосудистый рисунок значительно диффузно усилен. Линейная скорость кровотока по задней щитовидной артерии 150 см/с. Региональные лимфоузлы: патологического увеличения не выявлено.

ИСХОД И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Принимая во внимание клиническую картину заболевания (в том числе наличие у пациентки эндокринной орбитопатии), результаты лабораторных исследований (повышенный уровень антител к рецептору ТТГ), диффузное увеличение ЩЖ, повышение васкуляризации железы по данным ультразвукового исследования, болезнь Грейвса сомнений не вызывает. На фоне проводимой тиреостатической терапии у пациентки развился ятрогенный гипотиреоз. Проведена коррекция терапии. Пациентка проинформирована обо всех возможных вариантах лечения болезни Грейвса (медикаментозное, радикальное). Принимая во внимание высокий уровень антител к рецептору ТТГ, большой объем ЩЖ, а также желание самой пациентки вариантом выбора является хирургическое лечение (тиреоидэктомия). В дальнейшем пациентке была выполнена тиреоидэктомия, назначена заместительная терапия левотироксином в дозе 100 мкг. Послеоперационный период протекал без особенностей, состояние пациентки оставалось стабильно удовлетворительным. По результатам гистологического исследования: морфологическая картина диффузного токсического зоба. В анализе крови от июня 2019 г. (через 2 месяца после оперативного лечения) уровень ТТГ 1,5 мкМЕ/мл (0,4–4,0).

ОБСУЖДЕНИЕ

ВИЧ-инфекция — прогрессирующее антропонозное заболевание с преимущественно контактным механизмом заражения, характеризующееся специфическим поражением иммунной системы с развитием иммунодефицита, который проявляется развитием оппортунистических инфекций, злокачественных новообразований, возникновением аутоиммунных реакций. Внедрение в клиническую практику ВААРТ способствовало переходу ВИЧ-инфекции из категории смертельных болезней в хроническое заболевание с большой ожидаемой продолжительностью жизни.

Применение активной антиретровирусной терапии обеспечивает клинически значимое повышение количества клеток CD4⁺ Т-клеток, что сопровождается уменьшением риска прогрессирования заболевания, а также снижением риска оппортунистических инфекций. Вместе с тем длительная ВААРТ приводит к развитию ряда аутоиммунных заболеваний, обусловленных синдромом восстановления иммунитета [1]. Патогенез развития данного синдрома связан с качественным и количественным изменением CD4⁺ лимфоцитов. В ранний период применения ВААРТ происходит увеличение количества данных клеток за счет перераспределения их в организме пациента. Они поступают в кровоток из периферических лимфоузлов, где в основном сосредоточены активированные лимфоциты. Это создает предпосылки для запуска вторичного иммунного ответа на уже имеющиеся у больного неинфекционные и инфекционные антигены. Значительное увеличение абсолютного количества CD4⁺ Т-лимфоцитов приводит к усилению антигенспецифического иммунного ответа и продукции медиаторов воспаления, что может привести к образованию аутоантител и инфильтрации тканей активированными лимфоцитами. Аутоиммунные тиреопатии у пациентов с ВИЧ, получающих ВААРТ, встречаются в 1,5–2 раза чаще, чем в общей популяции: примерно у 3,0% у женщин и 0,2% мужчин [2]. Наиболее часто развивается болезнь Грейвса (88% случаев), гораздо реже тиреоидит Хашимото (6%) и гипотиреоз без повышения антител к ткани ЩЖ (6%). Аутоиммунное поражение ЩЖ может развиваться спустя несколько месяцев, иногда несколько лет после начала антиретровирусной терапии [3, 4]. Так, по данным Rasul S. и соавт., у 4 пациентов болезнь Грейвса манифестировала через 19–53 месяца от начала антиретровирусной терапии [4]. В работе Hsu E. и соавт. показано, что у пяти пациентов болезнь Грейвса манифестировала через 23–96 месяцев [5]. Учитывая высокую распространенность нарушений функции ЩЖ, сопутствующих иммуновосстановительной терапии, Европейская тиреоидная ассоциация (ЕТА) предлагает следующий подход к ведению таких пациентов [6].

Перед началом терапии всем пациентам рекомендуется определять уровень ТТГ, при выявлении отклонений — уровни свободных тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). Рутинное определение антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), антител к рецептору ТТГ (АТрТТГ), а также визуализация ЩЖ не рекомендуются. Наличие у пациента нарушения функции ЩЖ в анамнезе либо на момент планируемой ВААРТ не является противопоказанием к проведению ВААРТ, однако требует предварительного лечения и последующего наблюде-

ния у эндокринолога. Внимательно необходимо относиться к пациентам с ремиссией болезни Грейвса после консервативного лечения, в случае радикального лечения ожидаемый риск рецидива низкий. Противопоказаниями к ВААРТ являются активная стадия эндокринной офтальмопатии и наличие заболевания сердца, при котором тиреотоксикоз может представлять угрозу для здоровья. ЕТА рекомендует лечение этих состояний до проведения ВААРТ [6].

После проведения ВААРТ, в отличие от других вариантов иммуновосстановительной терапии, не рекомендуется рутинное динамическое определение ТТГ. Оценка уровня ТТГ показана только при развитии клинических проявлений патологии ЩЖ: потливость, неожиданные колебания веса, нервозность, учащенное сердцебиение и нарастающая утомляемость; следует предупредить пациента о необходимости обратиться за медицинской помощью при появлении этих симптомов. Данная рекомендация ЕТА согласуется с рекомендациями по ведению пациентов с ВИЧ Американского общества инфекционных заболеваний, может быть объяснена меньшей распространенностью патологии ЩЖ при применении ВААРТ в сравнении с другой иммуновосстановительной терапией. В поперечном исследовании Silva G.A. и соавт. у 117 пациентов с ВИЧ-инфекцией распространенность нарушений функции ЩЖ составила 34%, большинство имели субклинический или манифестный гипотиреоз, однако в 13% случаев выявлялся низкий свободный Т4 при нормальном или сниженном ТТГ, у 1% выявили изолированное повышение свободного Т4, что может свидетельствовать о патологии гипофиза либо синдроме эутиреоидной патологии [6, 7].

Рутинная визуализация ЩЖ данной группе пациентов также не показана. В отношении длительности наблюдения четких рекомендаций не сформулировано, описано развитие болезни Грейвса у пациентов с ВИЧ в течение 8–33 месяцев (в среднем 17 месяцев) после начала ВААРТ.

Особенностью клинического течения болезни Грейвса после ВААРТ является атипичный, волнообразный характер, лабораторные изменения могут не соответствовать клинической симптоматике. При обнаружении у пациента уровня ТТГ в пределах 0,10–0,39 мЕД/л необходимо повторное определение ТТГ в течение 1 месяца, при уровне ТТГ <0,1 мЕД/л рекомендуется оценка уровня ТТГ, свободных Т4 и Т3 через 2 недели. Также необходимо провести тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование согласно симптомам. В течение 2–4 недель после двукратного лабораторного подтверждения нарушения функции ЩЖ пациент должен быть направлен к эндокринологу. Дальнейшая диагностика включает определение АТрТТГ, при их повышении устанавливается диагноз болезни Грейвса.

Методом выбора при болезни Грейвса у пациентов с ВИЧ после ВААРТ является консервативное лечение по схеме «блокируй и замещай» в течение 12–18 месяцев, с последующей отменой и контролем рецидива согласно общепринятому подходу. За исключением случаев симптомного течения и пациентов из группы высокого риска осложнений тиреотоксикоза, лечение антитиреоидными препаратами следует начинать после трехмесячного периода наблюдения.

При непереносимости тиреостатиков, неконтролируемом волнообразном течении заболевания и по предпочтению пациента, а также в случае рецидива после консервативной терапии показано радикальное лечение в объеме тиреоидэктомии/радиоiodтерапии [6].

У нашей пациентки на фоне проводимой 3-компонентной ВААРТ получен адекватный иммунный ответ, и через 24 месяца от начала лечения появились клинические проявления тиреотоксикоза, у нее была диагностирована болезнь Грейвса. В большинстве случаев симптомы тиреотоксикоза появляются в течение первых 12 месяцев лечения. Как правило, у пациентов нет других аутоиммунных заболеваний, часто не отягощен семейный анамнез по аутоиммунной патологии [5]. На сегодняшний день не выделено четких факторов риска развития болезни Грейвса у пациентов с ВИЧ-инфекцией на ВААРТ. В литературе обсуждается вопрос о возможной ассоциации болезни Грейвса с полиморфизмом генов MHC [8, 9]. Очевидно, чаще болезнь Грейвса будет развиваться у пациентов, получающих также противовирусную терапию препаратами интерферона по поводу гепатита С.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией, широкое применение ВААРТ, в литературе появляется все больше сообщений о развитии нарушений функции ЩЖ у таких пациентов. Поэтому хотелось бы обратить внимание врачей на эту проблему у больных, получающих комбинированную антиретровирусную терапию.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Рукопись подготовлена на личные средства авторов.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

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

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Roszkiewicz J, Smolewska E. Kaleidoscope of autoimmune diseases in HIV infection. *Rheumatol Int*. 2016;36(11):1481–1491. doi: 10.1007/s00296-016-3555-7.
2. Chen F, Day SL, Metcalfe RA, et al. Characteristics of autoimmune thyroid disease occurring as a late complication of immune reconstitution in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(2):98–106. doi: 10.1097/01.md.0000159082.45703.90.
3. Jubault V, Penfornis A, Schillo F, et al. Sequential occurrence of thyroid autoantibodies and Graves' disease after immune restoration in severely immunocompromised human immunodeficiency virus-1-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):4254–4257. doi: 10.1210/jcem.85.11.6988.
4. Rasul S, Delapenha R, Farhat F, et al. Graves' disease as a manifestation of immune reconstitution in HIV-Infected individuals after initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS Res Treat*. 2011;2011:743597. doi: 10.1155/2011/743597.
5. Hsu E, Phadke VK, Nguyen ML. Short communication: hyperthyroidism in human immunodeficiency virus patients on combined antiretroviral therapy: case series and literature review. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016;32(6):564–566. doi: 10.1089/AID.2015.0374.
6. Muller I, Moran C, Lecumberri B, et al. 2019 European thyroid association guidelines on the management of thyroid dysfunction following immune reconstitution therapy. *Eur Thyroid J*. 2019;8(4):173–185. doi: 10.1159/000500881.
7. Silva GA, Andrade MC, Sugui Dde A, et al. Association between antiretrovirals and thyroid diseases: a cross-sectional study. *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59(2):116–122. doi: 10.1590/2359-3997000000023.
8. Weetman AP. Thyroid abnormalities. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(3):781–790. doi: 10.1016/j.jec.2014.05.006.
9. French MA, Lewin SR, Dykstra C, et al. Graves' disease during immune reconstitution after highly active antiretroviral therapy for HIV infection: evidence of thymic dysfunction. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20(2):157–162. doi: 10.1089/088922204773004879.

Рукопись получена: 06.04.2020. Одобрена к публикации: 16.07.2020. Опубликовано online: 03.08.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Моргунова Татьяна Борисовна**, к.м.н. [Tatyana B. Morgunova, MD, PhD], доцент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1500-1586>; eLibrary SPIN: 3705-8599; e-mail: tanmorgun@mail.ru

Зорина Анастасия Александровна [Anastasia A. Zorina], студентка, 5 курс, лечебный факультет ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2234-5283>; eLibrary SPIN: 5670-4957; e-mail: zorinavgustina@ya.ru

Малолеткина Екатерина Станиславовна [Ekaterina S. Maloletkina, MD], врач-эндокринолог эндокринологического терапевтического отделения №2, Университетская клиническая больница №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9881-5459>; eLibrary SPIN: 6794-2220; e-mail: Maloletkina@mail.ru

Сыч Юлия Петровна, к.м.н. [Yulia P. Sytch, MD, PhD], ассистент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7000-0095>; eLibrary SPIN: 3406-0978; e-mail: juliasytch@mail.ru

Васильева Ариадна Васильевна [Ariadna V. Vasileva, MD], ассистент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7044-3921>; eLibrary SPIN: 4270-8251; e-mail: avasileva.md@gmail.com

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Valentin V. Fadeyev, MD, PhD, Professor], заведующий кафедрой эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: walfad@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Моргунова Т.Б., Зорина А.А., Малолеткина Е.С., Сыч Ю.П., Васильева А.В., Фадеев В.В. Болезнь Грейвса у пациентки с ВИЧ-инфекцией, получающей антиретровирусную терапию // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т.66. — №3. — С. 22–26. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12375>

FOR CITATION

Morgunova TB, Zorina AA, Maloletkina ES, Sytch YP, Vasileva AV, Fadeyev VV. Graves' disease in HIV patient receiving antiretroviral therapy. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(3):22–26. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12375>

ТЕРАПИЯ РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ ТИРЕОТОКСИКОЗА У ПАЦИЕНТКИ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГЕМОГЛОБИНОПАТИЕЙ С НОСИТЕЛЬСТВОМ НЕСТАБИЛЬНОГО ГЕМОГЛОБИНА HASHARON

© Д.С. Дзейтова^{1*}, С.С. Шкляев^{1,2}, П.О. Румянцев¹, М.С. Шеремета¹, А.А. Трухин¹, Н.В. Цветаева³, Е.Е. Кожедуб¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр радиологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба, Обнинск, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

В данной работе описан клинический случай лечения пациентки с тиреотоксикозом при сопутствующей гематологической патологии в виде носительства нестабильного гемоглобина Hasharon. Пациентка с диагнозом «Диффузно-узловой токсический зоб. Тиреотоксикоз средней степени тяжести. Медикаментозный гипотиреоз» поступила в отделение радионуклидной терапии с целью проведения лечения радиоактивным йодом. Дебют заболевания – лето 2018 г. (тиреотропный гормон (ТТГ) – 0 мМЕ/мл). На диагностическом этапе перед проведением радиойодтерапии (РЙТ) выполнены УЗИ и сцинтиграфия щитовидной железы. Из анамнеза известно, что в 2000 г. у пациентки было подозрение на наличие аномального гемоглобина, с тех пор обследований не проводилось и анемии никогда не выявлялось. При подготовке к РЙТ был верифицирован диагноз наследственной гемоглобинопатии с наличием (17%) нестабильного гемоглобина Hasharon-Sinai-Sealy в гетерозиготной форме. 02.07.2019 проведена радионуклидная терапия ¹³¹I активностью 400 МБк. В посттерапевтическом периоде проводили ежемесячный контроль лабораторных и инструментальных показателей: состояние гипотиреоза достигнуто к концу 2 месяца после РЙТ, за период наблюдения не было отмечено эпизодов значительного повышения уровня билирубина; побочных эффектов от проведения РЙТ не зафиксировано. На примере вышеописанного наблюдения можно судить о безопасности проведения РЙТ тиреотоксикоза у пациентов со схожими гемоглобинопатиями, не исключая, однако, необходимости индивидуально-го подхода в каждом конкретном случае.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тиреотоксикоз, радиойодтерапия, гемоглобинопатия Hasharon, клинический случай, сцинтиграфия.

RADIOIODINE THERAPY OUTCOME IN TOXIC MULTINODULAR GOITER PATIENT WITH CONCOMITANT HEREDITARY HASHARON HEMOGLOBINOPATHY

© Dali S. Dzeytova^{1*}, Stanislav S. Shklyayev^{1,2}, Pavel O. Romyantsev¹, Marina S. Sheremeta¹, Alexey A. Trukhin¹, Nina V. Tsvetaeva³, Evgenii E. Kozhedub¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²National Medical Research Center for Radiology, MRRC n.a. A.F. Tsyb, Obninsk, Russia

³National Research Center for hematology, Moscow, Russia

This research describes a clinical case of treatment of a patient with thyrotoxicosis with concomitant hematological pathology – carriage of unstable hemoglobin Hasharon. A patient diagnosed with «Diffuse toxic nodular goiter. Thyrotoxicosis of medium severity. Drug-induced hypothyroidism» was admitted to the Department of radionuclide therapy for the purpose of treatment with radioactive iodine. Onset of disease - summer 2018 (thyroid-stimulating hormone (TSH) – 0 mIU/ml). The instrumental studies (ultrasound, scintillation scanning of the thyroid gland) were performed at the pre-radioiodine therapy (RIT) diagnostic stage. The history of the disease indicates, that in 2000 the patient was suspected of having abnormal hemoglobin, since then no examinations have been conducted and anemia has never been detected. The diagnosis of ancestral hemoglobinopathy with the presence (17%) of unstable Hasharon-Sinai-Sealy hemoglobin in a heterozygous form was verified during the preparation to RIT. The radionuclide therapy ¹³¹I with activity of 400 MBq was performed on 02.07.2019. The monthly monitoring of laboratory and instrumental indicants was carried out during the post-therapeutic period: the state of hypothyroidism was reached by the end of 2 months after RT, no episodes of significant increase in bilirubin levels were observed during the observation period; no side effects from RT were stated. It becomes possible based on the example of the above observation, to judge the safety of conducting RT for treatment of thyrotoxicosis in patients with similar hemoglobinopathy, without excluding, however, the need for an individual approach in each case.

KEYWORDS: thyrotoxicosis, radioiodine therapy, hemoglobinopathy Hasharon, unstable hemoglobin, scintigraphy.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гипертиреоз – это патологическое состояние, при котором щитовидной железой (ЩЖ) синтезируется и секретируется избыточное количество гормонов. Стойкое повышенное содержание свободного тироксина (свТ4) и/или свободного трийодтиронина (свТ3) и их токсическое воздействие на различные органы и ткани приводят к развитию синдрома тиреотоксикоза. При лабораторном исследовании данного состояния наблюдают низкую концентрацию ТТГ (<0,1 мЕ/л) и повышенное содержание в сыворотке свТ4 и свТ3, что расценивают как «манифестный» тиреотоксикоз; также стоит отметить возможность «субклинического» тиреотоксикоза, при котором снижение уровня ТТГ не сопровождается одновременным повышением концентрации тиреоидных гормонов в крови [1, 2].

Распространенность гипертиреоза у женщин составляет от 0,5 до 2%, что примерно в 10 раз чаще, чем у мужчин [3]. В регионах с нормальным йодным обеспечением наиболее частой причиной тиреотоксикоза является диффузный токсический зоб, тогда как в йододефицитных регионах в этиологической структуре токсического зоба болезнь Грейвса конкурирует с функциональной автономией ЩЖ [4].

Тяжесть заболевания определяется его обширной клинической картиной: повышенная возбудимость, эмоциональная лабильность, беспокойство, нарушение сна, нарушение концентрации внимания, слабость, потливость, сердцебиение, уменьшение массы тела; наиболее грозными являются сердечно-сосудистые осложнения, в особенности у лиц пожилого возраста [5, 6].

Консервативное лечение принято считать первой линией терапии тиреотоксикоза, препараты выбора относятся к группе тиреостатиков. Однако, учитывая возможные побочные эффекты длительной тиреостатической терапии, сложность контроля и риск рецидива заболевания после отмены тиреостатика, достигающий 70% и более, все большее количество специалистов отдают предпочтение радикальным методам лечения заболевания – хирургии и терапии радиоактивным йодом [2, 7].

Эффективность хирургического лечения не вызывает сомнений, но оперативное вмешательство сопряжено с риском повреждения возвратного гортанного нерва во время операции, развитием послеоперационного гипопаратиреоза. При этом исход операции во многом зависит от квалификации хирурга.

Другим радикальным методом лечения является РИТ. Механизм РИТ основан на избирательном накоплении до 65% всего введенного радиофармпрепарата (РФП), меченного радиоактивным ¹³¹йодом, обладающего оптимальными характеристиками: период полураспада 8 дней, гамма-спектр подходит для регистрации системами однофотонная эмиссионная компьютерная томография, дешевизна производства. Порядка 92–98% энергии бета-частиц поглощается в тиреоцитах ЩЖ, 2–8% распределяются в пределах 1–2 мм окружающей ткани, что, в свою очередь, ограничивает воздействие радиотрейсера на близлежащие органы. Происходит нарушение биосинтеза гормонов ЩЖ, некроз фолликулов и кровеносных сосудов.

Эмпирический опыт, накопленный в результате применения РИТ в разных возрастных группах в течение 80 лет, свидетельствует в пользу эффективности данного

вида лечения, в том числе при лечении гипертиреоза. В большинстве случаев достичь стойкого гипотиреоза удается в течение 6–12 месяцев после лечения радиоактивным йодом [8–10]. Преимуществами РИТ являются минимальные ограничения метода даже при наличии сопутствующих заболеваний и возможность неоднократного проведения. Также отдельно стоит отметить безопасность терапии радиоактивным йодом: согласно многочисленным данным литературы с описанием отдаленных последствий лечения, нет необходимости опасаться радиогенных эффектов РИТ [11, 12].

Наследственные аномалии молекулы гемоглобина (обусловленные заменой одной или нескольких аминокислот в цепи глобина либо отсутствием участка цепи или ее удлинением) входят в число наиболее распространенных клинически значимых генетически обусловленных состояний [13]. При этом, по данным ВОЗ, примерно 7% населения Земли являются носителями имеющих клиническую значимость аномальных вариантов гемоглобинов [14]. Всего известно около 1000 вариантов человеческого гемоглобина [15, 16], и ежегодно этот список только расширяется. В России в связи с миграцией населения также наблюдается тенденция к увеличению числа гемоглобинопатий, но в основном количественных (талассемии) и в меньшей степени качественных (аномальные гемоглобины), поскольку приезд групп населения из регионов, где распространена серповидноклеточная анемия, незначителен, а из стран бывшего СССР, эндемичных по талассемии, наоборот, значителен [17].

Существует несколько классификаций гемоглобинопатий. В Российской Федерации традиционно широко используется классификация, разработанная Л.И. Идельсоном. Согласно этой классификации, все гемоглобинопатии делятся:

1. на анемии, связанные с нарушением синтеза цепей глобина (в эту группу входят β -, $\beta\delta$ -, α - и Lepore-талассемии);
2. анемии, связанные с нарушением структуры цепей глобина (в эту группу входят анемии, обусловленные носительством гемоглобинов):
 - а) изменяющих структуру в условиях гипоксии (S);
 - б) стабильных аномальных гемоглобинов (C, D, E и других);
 - в) нестабильных аномальных гемоглобинов (Köln, Savannah, Southhampton-Casper, Takoma, Belfast, Москва, Hasharon-Sinai-Sealy, Волга и других – всего их известно более 50).

Большинство вариантов гемоглобинов никак себя не проявляют ни клинически, ни гематологически, в то время как некоторые из них, например Hb S, вызывают гемолитическую анемию или цианоз, как в случае с Hb Kansas. Другие являются нестабильными гемоглобинами, а наличие Hb M может приводить к метгемоглобинемии, и, наконец, присутствие Hb Ypsilonⁱ, Hb Malmö благодаря повышенному сродству к кислороду способствует развитию полицитемии [18]. Таким образом, клинические проявления при гемоглобинопатиях, обусловленных нестабильными гемоглобинами, аминокислотные замещения в которых вызывают неустойчивость их молекулы к нагреванию, воздействию окислителей и других повреждающих факторов, варьируют в широких пределах, включая бессимптомное носительство.

Что касается описанной в семьях евреев-ашкенази сначала в Израиле, а позже в США [19] гемоглинопапии с наличием нестабильного гемоглобина H₁Asharon, где гистидин заменен на аспарагиновую кислоту в позиции α47 [20], то при этом относительно нетяжелом виде аномальности гемоглобина анемия может отсутствовать или иметь «мягкое» течение с так называемым оккультным и компенсированным гемолизом. В процентном отношении у гетерозигот Hb H₁Asharon составляет 16–19%, что объясняется его небольшим синтезом, и в конечном итоге «защищает» гетерозиготных носителей данного аномального гемоглобина от клинически значимой гемолитической анемии [21]. Тем не менее при присоединении инфекции, повышении температуры тела, приеме оксидантов у аффективных лиц может возникнуть клинико-гематологическая картина гемолитической анемии.

О том, какими могут быть проявления при проведении РИТ у носителей нестабильного Hb H₁Asharon, до сих пор нет ни одной публикации ни в России, ни за рубежом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Х., 53 года (1966 г.), поступила в отделение радионуклидной терапии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» 01.07.2019 с диагнозом ««Диффузно-узловой токсический зоб (V – 8,6 мл). Тиреотоксикоз средней степени тяжести. Медикаментозный гипотиреоз» с целью проведения лечения радиоактивным йодом.

Жалобы при поступлении неспецифичны: общая слабость, быстрая утомляемость.

Из анамнеза известно, что тиреотоксикоз диагностирован в июле 2018 г., сразу инициирована медикаментозная терапия препаратом Тирозол в дозировке 20 мг. Со слов пациентки, на фоне однократной попытки отмены отмечался рецидив тиреотоксикоза. Пациенткой также предоставлена документация с результатами проведенных лабораторных и инструментальных исследований.

По данным сцинтиграфии ЩЖ с ^{99m}Tc-пертехнетатом от 06.03.2019 отмечается диффузно-неоднородное накопление РФП в правой доле, с зонами повышенного накопления РФП в нижней половине размерами до 7 мм в диаметре, повышение общего индекса захвата РФП (2,7%).

По данным ультразвукового исследования ЩЖ от 20.03.2019: правая доля 4,3x1,5x1,5 см, левая доля 13,9x1,4x1,4 см, перешеек 0,3 см, общий объем – 8,6 мл. В средней трети правой доли определяется образование средней эхогенности, неоднородной структуры, с четкими контурами, размерами 0,8x0,6x0,6 см. При цветовом доплеровском картировании васкуляризация незначительно усилена. Региональные лимфатические узлы не изменены. Заключение: признаки правостороннего узлового зоба (TIRADS 2) на фоне аутоиммунного поражения ткани ЩЖ.

Результаты лабораторной диагностики от 03.06.2019 на фоне проводимой тиреостатической терапии: ТТГ – 5,57 мМЕ/л (0,35–5,5), Т4св – 11,42 пмоль/л (10,5–23,2), Т3св. – 3,32 пмоль/л (3,5–6,5), АТ к ТГ – 20,0 МЕ/мл, АТ к ТПО – 12,6 МЕ/мл, АТ к рТТГ – 1,41 МЕ/л (0–1,75). Тирозол был отменен 22.06.2019 в связи с предстоящим лечением

радиоактивным йодом, повторные лабораторные исследования непосредственно перед РИТ не проводились.

Перед принятием решения о возможности проведения терапии радиоактивным йодом пациентка была направлена на консультацию к гематологу ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для определения возможных противопоказаний к лечению в связи с наличием у нее в анамнезе наследственной формы гемоглинопапии.

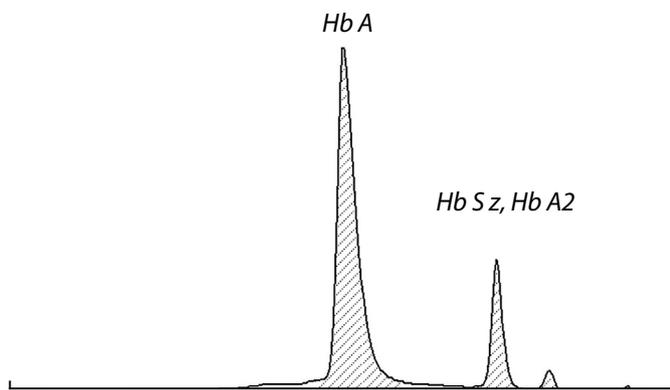
При осмотре гематологом 23.05.2019 жалоб активно не предъявляла. Со слов пациентки, около 20 лет назад у нее выявили наличие аномального гемоглобина G, но никакого дообследования с тех пор не проходила. Дочь и сын пациентки также ранее обследовались в связи с подозрением на наличие серповидноклеточной анемии, которая не подтвердилась. При уточнении семейного анамнеза было выяснено, что дедушка по отцу пациентки – еврей-ашкенази, в возрасте 4–5 лет тяжело переболел малярией.

В анамнезе у пациентки хронический холецистит, на момент осмотра вне обострения. Иногда отмечалось незначительное повышение уровня билирубина в сыворотке крови, при этом самые высокие значения отмечались в 2018 г., когда общий билирубин составлял 27,9 мкмоль/л, а прямой билирубин – 15,4 мкмоль/л. Анемии никогда не выявлялось. В представленной пациенткой гемограмме от 11 апреля 2019 г. эритроциты составляли $4,83 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 141 г/л, средний объем эритроцитов – 84 фл. В биохимическом анализе сыворотки крови общий билирубин 25,8 мкмоль/л, свободный билирубин 22,4 мкмоль/л. Уровни креатинина, мочевины, ЛДГ, ЩФ, АЛТ, АСТ, амилазы, глюкозы, общего белка в пределах нормальных значений. В общем анализе мочи без признаков отклонений от нормы.

Было назначено дообследование: развернутый анализ крови, развернутый биохимический анализ крови, электрофорез гемоглобина, тест на распределение эритроцитов по плотности (РЭПП), УЗИ печени, желчного пузыря, селезенки.

По данным дообследования: в гемограмме эритроциты $4,33 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 131 г/л, средний объем эритроцитов 85 фл, ретикулоциты 1,04%, при просмотре мазков телец Гейнца (Heinz) в эритроцитах не выявлено; в биохимическом анализе сыворотки крови общий билирубин – 24,2 мкмоль/л, связанный билирубин – 4,8 мкмоль/л, свободный билирубин – 19,4 мкмоль/л, железо – 10,2 мкмоль/л, АЛТ – 22 ед/л, АСТ – 27 ед/л, ГГТ – 18 ед/л, ЩФ – 195 ед/л, глюкоза – 5,0 ммоль/л, общий белок – 73 г/л, мочевина – 5,0 ммоль/л, креатинин – 67 мкмоль/л, мочевая кислота – 237 мкмоль/л, холестерин – 6,01 ммоль/л; по данным УЗИ органов брюшной полости и почек – без признаков патологии за исключением УЗИ-признаков застоя желчи в желчном пузыре, размеры и экоструктура селезенки и печени нормальные; по электрофорезу гемоглобина 27.05.2019 была выявлена патологическая фракция HbS, составляющая 17% (рис. 1), а по данным исследования РЭПП было выявлено снижение средней плотности эритроцитов, при этом тяжелая и легкая фракции были в пределах нормы (рис. 2).

По результатам дообследования пациентка была направлена на дополнительную консультацию



| Показатель | Значение | Норма | Ед. измерения | Метод |
|------------|----------|-----------|---------------|-------|
| Hb A | 80,5 | 96,8–97,8 | % | ЭФГ |
| Hb A2 | 2,5 | 2,2–3,2 | % | ЭФГ |
| Hb S zone | 17,0 | 0 | % | ЭФГ |

Рисунок 1. Результаты электрофореза гемоглобина. Выявлена фракция патологического гемоглобина S.

в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, где было рекомендовано проведение анализа на наличие точечных мутаций сначала в генах α - и β -глобина. Во втором случае никаких мутаций выявлено не было, а в первом случае ДНК-диагностика, проведенная при помощи определения первичной структуры всех функционально важных фрагментов генов альфа-цепей глобина, показала наличие в гене *HBA2* миссенс-мутации CD47 GAC>CAC (Asp47His) в гетерозиготном состоянии, приводящей к образованию аномального гемоглобина Hb Hasharon (другие названия – Sinai, Sealy, L-Ferrara).

Таким образом, был верифицирован диагноз наследственной гемоглобинопатии с наличием (17%) нестабильного гемоглобина Hasharon-Sinai-Sealy $\alpha_2^{47\text{асп}\rightarrow\text{гис}}\beta_2$ в гетерозиготной форме. Признаков гемолитической анемии выявлено не было. Пациентке было рекомендовано полностью исключить возможность употребления сульфаниламидных препаратов, аспирина, седурала, фенацетина, нитрофурантоина, производных витамина К и, хотя это звучит казуистически, противомалярийных средств. Абсолютных противопоказаний к проведению РИТ выявлено не было.

01.07.2019 проведено индивидуальное дозиметрическое планирование с расчетом оптимальной активнос-

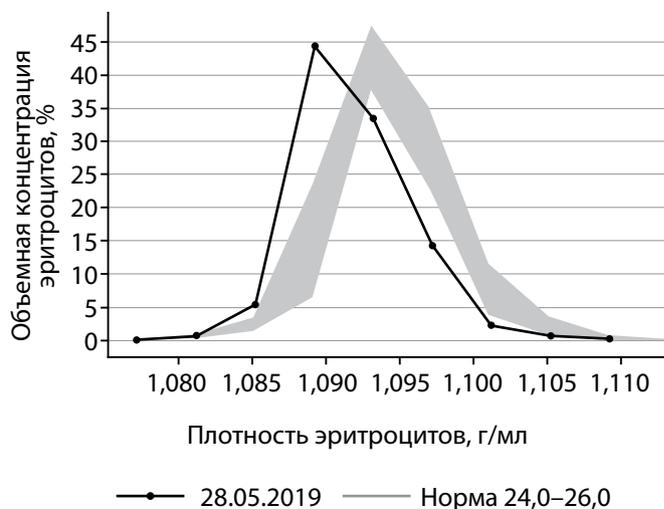


Рисунок 2. Исследование распределения эритроцитов по плотности.

Заключение: выявляется снижение средней плотности эритроцитов. Тяжелая и легкая фракции в пределах нормы.

сти, 02.07.2019 проведена радионуклидная терапия I^{131} активностью 400 МБк. Осложнений и реакций на введение РФП зафиксировано не было.

За время нахождения пациентки в стационаре отмечалось удовлетворительное самочувствие, жалоб активно не предъявляла. 04.07.2019 пациентка была выписана из отделения радионуклидной терапии, показатели внешнего излучения при дозиметрии соответствовали нормам радиационной безопасности (НРБ) 99/2009, мощность дозы излучения от тела на расстоянии 1 м – 19,9 мкЗв/ч (остаточный фон ионизирующего излучения, допустимый НРБ).

В посттерапевтическом периоде проводился ежемесячный контроль уровня ТТГ, свТЗ, свТ4 после РИТ; уровня АТ-рТТГ и УЗИ щитовидной железы – через 3 и 6 месяцев, а также уровня общего и прямого билирубина.

Сначала контроль лабораторных параметров проводился 1 раз в неделю, а далее один раз в месяц. Можно констатировать, что через 6 месяцев после РИТ никаких признаков гемолитической анемии у пациентки с гемоглобинопатией с гетерозиготным носительством аномального гемоглобина Hasharon не развилось. Ежемесячная динамика лабораторных показателей в посттерапевтическом периоде представлена в таблице 1.

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей после радиойодтерапии

| Время после РИТ | ТТГ, мМЕ/л | свТЗ, пмоль/л | свТ4, пмоль/л | Ат-рТТГ, Ме/л | Объем щитовидной железы, см ³ (УЗИ) | L-тироксин, мкг | Билирубин общий, мкмоль/л | Билирубин прямой, мкмоль/л |
|-----------------|------------|---------------|---------------|---------------|--|-----------------|---------------------------|----------------------------|
| 1 мес | 0,11 | 6,16 | 19,58 | - | - | - | 19,5 | 3,0 |
| 2 мес | 8,36/66,08 | 3,28/1,84 | 5,9 | - | - | - | 21,5 | 2,9 |
| 3 мес | 43,49 | 1,82 | 7,4 | 8,19 | 4,4 | 50/100 | 18,5 | 1,7 |
| 4 мес | 1,54 | 4,49 | 22,14 | 1,54 | - | 100 | 25,3 | 8,3 |
| 5 мес | 0,38 | 4,55 | 20,25 | - | - | 100 | 16,7 | 3,1 |
| 6 мес | 0,9 | 3,3 | 14,23 | 32,9 | 3,5 | 100 | 20,8 | 5,9 |

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из проведенного нами анализа научной литературы, можно заявлять, что подобного клинического опыта в мире на данный момент не зарегистрировано, что объяснимо с учетом эксклюзивности подобной гемоглинопатии, особенно в сочетании с тиреотоксикозом. Учитывая все вышесказанное, после верификации диагноза наследственной гемоглинопатии с гетерозиготным носительством нестабильного гемоглобина Hasharon каких-либо признаков гемолитической анемии у пациентки не было выявлено. Следовательно, не было противопоказаний к РИТ, после проведения которой пациентка наблюдалась гематологом: клинических признаков гемолиза эритроцитов сразу после процедуры введения радиоактивного йода зафиксировано не было. По результатам последующего лабораторного контроля (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи) признаков гемолитической анемии отмечено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В описанном нами клиническом случае терапия радиоактивным йодом тиреотоксикоза оказалась эффективной и не сопровождалась осложнениями и усугублением сопутствующей патологии. Любой клинический случай терапии радиоактивным йодом у пациентов с гемоглинопатиями (или другой значимой патологией) должен рассматриваться индивидуально с учетом возможных рисков по результатам проведенного предварительно обследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи проведены на личные средства авторского коллектива.

Согласие пациента. Персональные медицинские данные опубликованы с письменного согласия пациентов.

Конфликт интересов. Все авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы принимали участие в наблюдении пациента, внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016;388(10047):906–918. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6.
- Трошина Е.А., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., и др. Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению токсического зоба // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2014. — Т.10. — №3. — С. 8–19. [Troshina EA, Sviridenko NYu, Vanushko VE, et al. Russian association of endocrinologists clinical practice guidelines for thyrotoxicosis diagnosis and treatment. *Clinical and experimental thyroidology*. 2014;10(3):8–19. (In Russ.)] doi: 10.14341/ket201438.19.
- Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011;99:39–51. doi: 10.1093/bmb/ldr030.
- Аметов А.С., Кондратьева Л.В., Бугова Л.А. Болезнь Грейвса и функциональная автономия щитовидной железы в регионе с легким йодным дефицитом // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2011. — Т.7. — №4. — С. 51–55. [Ametov AS, Kondrat'eva LV, Bugova LA. Graves' disease and thyroid functional autonomy in the region of mild iodine deficiency. *Clinical and experimental thyroidology*. 2011;7(4):51–55. (In Russ.)]
- Goichot B, Caron P, Landron F, et al. Clinical presentation of hyperthyroidism in a large representative sample of outpatients in France: Relationships with age, aetiology and hormonal parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(3):445–451. doi: 10.1111/cen.12816.
- Devereaux D, Tewelde SZ. Hyperthyroidism and thyrotoxicosis. *Emerg Med Clin North Am*. 2014;32(2):277–292. doi: 10.1016/j.emc.2013.12.001.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343–1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229.
- Sarkar SD. Thyroid gland. In: Elgazzar AH. The pathophysiological basis of nuclear medicine. Springer Nature Switzerland AG; 2006. P. 209–221.
- Van Mohamed WM, Sayuti SC, Draman N. Hypothyroidism and its associated factors after radioactive iodine therapy among patients with hyperthyroidism in the Northeast Coast State of Malaysia. *J Taibah Univ Med Sci*. 2018;13(5):432–437. doi: 10.1016/j.jtumed.2018.06.004.
- Kaplan MM, Meier DA, Dworkin HJ. Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27(1):205–223. doi: 10.1016/S0889-8529(05)70307-8.
- Румянцев П.О., Кияев А.В., Шеремета М.С., и др. Радиойодтерапия тиреотоксикоза у детей и подростков. Показания, эффективность и безопасность. Обзор литературы // Эндокринная хирургия. — 2016. — Т.10. — №4. — С. 6–12. [Rumiantsev PO, Kiyayev AV, Sheremeta MS, et al. Radioiodine therapy of thyrotoxicosis in children and adolescents. Indications, efficacy and safety. Literature review. *Endocrine surgery*. 2016;10(4):6–12. (In Russ.)] doi: 10.14341/serg201646-12.
- Fard-Esfahani P, Beiki D, Fallahi B, et al. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *Iranian Journal of Nuclear Medicine*. 2011;19(2):1–12. doi: 10.1056/nejmc1103014.
- Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ*. 2008;86(6):480–487. doi: 10.2471/BLT.06.036673.
- Kohne E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(31-32):532–540. doi: 10.3238/arztebl.2011.0532.
- Hardison RC, Chui DH, Giardine B, et al. HbVar: A relation database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations at the globin gene server. *Hum Mutat*. 2002;19(3):225–233. doi: 10.1002/humu.10044.
- Patrinis GP, Wajcman H. Recording human globin gene variation. *Hemoglobin*. 2004;28(2):v-vii.
- Лохматова М.Е., Сметанина Н.С., Фиононова Н.А. Эпидемиология гемоглинопатий в Москве // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2009. — Т.87. — №4. — С. 46–49. [Lokhmatova ME, Smetanina NS, Finogenova NA. Epidemiologiya gemoglobinopatij v Moskve. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2009;87(4):46–50. (In Russ.)]
- Moradkhani K, Prehu C, Old J, et al. Mutations in the paralogous human alpha-globin genes yielding identical hemoglobin variants. *Ann Hematol*. 2009;88(6):535–543. doi: 10.1007/s00277-008-0624-3.
- Halbrecht I, Isaacs WA, Lehmann H, et al. Hemoglobin hasharon (alpha-47 aspartic acid-histidine). *Isr J Med Sci*. 1967;3(6):827–831.
- Schneider RG, Ueda S, Alperin JB, et al. Hemoglobin sealy (alpha 2-47His-beta 2): a new variant in a Jewish family. *Amer J Hum Genet*. 1968;20(2):151–156.
- Carache S, Mondzac AM, Gessner U. Hemoglobin Hasharon (alpha-2-47 his(CD5)beta-2): a hemoglobin found in low concentration. *J Clin Invest*. 1969;48(5):834–847. doi: 10.1172/JCI106041.

Рукопись получена: 28.05.2020. Одобрена к публикации: 30.06.2020. Опубликовано online: 27.08.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Дзейтова Дали Султановна [Dali S. Dzeytova, MD]**; адрес: 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11, к. 2
[address: 11 bld 2, Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3071-4314>;
eLibrary SPIN-код: 8761-7619; e-mail: dzdali@gmail.com

Шкляев Станислав Сергеевич [Stanislav S. Shklyayev, MD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9215-4984>, eLibrary SPIN-код: 2975-4121; e-mail: staniss1@yahoo.com

Румянцев Павел Олегович, д.м.н. [Pavel O. Rumyantsev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>;

eLibrary SPIN-код: 7085-7976; e-mail: pavelrum@gmail.com

Шеремета Марина Сергеевна, к.м.н. [Marina S. Sheremeta, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3785-0335>;

eLibrary SPIN-код: 7845-2194; e-mail: marina888@yandex.ru

Трухин Алексей Андреевич [Alexey A. Trukhin]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-4727>;

eLibrary SPIN-код: 4398-9536; e-mail: alexey.trukhin12@gmail.com

Цветева Нина Валентиновна [Nina V. Tsvetaeva], eLibrary SPIN-код 3420-6275; <https://orcid.org/0000-0002-0977-215X>;

e-mail: tsvetaevan51@gmail.com

Кожедуб Евгений Евгеньевич [Evgenii E. Kozhedub]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9422-1450>;

eLibrary SPIN-код: 2169-8276; e-mail: kogedyb1@ya.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Дзейтова Д.С., Шкляев С.С., Румянцев П.О., Шеремета М.С., Трухин А.А., Цветева Н.В., Кожедуб Е.Е. Терапия радиоактивным йодом тиреотоксикоза у пациентки с сопутствующей гемоглобинопатией с носительством нестабильного гемоглобина HASHARON // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №3. — С. 27-32. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12459>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dzeytova DS, Shklyayev SS, Rumyantsev PO, Sheremeta MS, Trukhin AA, Tsvetaeva NV, Kozhedub EE. Radioiodine therapy outcome in toxic multinodular goiter patient with concomitant hereditary Hasharon hemoglobinopathy. *Problems of Endocrinology*. 2020; 66(3):27–32. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12459>

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ОПУХОЛЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© В.А. Качко^{1*}, Н.М. Платонова², В.Э. Ванушко², Б.М. Шифман²

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Рак щитовидной железы является наиболее распространенным онкологическим заболеванием эндокринных желез. Молекулярная диагностика при опухолях щитовидной железы широко исследуется в последние несколько десятилетий. Это один из немногих видов рака, заболеваемость которым в последние годы возросла от микрокарцином до распространенных форм большого размера, во всех возрастных группах, от детей до пожилых людей. Большинство исследований сосредоточено на исследовании генетической основы, поскольку наши современные знания о генетическом фоне различных форм рака щитовидной железы далеки от полноты. Молекулярно-генетические исследования имеют несколько основных направлений: во-первых, дифференциальная диагностика опухолей щитовидной железы, во-вторых, прогностическое значение выявленных мутаций при раке щитовидной железы, в-третьих, таргетная терапия при агрессивных или резистентных к радиоактивному йоду формам рака щитовидной железы. В данном обзоре мы хотели обновить наше понимание и описать преобладающие достижения молекулярной генетики рака щитовидной железы, сосредоточившись на основных генах, связанных с патологией, и возможности их применения в клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: молекулярная диагностика; молекулярно-генетические маркеры; опухоли щитовидной железы; рак щитовидной железы; таргетная терапия.

THE ROLE OF MOLECULAR TESTING IN THYROID TUMORS

© Vera A. Kachko^{1*}, Nadezhda M. Platonova², Vladimir E. Vanushko², Boris M. Shifman²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Thyroid cancer is the most common endocrine gland cancer. In the last few decades, the molecular diagnostics for thyroid tumors have been widely researched. It is one of the few cancers whose incidence has increased in recent years from microcarcinomas to common, large forms, in all age groups, from children to the elder people. Most researches focus on the genetic basis, since our current knowledge of the genetic background of various forms of thyroid cancer is far from being complete. Molecular and genetic research has several main directions: firstly, differential diagnosis of thyroid tumors, secondly, the prognostic value of detected mutations in thyroid cancer, and thirdly, targeted therapy for aggressive or radioactive iodine-resistant forms of thyroid cancer. In this review, we wanted to update our understanding and describe the prevailing advances in molecular genetics of thyroid cancer, focusing on the main genes associated with the pathology and their potential application in clinical practice.

KEYWORDS: molecular diagnostics; molecular genetic markers; thyroid tumors; thyroid cancer; targeted therapy.

ОПИСАНИЕ МЕТОДИКИ ПОИСКА И ОТБОРА ПУБЛИКАЦИЙ ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ В ОБЗОР

В обзорной рукописи были использованы научные публикации международной базы данных MEDLINE и clinicaltrials.gov. Поиск проведен в период с марта по июнь 2020 г. В процедуре поиска были использованы фильтры: дата публикации с 2010 г. по настоящее время, ключевые слова: molecular testing, thyroid tumors, thyroid cancer, target therapy, *RET*, *RET/PTC*, *BRAF*, *PAX8-PPAR γ* , *KRAS*, *NRAS*, *HRAS*, *CTNNB1*, *TERT*, *GNAS*, *PTEN*, *EIF1AX*, *TP53*, *PIK3CA*, *AKT1*, *TSHR*, поисковые запросы: diagnosis of thyroid neoplasms, mutations in thyroid cancer, diagnosis of thyroid tumors, molecular testing of thyroid nodules, diagnosis and management of thyroid nodules, advanced thyroid cancers,

mutations in indeterminate thyroid nodules, targeted therapy, radioactive iodine refractory thyroid cancer.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с высокой распространенностью современных методов диагностики частота обнаружения опухолей щитовидной железы (ЩЖ) достаточно высока, так, узлы ЩЖ имеют около 50% пациентов в возрасте 60 лет [1]. И хотя распространенность заболевания зависит от исследуемой популяции, методов, используемых для обнаружения, основной задачей клиницистов остается своевременная диагностика злокачественных форм. Среди опухолей ЩЖ распространенность рака ЩЖ (РЩЖ) составляет около 5% [2]. Тонкоигольная аспирационная

биопсия (ТАБ) является стандартной диагностической процедурой при образованиях ЩЖ более 1 см [3], однако она имеет ряд ограничений, таких как необходимость проведения опытными специалистами под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) для обеспечения точности попадания в очаг с дальнейшим исследованием опытным патоморфологом, поскольку клеточные особенности могут быть трудны для интерпретации. Примерно 20–30% заключений ТАБ классифицируются как «неопределенные», относящиеся к диагностическим категориям III–V по классификации Bethesda [4–5]. Среди хирургически резецированных опухолей ЩЖ, цитологически оцениваемых как «неопределенные», злокачественными поражениями являются примерно 15–30% случаев. В результате большинство удаленных опухолей являются доброкачественными и не требуют такого радикального подхода в лечении. Это имеет огромное значение для пациента, поскольку проведение ненужной операции связано с последующей гормональной терапией и наблюдением у эндокринолога на протяжении всей жизни и может привести к послеоперационным осложнениям и снижению качества жизни пациентов. А кроме того, еще один важный вопрос — это высокая стоимость проводимого хирургического лечения и послеоперационного наблюдения [6]. Таким образом, в настоящее время существует необходимость в методах дооперационной диагностики, которые помогут уменьшить число необоснованных операций, ответив на вопрос о природе образования.

РЩЖ является наиболее распространенным эндокринным раком с увеличением общей заболеваемости за последние 25 лет примерно в два раза. РЩЖ составляет 2% всех видов рака [7]. РЩЖ — это шестой по распространенности рак у женщин, которые в три раза чаще заболевают им в сравнении с мужчинами. Около 2% случаев заболевания приходится на детей и подростков. В целом 5-летняя выживаемость пациентов с РЩЖ составляет 98%. Однако выживаемость зависит от многих факторов, таких как специфический патоморфологический тип РЩЖ и стадия заболевания [8].

В зависимости от клеток, из которых образовалась опухоль, можно выделить несколько типов и гистологических подтипов РЩЖ, каждый из которых имеет различные характеристики и прогноз. Высокодифференцированный рак щитовидной железы (ВДРЩЖ) происходит из фолликулярных клеток и встречается примерно в ~95% всех случаев заболевания. ВДРЩЖ делится на четыре группы: папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ), который составляет более 85% случаев, фолликулярный рак щитовидной железы (ФРЩЖ) — ~10% из общего числа случаев, низкодифференцированный рак щитовидной железы (НДРЩЖ), на долю которого приходится лишь 1–1,5% всех случаев заболевания, и анапластический рак (АРЩЖ) (<1%). Последние две формы представляют собой более агрессивные формы РЩЖ, в сравнении с ПРЩЖ и ФРЩЖ [9]. Из общего числа случаев 10% ВДРЩЖ развиваются в течение первых двух десятилетий жизни [10]. Около 5% из них представлены в виде семейных форм, а остальные 95% носят спорадический характер.

Кроме того, около ~5% случаев РЩЖ происходит из парафолликулярных клеток и является медуллярным

раком щитовидной железы (МРЩЖ) [10]. Считается, что около 75% всех метастазов являются спорадическими, а остальные 25% соответствуют наследственным синдромам, известным как множественная эндокринная неоплазия 2-го типа (MEN2). MEN2 включает в себя три клинически различимых типа: MEN2A, MEN2B и семейный МРЩЖ. Семейные не медуллярные РЩЖ являются очень редкими (всего 3–9% всех случаев). Более того, только 5% семейных форм включены в специфические синдромы: Коудена, Гарднера, Вернера, Ли–Фраумени, Мак-Кьюна–Олбрайта, Карнея или DICER1 [11, 12]. Молекулярно-генетические исследования последних лет привели к идентификации некоторых генов, ассоциированных с РЩЖ как с семейными, так и спорадическими формами. И поскольку до конца роль идентифицированных мутаций не установлена, для дальнейшего развития необходимы дополнительные исследования с расширением числа наблюдений [11–15]. Поэтому в данном обзоре мы хотели обобщить современные знания о молекулярных основах РЩЖ и определить гены, которые могут влиять на его развитие.

ОСНОВНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РЩЖ характеризуется молекулярными изменениями, такими как активирующие/инактивирующие мутации, перестройки, делеции и изменения числа копий в генах, ответственных за пролиферацию клеток, дифференциацию и апоптоз [16]. В канцерогенезе РЩЖ участвует несколько основных сигнальных путей. С помощью рецепторов регистрируются все меж- и внутриклеточные сигналы, далее они обрабатываются посредством каскада точно согласованных действий сигнальных путей, которые направляют работу ядерных белков. Основным моментом в функционировании сигнальной трансдукции являются контроль и регуляция генной экспрессии. Клетка реагирует на поступающие сигналы, интегрирует их и посредством активации или подавления активности тех или иных генов преобразует в требуемый клеточный ответ. Любые нарушения регуляции или разлад равновесия сигнальных процессов приводят к серьезным последствиям как для отдельной клетки, так и для всего организма. И в первую очередь это относится к ключевым клеточным процессам: пролиферации, дифференцировки и апоптоза. Так, регуляторные нарушения зачастую вызваны мутациями в протоонкогенах или генах опухолевой супрессии, что ведет к малигнизации клеток и развитию канцерогенеза. Опухолевый рост и прогрессирование РЩЖ тесно связаны с соматическими точечными мутациями в генах *BRAF*, *RAS* и *RET*. Данные мутации способствуют активации сигнальных путей пролиферации митоген-активированной протеинкиназы (MAPK) и фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), являющихся ключевыми в развитии РЩЖ (рис. 1). Как только экспрессия генов изменяется, начинается развитие РЩЖ, происходят усиление пролиферации клеток, их неограниченный рост и потеря дифференцировки, активация ангиогенеза, инвазии. Сигнальный путь WNT является сигнальным каскадом, в котором

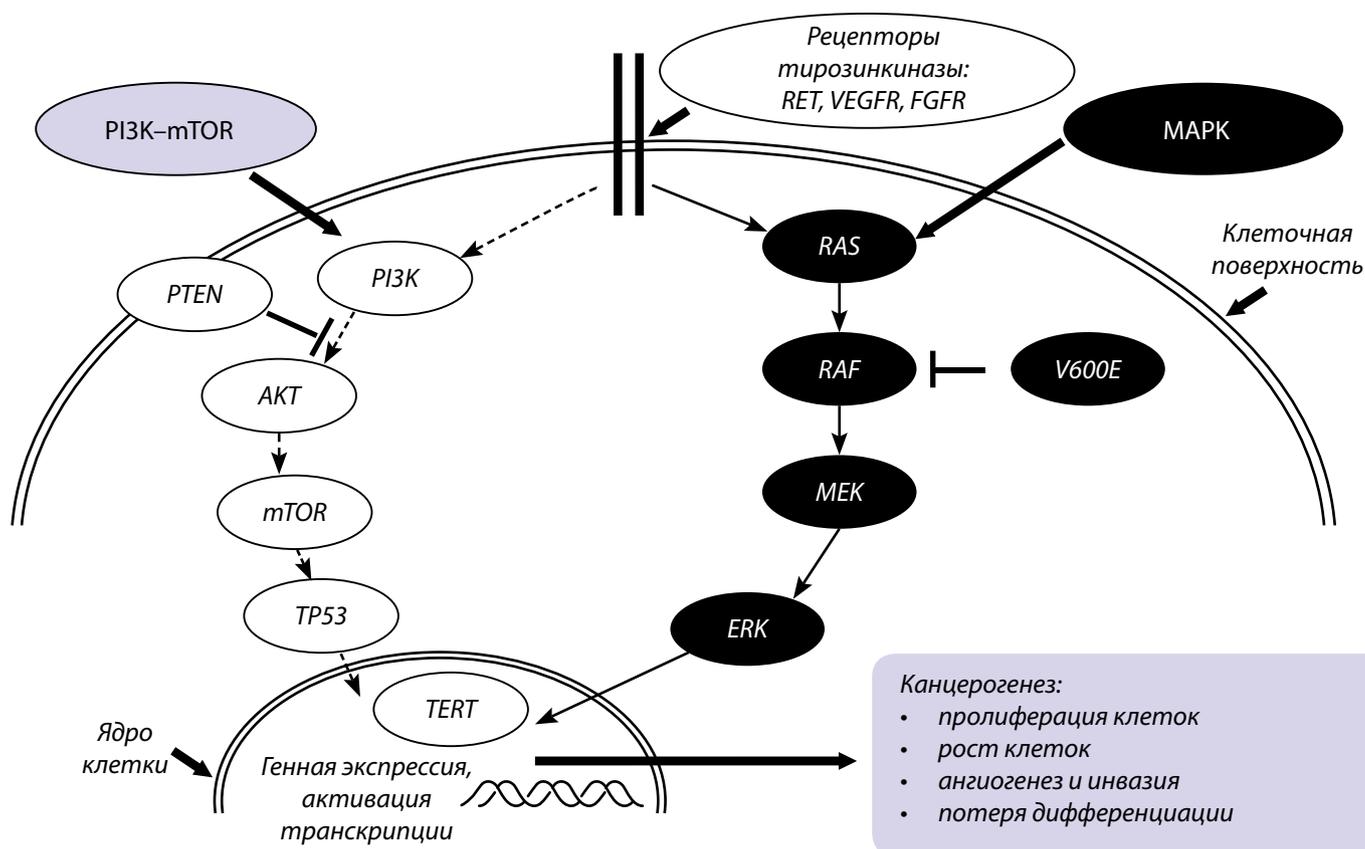


Рисунок 1. Ключевые молекулярные сигнальные пути, участвующие в развитии рака щитовидной железы PI3K-mTOR, MAPK.

задействованы белки, являющиеся супрессорами опухолевого роста, необходимыми для полноценного эмбрионального развития, поддержания фенотипа клеток и дифференцировки. Сигнальные пути рецептора тирозинкиназы (RTK), пути p53 и p73 также вовлечены в многоступенчатый процесс клеточного взаимодействия при РЩЖ, модулируют ангиогенез, пролиферацию и дифференцировку [10, 17]. Изменения всех этих каскадов могут быть связаны между собой различными механизмами, включая генетические и эпигенетические модификации в рецепторах путей и эффекторах [18].

Наиболее значимые генетические изменения, связанные с опухолями щитовидной железы с указанием их локализации, основного типа изменений и варианта происхождения мутаций, включены в таблицу 1.

Соматические мутации RET

Ген *RET* (от англ. Rearranged During Transfection, в переводе — перестроенный в процессе трансфекции) кодирует один из рецепторов тирозинкиназы, расположенной на клеточной поверхности молекулы, участвующий в передаче клеточных сигналов семейства глиальных производных нейротрофических факторов, которые передают сигналы для клеточного роста и дифференциации [20].

Соматические точечные мутации *RET* выявляются в 40–50% спорадических МРЩЖ и связаны с худшим прогнозом для пациентов [21].

При ПРЩЖ перестройки *RET* (*RET/PTC* (от англ. Papillary Thyroid Carcinoma, в переводе ПРЩЖ)), по-видимому, являются ранним событием в канцерогенезе, причем

у пациентов с ПРЩЖ они выявляются в 10–20% случаев. Перестройки *RET/PTC* ассоциированы со спорадическими и радиационно-индуцированными ПРЩЖ [20]. Основных онкопротеинов *RET/PTC* изучено более 10: *RET/PTC1*, *RET/PTC2*, *RET/PTC3*, *RET/PTC4*, *RET/PTC5*, *RET/PTC6*, *RET/PTC7*, *RET/PTC8*, *RET/PTC9*, *RET/ELKS*, *RET/PCM1*, *RET/RFP*, *RET/HOOK3*, наиболее распространенными из них являются перестройки *RET/PTC1* (70% случаев) и *RET/PTC3* (до 30% случаев). Они являются наиболее изученными молекулярными событиями при ПРЩЖ и определяющими при оценке опухолей ЩЖ с неопределенным цитологическим заключением [15].

Соматические мутации BRAF

Ген *BRAF* кодирует серин-треонин-киназу, которая активирует эффекторы MAPK-пути [15]. Мутации в гене *BRAF* связаны с развитием рака, так как под контролем факторов роста и гормонов активация этого пути в норме регулирует сохранение и пролиферацию клеток, а нарушения стимуляции данного пути могут приводить к избыточной клеточной пролиферации и к ошибочной устойчивости к апоптозу.

Мутации в гене *BRAF* обнаруживаются у пациентов с ПРЩЖ в 30–67% случаев. Наиболее частая мутация в гене *BRAF* — это мутация *BRAFV600E* (p.Val600Glu, широко известная как V600E), которая обнаруживается в 95% случаев, используется в качестве биомаркера риска при ПРЩЖ [24]. Она относится к мутациям с высокой киназной активностью, как и другие, реже встречающиеся мутации Glu586Lys, Val600Asp, Val600Lys, Val600Arg, Lys601Glu и др.

Таблица 1. Наиболее значимые генетические изменения при опухолях щитовидной железы.

| Ген | Локализация (хромосома (Chr)) | Тип изменений | Происхождение мутаций | Заболевание | Источник данных |
|----------------------|-------------------------------|--|-----------------------|---|-----------------|
| <i>RET</i> | Chr 10 | <i>RET/PTC</i> перестройка | Соматические | ПРЩЖ | [19, 20] |
| | | Точечные мутации | Соматические | Спорадический МРЩЖ | [15] |
| | | | Герминальные | <i>MEN2A</i> , <i>MEN2B</i> и семейные формы МРЩЖ | [21, 22] |
| <i>BRAF</i> | Chr 7 | V600E мутация (p.Val600Glu) | Соматические | ПРЩЖ | [15, 23] |
| | | Точечные мутации | Соматические | АРЩЖ | |
| <i>RAS</i> | <i>NRAS</i> Chr 1 | Точечные мутации | Соматические | ФА, ФРЩЖ, ПРЩЖ, фолликулярный вариант ПРЩЖ, НРЩЖ и АРЩЖ | [23, 24, 25] |
| | <i>KRAS</i> Chr 12 | | | | |
| | <i>HRAS</i> Chr 11 | | | | |
| <i>PTEN</i> | Chr 10 | Инсерции, делеции, соединения | Герминальные | Синдром Коудена 1 | [15, 26] |
| <i>PIK3A</i> | Chr 3 | Точечные мутации | Соматические | ПРЩЖ | [27] |
| | | | Герминальные | Синдром Коудена 5 | [28] |
| <i>AKT1</i> | Chr 14 | Точечные мутации | Герминальные | Синдром Коудена 6 | [29] |
| <i>TERT promoter</i> | Chr 5 | Точечные мутации, в том числе в сочетании с <i>BRAF</i> и <i>RAS</i> мутациями | Соматические | АРЩЖ и тяжелые формы семейного не медулярного РЩЖ | [30, 31] |
| <i>TP53</i> | Chr 17 | Точечные мутации | Соматические | АРЩЖ и НРЩЖ | [32,33] |
| | | | Герминальные | Синдром Ли-Фраумени | [34] |
| <i>MET</i> | Chr 7 | Точечные мутации | Соматические | МРЩЖ | [35] |
| <i>ALK</i> | Chr 2 | Генные перестройки | Соматические | ПРЩЖ, АРЩЖ и НРЩЖ | [36] |
| <i>CTNNB1</i> | Chr 3 | Точечные мутации | Соматические | ПРЩЖ | [15] |
| <i>JAK3</i> | Chr 19 | Точечные мутации | Соматические | ФРЩЖ | [37] |
| <i>CHEK2</i> | Chr 22 | Делеции и точечные мутации | Герминальные | Синдром Ли-Фраумени 2 | [38] |
| <i>APC</i> | Chr 5 | Точечные мутации | Соматические | ПРЩЖ | [15,39] |
| | | | Герминальные | Синдром Гарднера | |
| <i>GNAS</i> | Chr 20 | Точечные мутации | Соматические | УКЗ, ФА | [40] |
| <i>TSHR</i> | Chr 14 | Точечные мутации | Соматические | ФА | [41] |
| <i>EIF1AX</i> | Chr X | Точечные мутации | Соматические | ФА, ФРЩЖ, НРЩЖ | [42] |
| <i>NTRK1/3</i> | Chr 15 | Точечные мутации и хромосомные перестройки | Соматические | ПРЩЖ | [43] |

Частота злокачественных опухолей в *BRAF*-позитивных образцах ТАБ составляет 99,8% [28]. В образцах с неопределенным цитологическим заключением мутация *BRAF* выявляется от 15 до 39% случаев. Таким образом, определение мутации *BRAF* V600E может значительно улучшить точность дооперационной диагностики ПРЩЖ [5].

Соматические мутации *RAS*

Гены *RAS* (*H*-, *N*-, *K*-*RAS*) кодируют участвующие во внутриклеточной передаче сигнала от рецепторов факторов роста цитоплазматические белки. Они играют важную роль в дифференцировке, клеточном росте и миграции. Локализация мутаций *RAS* чаще всего встречается в экзоне 3 (кодоны 59 и 61), реже в экзоне 2 (кодоны 12 и 13) или 4 (кодоны 117 и 146) [10, 44]. Точечные мутации генов *RAS* встречаются в фолликулярной аденоме (ФА), ФРЩЖ (40–53%), ПРЩЖ (0–20%), фолликулярном варианте ПРЩЖ (17–25%), НДРЩЖ и АРЩЖ (20–60%) [23–25]. Мутация в экзоне 3 кодона 61 *NRAS* выявлялась в фолликулярных опухолях в четыре раза чаще, чем при ПРЩЖ, и это вторая по частоте распространенности точечная мутация после мутации *BRAF* V600E с частотой встречаемости 8,5% [24]. Таким образом, мутации *RAS* ассоциируются с фолликулярными опухолями, которые могут переходить от преинвазивного поражения к истинной злокачественности, будь то ФРЩЖ, ПРЩЖ или фолликулярный вариант ПРЩЖ, который наиболее трудно диагностируется при ТАБ [5].

Соматические мутации *PAX8-PPAR γ*

Белок слияния *PAX8-PPAR γ* является продуктом хромосомной транслокации. Соматические мутации *PAX8-PPAR γ* связаны с ФРЩЖ и выявляются в 30–40% случаев [45].

Соматические мутации *TERT*

Ген *TERT* кодирует каталитическую субъединицу теломеразной обратной транскриптазы, которая выполняет ключевую роль в поддержании длины теломер. Наиболее распространенной мутацией *TERT* является C228T, реже C250T. Точечные мутации гена *TERT* не обнаружены при доброкачественных опухолях ЩЖ и при МРЩЖ, частота встречаемости при ВДРЩЖ невысока и составляет 10% [46, 47], однако достаточно велика при НДРЩЖ (40%) и АРЩЖ (до 73%) [5, 30, 31]. Обнаружение данной мутации при ТАБ может значительно улучшить дооперационную диагностику более агрессивных форм РЩЖ.

Соматические мутации *EIF1AX*

Ген *EIF1AX* кодирует участвующий в трансляции цитоплазматический белок. Наиболее часто мутации *EIF1AX* встречаются в экзонах 2, 5 и 6. Мутации гена *EIF1AX* обнаруживаются при РЩЖ, чаще при ПРЩЖ и АРЩЖ, но и при таких доброкачественных новообразованиях, как ФА. Еще несколько случаев РЩЖ были ассоциированы с сочетанием мутаций в генах *EIF1AX* и *RAS*. Одновременное обнаружение мутаций в генах *EIF1AX* и *RAS* при фолликулярных опухолях ЩЖ однозначно говорит о злокачественном характере опухоли, что может быть использовано в диагностике опухолей ЩЖ с неопределенным цитологическим заключением [42].

Другие значимые мутации при РЩЖ

Перестройки с участием гена киназы анапластической лимфомы (*ALK*) и стриатина (*STRN*) активируют *ALK*-киназу, индуцируя канцерогенез. Такое слияние может представлять собой терапевтическую мишень для пациентов с высокоагрессивными типами РЩЖ [48].

Ген *NTRK* относится к кодирующим рецепторы тирозинкиназы. Перестройки гена *NTRK* приводят к активации сигнального пути *MAPK*. Распространенность перестроек *NTRK* составляет примерно 1–5% при ПРЩЖ и с более высокой частотой встречается у пациентов с историей облучения. Кроме того, перегруппировка *ETV6-NTRK3* найдена исключительно при фолликулярном варианте ПРЩЖ, вместе с *STRN-ALK* они рецидивизируют и отсутствуют при доброкачественных поражениях, что может быть полезно для дифференциальной диагностики опухолей ЩЖ [49, 50].

Мутации гена *PIK3* являются активирующими и, как правило, происходят в горячих точках экзона 9 и 20. Они были выявлены при ФРЩЖ и АРЩЖ [5], как и соматические мутации *PTEN*. При наследовании мутаций *PTEN* у пациентов с синдромом Каудена повышен риск развития ФРЩЖ [5].

TP53 является опухолевым супрессором, который играет важную роль в регуляции клеточного цикла и репарации ДНК. Точковые мутации *TP53* обнаруживаются в 50–80% АРЩЖ и при НДРЩЖ или при запущенных формах РЩЖ [5].

Мутации гена *CTNNB1* (бета-катенин) активируют в *WNT* сигнальный путь. Частота встречаемости точечных мутаций в экзоне 3 гена *CTNNB1* при АРЩЖ — более чем в 60% случаев [5].

При АРЩЖ накопление нескольких онкогенных изменений эквивалентно повышенному уровню дифференцировки и агрессивности [51]. Роль, которую *p53* играет в канцерогенезе щитовидной железы, хорошо известна, но роль остальных членов семьи *p53* в РЩЖ нуждается в дальнейших исследованиях. Все больше данных свидетельствует о том, что такие члены семьи благоприятствуют развитию множественных вариантов РЩЖ, и, кроме того, они используются в качестве терапевтических мишеней [52].

Соматические мутации гена *TSHR* наиболее часто встречаются при автономно функционирующих узлах ЩЖ, однако, в том числе, были обнаружены и при РЩЖ [5]. Поэтому данный маркер можно использовать лишь в комбинации с другими маркерами опухолей ЩЖ.

GNAS является геном, кодирующим альфа-субъединицу гетеротримерных белковых комплексов *G*. Мутации гена *GNAS* преимущественно встречаются при доброкачественных гиперплазированных узлах и ФА. Из чего можно сделать вывод, что изолированная мутация *GNAS* может быть использована в качестве маркера доброкачественных образований [5].

Кроме того, следует отметить, что различные взаимоисключающие молекулярные изменения могут быть связаны со специфическими стадиями заболевания или с различными гистологическими типами РЩЖ [53]. Наиболее актуальные генетические изменения, участвующие в канцерогенезе, встречающиеся при различных гистологических типах РЩЖ, представлены на рисунке 2. Кроме того, с учетом встречаемости мутаций и их роли

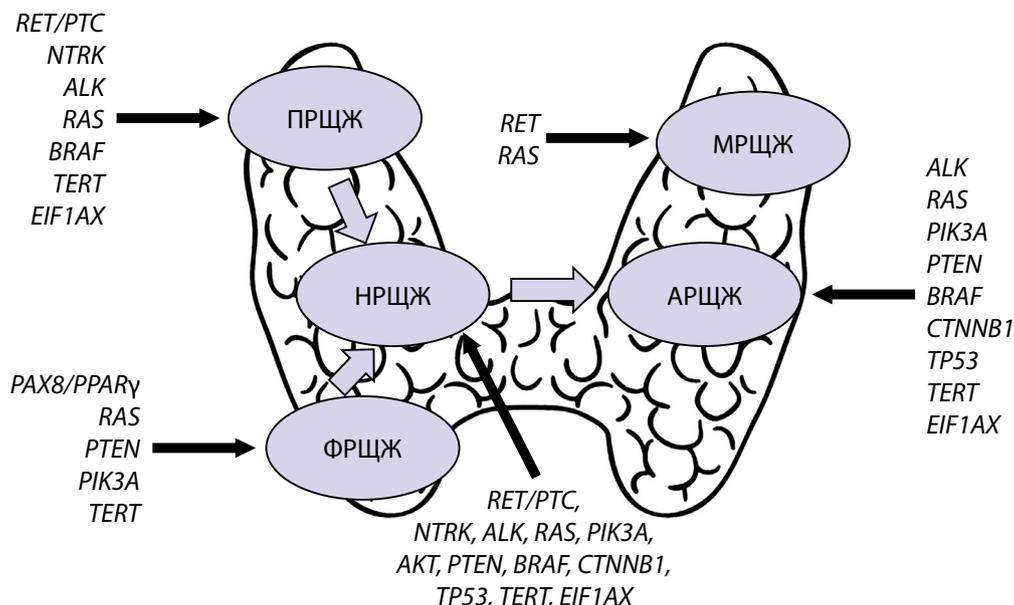


Рисунок 2. Основные генетические изменения, участвующие в канцерогенезе при различных гистологических типах рака щитовидной железы.

в канцерогенезе, можно представить процесс прогрессирования рака щитовидной железы от ПРЩЖ и ФРЩЖ в НРЩЖ и АРЩЖ. Частота встречаемости основных генетических изменений при различных гистологических типах опухолей ЩЖ представлена в таблице 2. Существенные вариации распространенности мутаций определяются как характером включенных в исследования групп пациентов, так и опухолевой гетерогенностью.

Для дифференциальной диагностики опухолей ЩЖ проводится исследование основных, наиболее часто встречающихся молекулярных маркеров. Как мы рассмотрели ранее, среди онкогенных мутаций для ПРЩЖ наиболее характерны мутации в генах: *BRAF* (замещение V600E), *RAS*, генные перестройки *RET/PTC*. Для ФРЩЖ наиболее характерны мутации, отображающие перестройки *PAX8/PPARγ*, мутации в генах *RAS* и *PTEN*-инактивирующие мутации или делеции. АРЩЖ характеризуется мутациями *PTEN* и *CTNNB1*, а также инактивацией *TP53* [15]. Однако изолированное их определение не будет обладать достаточной чувствительностью и специфичностью, а также положительной и отрицательной прогностической значимостью (PPV и NPV) для постановки диагноза.

Согласно клиническим рекомендациям, в настоящий момент применение исследования отдельных генов достаточно ограничено: согласно рекомендациям 2015 г. Американской Тиреологической Ассоциации [57]

и 2016 г. Американской ассоциации клинических эндокринологов, можно рассмотреть применение молекулярно-генетического тестирования при неопределенных результатах ТАБ (диагностические категории III, IV по классификации Bethesda). Рекомендуется исследование на *BRAF*, *RET/PTC*, *PAX8/PPRγ* и можно рассмотреть мутации *RAS* [58]. Для дифференциальной диагностики опухолей ЩЖ, согласно российским клиническим рекомендациям 2017 г., может быть использовано генетическое тестирование на *BRAF* и другие маркеры, такие как *RET/PTC*, *PAX8/PPARγ*, *RAS*, *TERT* и пр.) при неопределенных результатах ТАБ (диагностические категории III, IV и V по классификации Bethesda) [3].

Начиная с 2010 г. применяют и исследуют молекулярно-генетические панели, включающие, помимо точечных мутаций, экспрессию наиболее распространенных опухолевых онкогенов и микроРНК [59]. На настоящий момент основными коммерчески доступными являются 4 теста. Общие сведения о них: название, вариант ответа и тип теста, параметры, полученные в ходе исследований, такие как чувствительность, специфичность, NPV, PPV, а также стоимость, включены в таблицу 3. Однако, несмотря на доступность данных тестов и достаточно высокие PPV и NPV, наиболее значимые научные ассоциации не готовы включить их в свои рекомендации [6]. Это связано с тем, что в настоящий момент отсутствуют

Таблица 2. Частота встречаемости основных генетических изменений при различных гистологических типах опухолей щитовидной железы [5, 30, 54–56].

| Гистологический тип опухоли ЩЖ | ПРЩЖ | ФРЩЖ | АРЩЖ | НРЩЖ | МРЩЖ | ФА |
|--------------------------------|--|--|--|--|---|--------------------|
| Распространенность мутаций, % | <i>BRAF</i> : 30–67 <i>RET/PTC</i> : 10–20 <i>RAS</i> : 10–20 <i>TERT</i> : 9 <i>NTRK</i> : 1–5 <i>EIF1AX</i> : 1 | <i>RAS</i> : 40–50 <i>PAX8/PPARγ</i> : 30–40 <i>TERT</i> : 14–36 <i>TP53</i> : 22 | <i>TP53</i> : 50–80 <i>TERT</i> : 33–73 <i>CTNNB1</i> : >60 <i>BRAF</i> : 20–40 <i>RAS</i> : 20–40 <i>EIF1AX</i> : 10 <i>ALK</i> : 4 | <i>TERT</i> : 40 <i>EIF1AX</i> : 10 <i>ALK</i> : 9 | <i>RET/PTC</i> : 40–50 <i>RAS</i> : 25 | <i>RAS</i> : 20–40 |

Таблица 3. Основные коммерчески доступные молекулярно-генетические панели и их характеристики.

| Название | Afirma GEC/GSC | ThyroSeq2/3 | Rosetta Reveal | ThyGenX/ThyramiR |
|------------------------------|---|--|--|---|
| Методология | Анализ экспрессии генов (РНК) | Анализ мутаций (ДНК) | Анализ экспрессии микроРНК | Анализ мутаций (ДНК), анализ экспрессии микроРНК |
| Тип теста | Исключить | Подтвердить/исключить | Подтвердить | Подтвердить/исключить если выполнены оба теста |
| Ответ | Доброкачественный/ подозрительный на злокачественный | Отрицательный/ положительный | Доброкачественный/ подозрительный на злокачественный | Отрицательный/ положительный |
| Анализируемые мутации | Нет | ThyroSeq2: <i>BRAF, KRAS, HRAS, NRAS</i> и перестройки <i>RET/PTC1, RET/PTC3, PAX8/PPARγ, (TRK)</i> ThyroSeq3 расширен: <i>PIK3CA, TP53, TSHR, PTEN, GNAS, CTNNB1, AKT1, RET</i> | Нет | <i>BRAF, HRAS, KRAS, NRAS, PIK3CA</i> и перестройки <i>PAX8/PPARγ, RET/PTC1, RET/PTC3</i> |
| Параметры теста | NPV 94%, PPV 37%, чувствительность 90% | ThyroSeq2: NPV 96%, PPV 83%, чувствительность 90%, специфичность 93% ThyroSeq3: NPV 97%, PPV 66% (с учетом распространенности РЩЖ 28%), чувствительность 94% специфичность 82% | NPV 91%, PPV 59%, чувствительность 85%, специфичность 72% | NPV 94%, PPV 74%, чувствительность 89%, специфичность 85% |
| Стоимость [58] | \$6400 | \$4056 | \$3700 | \$5675 |
| Источник данных | [60, 61] | [62, 63] | [64] | [65] |

данные о прогностическом значении выбранной стратегии лечения пациента в соответствии с полученным результатом теста.

Таким образом, несмотря на существенное число обнаруженных генов, которые потенциально можно использовать на этапе дооперационной диагностики, необходимо накопление дополнительных данных перед тем, как молекулярно-генетическое исследование начнет использоваться в рутинной клинической практике.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЫЯВЛЕННЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Вторым направлением при изучении молекулярного профиля опухолей ЩЖ является оценка связи выявленных генетических изменений с клинико-патологическими особенностями заболевания. Что является крайне важным, так как может привести к разработке точных прогностических критериев, которые

облегчат выбор оптимальной тактики лечения для таких пациентов, разработке прогностической генетической маркер-ориентированной стратификации риска [66], что позволит обосновать при лечении РЩЖ как органосохраняющие операции, так и более агрессивные вмешательства, включая показания к тотальной тиреоидэктомии, профилактической центральной лимфодиссекции (VI уровень), РИТ и супрессивной терапии.

Так, мутации гена *RET* ассоциированы с более агрессивным течением заболевания, большим размером опухоли на этапе диагностики, инвазией, а также повышением риска метастазов лимфатических узлов и отдаленных метастазов [15, 20, 21]. Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с MEN2, рекомендовано проводить ранний генетический скрининг у лиц из группы риска, с тем чтобы выявить герминальные мутации *RET*, которые ассоциированы с самым плохим прогнозом [15].

Примерно у 20% детей с ПРЩЖ выявляют перестройку *RET/PTC1* или *RET/PTC3*. Перестройки *RET/PTC* были выявлены при доброкачественных заболеваниях ЩЖ,

так, высокая распространенность *RET/PTC* обнаружена у пациентов с тиреоидитом Хашимото [15].

Соматические мутации в гене *BRAF* чаще ассоциировались с высоким риском рецидива, агрессивного течения заболевания, метастазами в лимфатические узлы и экстраклеточным распространением и увеличением смертности [67, 68]. Но изолированно мутации в гене *BRAF* имеют достаточно низкую специфичность при высокой чувствительности, поэтому их трудно использовать при оценке риска рецидива и смертности.

Мутации в гене *BRAF* отсутствуют в доброкачественных узлах ЩЖ, однако они выявляются в трети случаев АРЩЖ [22, 23].

Соматические мутации в гене *RAS* являются вторыми по распространенности после *BRAF*, и их прогностическое значение противоречиво, поскольку обнаружение *RAS* мутации в ЩЖ не устанавливает степень злокачественности, они встречаются при всех патоморфологических типах новообразований ЩЖ, от доброкачественных до АРЩЖ. При этом частота выявления мутаций *RAS* при НДРЩЖ и АРЩЖ выше, чем при других типах РЩЖ, и в нескольких исследованиях была подтверждена клинически значимая ассоциация мутации *RAS* с риском отдаленных метастазов и снижением выживаемости [15].

Кроме того, мутации *RAS* в сочетании с мутацией *TERT* были ассоциированы с более агрессивным течением заболевания, высоким риском рецидива и смертностью [30].

Мутации гена *TERT* ассоциированы с агрессивными характеристиками опухоли ЩЖ: экстраклеточным распространением, большим размером опухоли, метастазами в лимфатические узлы и отдаленными метастазами, более продвинутой стадией TNM, а также рецидивом опухоли и смертностью; с более агрессивным течением РЩЖ [5, 31]; агрессивными типами РЩЖ: НДРЩЖ, АРЩЖ. Мутации гена *TERT* не встречались при доброкачественных опухолях ЩЖ.

В сочетании мутации *BRAFV600E* и *TERT* имеют сильное синергетическое влияние на такие параметры, как агрессивность РЩЖ, увеличение риска рецидива и смертности пациентов, тогда как при отдельном выявлении мутаций оно существенно меньше [47].

Поскольку обнаружение мутации *EIF1AX* встречается как при РЩЖ, так и при доброкачественных опухолях, сложно использовать этот маркер изолированно. Однако одновременное обнаружение мутаций в генах *EIF1AX* и *RAS* при фолликулярных опухолях ЩЖ однозначно говорит о злокачественном характере опухоли. Кроме того, при АРЩЖ выявление мутации гена *EIF1AX* является предиктором наиболее агрессивного течения заболевания [42].

Мутации *TP53* и *CTNNB1* выявляются при более агрессивном течении ВДРЩЖ, а также при НДРЩЖ и АРЩЖ. Выявление мутаций *PTEN*, *PIK3CA*, *AKT1* также ассоциировано с АРЩЖ [5].

Таким образом, часть молекулярно-генетических изменений может быть использована в клинической практике в качестве показателя злокачественности опухоли, поскольку связана с более агрессивным течением заболевания, и врач может использовать максимально агрессивную тактику лечения: *TERT*, *RET*, *BRAF* (особенно в сочетании с *TERT*), *TP53*, *CTNNB1*, *PTEN*, *PIK3CA*, *AKT1*. Мутация *GNAS* может быть маркером доброкачественных образований – в связи с чем тактика терапии может быть

минимально агрессивной или ограничиться наблюдением. Еще часть молекулярно-генетических изменений, поскольку выявляется и при доброкачественных, и при злокачественных новообразованиях, может быть использована как дополнительный маркер, который в сочетании с мутациями – показателями злокачественности будет ассоциирован с усилением агрессивности течения заболевания: *KRAS*, *NRAS*, *HRAS*, *TSHR*, *EIF1AX*. Изолированное же определение данных мутаций никак не должно влиять на тактику лечения. Тем не менее, несмотря на длительный опыт исследования молекулярных тестов, перед тем, как они будут существенно влиять на показания к хирургическому вмешательству и тактику ведения пациента, необходимо накопление дополнительных данных о долгосрочных результатах их применения.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В данном разделе мы хотели бы рассмотреть текущие возможности таргетной терапии при РЩЖ. В подавляющем проценте случаев ВДРЩЖ показывают хороший ответ при стандартном лечении, включающем хирургическое вмешательство с последующей РИТ (на основе ¹³¹I) и супрессивной гормональной терапией при лечении пациентов высокого риска рецидива [66]. Несмотря на их общий хороший прогноз, отдаленные метастазы уже при постановке диагноза имеются или развиваются при последующем наблюдении у 10–20% пациентов с ВДРЩЖ. Большинство таких пациентов имеют хороший ответ на РИТ с 40% вероятностью достижения полного и длительного ответа [16]. Однако остальные 60% проявляют первичную или приобретенную устойчивость РИТ, что требует применения иных дополнительных вариантов лечения. Небольшая доля (<10%) ВДРЩЖ, а также многие МРЩЖ и почти все АРЩЖ не излечиваются стандартными методами терапии [66]. Кроме того, по мере прогрессирования РЩЖ накопление молекулярных изменений приводит к изменению нормальных функций клеток, результатом чего становится резистентность к РИТ, что обусловлено нарушением экспрессии натрий-йодного транспортера [10, 69, 70].

Поскольку для парафолликулярных клеток свойственно отсутствие захвата ¹³¹I, терапией выбора для локализованного МРЩЖ является тиреоидэктомия с последующей гормональной терапией. Тем не менее таргетная терапия или, реже, химиотерапия могут быть применены при местнораспространенных или метастатических формах заболевания [71].

АРЩЖ характеризуется быстрым ростом и утратой особенностей, присущих фолликулярным клеткам, в том числе таких, как поглощение йода, в связи с чем АРЩЖ показывает нарушение функции симпортера йодида натрия и устойчивость к РИТ. Таким образом, лучевая терапия и химиотерапия являются единственными вариантами лечения этого заболевания при том, что исходы являются достаточно мрачными [72, 73]. При агрессивных формах ВДРЩЖ, МРЩЖ, АРЩЖ, НДРЩЖ 5-летняя выживаемость составляет менее 50% в отличие от ~98% 5-летней выживаемости для пациентов с йод-чувствительными формами ВДРЩЖ.

Таблица 4. Таргетные препараты для лечения агрессивных форм рака щитовидной железы.

| Ингибиторы тирозинкиназ | Таргетная тирозинкиназа | Таргетная популяция пациентов | Источник данных |
|---|---|--|-----------------|
| Мультитаргетные ингибиторы | | | |
| Анлотиниб (Anlotinib) | VEGFR 2-3, FGFR 1-4, PDGFR- α/β , c-KIT, RET | МРЩЖ | [78–79] |
| Акситиниб (Axitinib) | VEGFR1-2-3, PDGFR- β , c-KIT | Распространенные формы РЩЖ | [67, 80] |
| Довитиниб (Dovitinib) | FGFR, VEGFR | Распространенные формы РЩЖ | [81] |
| Кабозантиниб (Cabozantinib) | MET, VEGFR-2, RET | МРЩЖ (одобрен FDA) | [82–84] |
| Иматиниб (Imatinib) | ABL, c-KIT, PDGFR | АРЩЖ, МРЩЖ | [67, 85] |
| Ленватиниб (Lenvatinib) | VEGFR 1-2-3, FGFR 1-2-3-4, PDGFR- α , RET, c-KIT | Резистентный к РИТ ВДРЩЖ (одобрен FDA) | [86–88] |
| Мотезаниб (Motesanib) | VEGFR 1-2-3, PDGFR, RET, c-KIT | Распространенные формы ВДРЩЖ, МРЩЖ | [67] |
| Пазопаниб (Pazopanib) | VEGFR 1-2-3, PDGFR- α/β , c-KIT, FGFR 1-3-4 | Резистентный к РИТ ВДРЩЖ, АРЩЖ, МРЩЖ | [89–91] |
| Сорафениб (Sorafenib) | VEGFR 1-2-3, RET, RAF, PDGFR- β , c-KIT, FLT3 | Резистентный к РИТ ВДРЩЖ (одобрен FDA) | [92–93] |
| Сунитиниб (Sunitinib) | VEGFR 1-2, c-KIT, RET, PDGFR- β , FLT3 | Резистентный к РИТ ВДРЩЖ, распространенные формы ВДРЩЖ, МРЩЖ | [94–96] |
| Вандетаниб (Vandetanib) | RET, VEGFR 2-3, c-KIT, EGFR | МРЩЖ (одобрен FDA) | [97–99] |
| Монотаргетные ингибиторы | | | |
| Апатиниб (Apatinib) | VEGFR-2 | Резистентный к РИТ ВДРЩЖ | [100–101] |
| Дабрафениб (Dabrafenib) + Траметиниб (Trametinib) | BRAF + MEK | <i>BRAFV600E</i> при АРЩЖ, ПРЩЖ | [102–104] |
| Дабрафениб (Dabrafenib) + Лапатиниб (Lapatinib) | BRAF + HER2/3 | <i>BRAFV600E</i> при распространенных формах ВДРЩЖ | [105] |
| Селюметиниб (Selumetinib) | MEK-1/2, BRAF, RAS | Резистентный к РИТ ВДРЩЖ | [106] |
| Вемурафениб (Vemurafenib) | BRAF | <i>BRAFV600E</i> при резистентных к РИТ ВДРЩЖ, распространенных формах РЩЖ | [107] |
| Типифарниб (TIpifarnib) | HRAS | Резистентный к РИТ ВДРЩЖ | [66] |
| Церитиниб (Ceritinib) | ALK | АРЩЖ | [50, 108,109] |
| Кризотиниб (Crizotinib) | ALK | АРЩЖ | [110–111] |
| Энтректиниб (Entrectinib) | NTRK (TRK, ROS1, ALK) | Распространенные формы РЩЖ | [112–114] |
| Ларотректиниб (Larotrectinib) | NTRK (TRK) | Распространенные формы РЩЖ | [115–116] |
| LOXO-195 | NTRK (TRK) | Распространенные формы РЩЖ | [115] |
| Бупарлисиб (Buparlisib) | PI3K | Резистентный к РИТ ВДРЩЖ | [117] |
| Эверолимус (Everolimus) | mTOR | Резистентный к РИТ ВДРЩЖ, МРЩЖ | [118–120] |
| Эверолимус (Everolimus) + Пасиреотид (Pasireotide) | mTOR + PI3K (аналог соматостатина) | Распространенный МРЩЖ, резистентный к РИТ ВДРЩЖ | [121,122] |
| Темсиролимус (Temsirolimus) | mTOR | Резистентный к РИТ ВДРЩЖ | [123] |
| Сирилимус (Sirolimus) | mTOR | Резистентный к РИТ ВДРЩЖ | [124] |
| Эфатутазон (Efatumetazone) + Паклитаксел (Paclitaxel) | агонист PPAR | АРЩЖ | [125] |

Для РЩЖ характерны молекулярные изменения в генах, ответственных за пролиферацию клеток, дифференциацию и апоптоз [74]. В связи с чем в последние годы открытие специфичных для РЩЖ молекулярных мишеней привело к тому, что для терапии агрессивных форм РЩЖ изучается множество таргетных лекарственных препаратов. Однако наличие механизмов внутренней резистентности опухоли к таргетным препаратам, а также системная токсичность препаратов приводят к ограничению их клинической пользы и требуют проведения дополнительных исследований [66].

Ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) представляют собой основной класс препаратов для таргетной терапии при РЩЖ. ИТК приводят к изменениям сигнальных путей и модулируют процессы ангиогенеза, пролиферации и дифференциации. Основные представители ИТК, их таргетные мишени и популяции пациентов представлены в таблице 4. Часть из этих молекул имеет завершённые исследования, но не показала существенного влияния на прогноз, часть в настоящий момент продолжает исследоваться, и всего лишь несколько молекул, ингибирующих тирозинкиназы, участвующих в пролиферации клеток, их выживании, развитии ангиогенеза, показали клиническую эффективность [75]. На сегодняшний день одобрение управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. — Food and Drug Administration, FDA) получено для четырех препаратов: сорафениб и ленаватиниб для терапии резистентных к РИТ ВДРЩЖ и кабозатиниб и вандетаниб для терапии МРЩЖ [76, 77].

Применение ИТК показало существенные преимущества в выживаемости как при резистентном к РИТ ВДРЩЖ, так и при МРЩЖ. Эти преимущества были получены ценой значительных клинических и финансовых затрат [126, 127]. В то время как дополнительные исследования в настоящее время изучают ингибиторы тирозинкиназ при ВДРЩЖ и МРЩЖ, применение этих препаратов при АРЩЖ было в основном неудовлетворительным. Наоборот, сочетанное применение ингибиторов BRAF и MEK привело к высокой частоте ответа у данной группы пациентов.

Таким образом, в последние несколько лет наблюдается стремительный прогресс в познании молекулярных механизмов, лежащих в основе канцерогенеза ЩЖ. Наряду с идентификацией ключевых генов, способствующих развитию и прогрессированию заболевания, это привело к введению нескольких биологических методов лечения, в том числе, помимо использования ингибиторов тирозинкиназ, применению моноклональных антител и конъюгатов антитело-лекарственное средство [128–131].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание молекулярно-генетических механизмов развития РЩЖ дает широкие возможности к использованию молекулярной диагностики в дифференциальной диагностике, при прогнозировании течения заболевания и при лечении агрессивных форм РЩЖ. И несмотря на то что применение молекулярно-генетических исследований в настоящий момент ограничено низкой доступностью, высокой стоимостью и отсутствием долгосрочных результатов применения в клинической практике, их применение может оказать существенное влияние в персонализированном лечении пациентов с опухолями ЩЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Подготовка публикации и поисково-аналитическая работа были осуществлены на личные средства авторского коллектива.

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

Информация о вкладе каждого автора: Качко В.А. — концепция и дизайн обзора, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных и написание текста; Платонова Н.М. — анализ полученных данных и написание текста; Ванушко В.Э. — анализ полученных данных и написание текста; Шифман Б.М. — анализ полученных данных и написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, проведение поисково-аналитической работы, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Brito JP, Yarur AJ, Prokop LJ, et al. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter vs. single nodule: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2013;23(4):449–455. doi: 10.1089/thy.2012.0156.
2. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(11):646–653. doi: 10.1038/nrendo.2016.110.
3. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год // *Эндокринная хирургия*. — 2017. — Т. 11. — №1. — С. 6–27. [Beltsevich DG, Vanushko VE, Romyantsev PO, et al. 2017 Russian clinical practice guidelines for differentiated thyroid cancer diagnosis and treatment. *Endocrine Surgery*. 2017;11(1):6–27. (In Russ.)] doi: 10.14341/serg201716-27.
4. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341–1346. doi: 10.1089/thy.2017.0500.
5. Hsiao SJ, Nikiforov Y. Molecular approaches to thyroid cancer diagnosis. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(5):T301–313. doi: 10.1530/ERC-14-0166.
6. Oczko-Wojciechowska M, Kotecka-Blicharz A, Krajewska J, et al. European perspective on the use of molecular tests in the diagnosis and therapy of thyroid neoplasms. *Gland Surg*. 2020;9(2):S69–S76. doi: 10.21037/gs.2019.10.26.
7. Goodarzi E, Moslem A, Feizhadad H, et al. Epidemiology, incidence and mortality of thyroid cancer and their relationship with the human development index in the world: an ecology study in 2018. *Adv Hum Biol*. 2019;9(2):162–167.
8. ASCO. [Internet] Thyroid Cancer: Statistics. [cited 2020 April 22]. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/thyroid-cancer/statistics>.
9. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016;388(10061):2783–2795. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30172-6.
10. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(3):184–199. doi: 10.1038/nrc3431.
11. Guilmette J, Nose V. Hereditary and familial thyroid tumours. *Histopathology*. 2018;72(1):70–81. doi: 10.1111/his.13373.
12. Yang PS, Ngeow J. Familial non-medullary thyroid cancer: Unraveling the genetic maze. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(12):R577–R595. doi: 10.1530/ERC-16-0067.
13. Ruiz-Ferrer M, Fernandez RM, Navarro E, et al. G534E Variant in HAPB2 and Nonmedullary Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(7):987–988. doi: 10.1089/thy.2016.0193.
14. Ye F, Gao H, Xiao L, et al. Whole exome and target sequencing identifies MAP2K5 as novel susceptibility gene for familial non-medullary thyroid carcinoma. *Int J Cancer*. 2019;144(6):1321–1330. doi: 10.1002/ijc.31825.

15. Luzón-Toro B, Fernández RM, Villalba-Benito L, et al. Influencers on thyroid cancer onset: molecular genetic basis. *Genes (Basel)*. 2019;10(11):913. doi: 10.3390/genes10110913.
16. Tirrò E, Martorana F, Romano C, et al. Molecular alterations in thyroid cancer: from bench to clinical practice. *Genes (Basel)*. 2019;10(9):709. doi: 10.3390/genes10090709.
17. Vella V, Malaguarnera R. The emerging role of insulin receptor isoforms in thyroid cancer: clinical implications and new perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(12):3814. doi: 10.3390/ijms19123814.
18. Zarkesh M, Zadeh-Vakili A, Azizi F, et al. Altered epigenetic mechanisms in thyroid cancer subtypes. *Mol Diagn Ther.* 2018;22(1):41–56. doi: 10.1007/s40291-017-0303-y.
19. Romei C, Ciampi R, Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):192–202. doi: 10.1038/nrendo.2016.11.
20. Khan MS, Qadri Q, Makhdoomi MJ, et al. RET/PTC gene rearrangements in thyroid carcinogenesis: assessment and clinicopathological correlations. *Pathol Oncol Res.* 2018;26(1):507–513. doi: 10.1007/s12253-018-0540-3.
21. Mulligan LM. RET revisited: Expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer.* 2014;14(3):173–186. doi: 10.1038/nrc3680.
22. Wells SA. Advances in the management of MEN2: From improved surgical and medical treatment to novel kinase inhibitors. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(2):T1–T13. doi: 10.1530/ERC-17-0325.
23. Kunstman JW, Juhlin CC, Goh G, et al. Characterization of the mutational landscape of anaplastic thyroid cancer via whole-exome sequencing. *Hum Mol Genet.* 2015;24(8):2318–2329. doi: 10.1093/hmg/ddu749.
24. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, et al. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* 2014;159(3):676–690. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050.
25. Santarpia L, Myers JN, Sherman SI, et al. Genetic alterations in the RAS/RAF/mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Cancer.* 2010;116(12):2974–2983. doi: 10.1002/cncr.25061.
26. Milella M, Falcone I, Conciatori F, et al. PTEN: Multiple functions in human malignant tumors. *Front Oncol.* 2015;5:24. doi: 10.3389/fonc.2015.00024.
27. Lozada JR, Basili T, Pareja F, et al. Solid papillary breast carcinomas resembling the tall cell variant of papillary thyroid neoplasms (solid papillary carcinomas with reverse polarity) harbour recurrent mutations affecting IDH2 and PIK3CA: A validation cohort. *Histopathology.* 2018;73(2):339–344. doi: 10.1111/his.13522.
28. Nishino M, Nikiforova M. Update on molecular testing for cytologically indeterminate thyroid nodules. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(4):446–457. doi: 10.5858/arpa.2017-0174-RA.
29. Orlo MS, He X, Peterson C, et al. Germline PIK3CA and AKT1 mutations in Cowden and Cowden-like syndromes. *Am J Hum Genet.* 2013;92(1):76–80. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.10.021.
30. Landa I, Ibrahimpasic T, Boucai L, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest.* 2016;126(3):1052–1066. doi: 10.1172/JCI85271.
31. Marques IJ, Moura MM, Cabrera R, et al. Identification of somatic TERT promoter mutations in familial nonmedullary thyroid carcinomas. *Clin Endocrinol.* 2017;87(4):394–399. doi: 10.1111/cen.13375.
32. Bonhomme B, Godbert Y, Perot G, et al. Molecular pathology of anaplastic thyroid carcinomas: a retrospective study of 144 cases. *Thyroid.* 2017;27(5):682–692. doi: 10.1089/thy.2016.0254.
33. Gerber TS, Schad A, Hartmann N, et al. Targeted next-generation sequencing of cancer genes in poorly differentiated thyroid cancer. *Endocr Connect.* 2018;7(1):47–55. doi: 10.1530/EC-17-0290.
34. Guha T, Malkin D. Inherited TP53 mutations and the Li-fraumeni syndrome. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7(4):a026187. doi: 10.1101/cshperspect.a026187.
35. Sponziello M, Benvenuti S, Gentile A, et al. Whole exome sequencing identifies a germline MET mutation in two siblings with hereditary wild-type RET medullary thyroid cancer. *Hum Mutat.* 2018;39(3):371–377. doi: 10.1002/humu.23378.
36. Bae JS, Kim Y, Jeon S, et al. Clinical utility of TERT promoter mutations and ALK rearrangement in thyroid cancer patients with a high prevalence of the BRAF V600E mutation. *Diagn Pathol.* 2016;11:21. doi: 10.1186/s13000-016-0458-6.
37. Borowczyk M, Szczepanek-Parulska E, Debicki S, et al. Differences in mutational profile between follicular thyroid carcinoma and follicular thyroid adenoma identified using next generation sequencing. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3126. doi: 10.3390/ijms20133126.
38. Hincza K, Kowalik A, Kowalska A. Current knowledge of germline genetic risk factors for the development of non-medullary thyroid cancer. *Genes.* 2019;10(7):482. doi: 10.3390/genes10070482.
39. Lam AK, Saremi N. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: A distinctive type of thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(4):R109–R121. doi: 10.1530/ERC-17-0014.
40. Turan S, Bastepe M. GNAS spectrum of disorders. *Curr Osteoporos Rep.* 2015;13(3):146–158. doi: 10.1007/s11914-015-0268-x.
41. Davies TF, Yin X, Latif R. The genetics of the thyroid stimulating hormone receptor: history and relevance. *Thyroid.* 2010;20(7):727–736. doi: 10.1089/thy.2010.1638.
42. Karunamurthy A, Panebianco F, J Hsiao S, et al. Prevalence and phenotypic correlations of EIF1AX mutations in thyroid nodules. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(4):295–301. doi: 10.1530/erc-16-0043.
43. Leeman-Neill RJ, Kelly LM, Liu P, et al. ETV6-NTRK3 is a common chromosomal rearrangement in radiation-associated thyroid cancer. *Cancer.* 2014;120(6):799–807. doi: 10.1002/cncr.28484.
44. Younis E. Oncogenesis of thyroid cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(5):1191–1199. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.5.1191.
45. Zhang Y, Yu J, Grachtchouk V, et al. Genomic binding of PAX8-PPARG fusion protein regulates cancer-related pathways and alters the immune landscape of thyroid cancer. *Oncotarget* 2017;8(4):5761–5773. doi: 10.18632/oncotarget.14050.
46. Liu T, Yuan X, Xu D. Cancer-Specific telomerase reverse transcriptase (TERT) promoter mutations: biological and clinical implications. *Genes.* 2016;7(7):38. doi: 10.3390/genes7070038.
47. Jin A, Xu J, Wang Y. The role of TERT promoter mutations in postoperative and preoperative diagnosis and prognosis in thyroid cancer. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(29):e11548. doi: 10.1097/MD.00000000000011548.
48. Kelly LM, Barila G, Liu P, et al. Identification of the transforming STRN-ALK fusion as a potential therapeutic target in the aggressive forms of thyroid cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(11):4233–4238. doi: 10.1073/pnas.1321937111.
49. Bastos AU, de Jesus AC, Cerutti JM. ETV6-NTRK3 and STRN-ALK kinase fusions are recurrent events in papillary thyroid cancer of adult population. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(1):83–91. doi: 10.1530/EJE-17-0499.
50. Cao Z, Gao Q, Fu M, et al. Anaplastic lymphoma kinase fusions: Roles in cancer and therapeutic perspectives. *Oncol Lett.* 2019;17(2):2020–2030. doi: 10.3892/ol.2018.9856.
51. Molinaro E, Romei C, Biagini A, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: From clinicopathology to genetics and advanced therapies. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(11):644–660. doi: 10.1038/nrendo.2017.76.
52. Manzella L, Stella S, Pennisi MS, et al. New Insights in Thyroid Cancer and p53 Family Proteins. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1325. doi: 10.3390/ijms18061325.
53. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* 2014;159(3):676–690. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050.
54. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinology.* 2011;7(10):569–580. doi: 10.1038/nrendo.2011.142.
55. Muzza M, Colombo C, Rossi S, et al. Telomerase in differentiated thyroid cancer: promoter mutations, expression and localization. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;399:288–295. doi: 10.1016/j.mce.2014.10.019.
56. Rusinek D, Pfeifer A, Krajewska J, et al. Coexistence of TERT promoter mutations and the BRAF V600E alteration and its impact on histopathological features of papillary thyroid carcinoma in a selected series of polish patients. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2647. doi: 10.3390/ijms19092647.
57. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.

58. Gharib H, Papini E, Garber J, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules—2016 update. *Endocr Pract.* 2016;22(5):622–639. doi: 10.4158/EP161208.
59. Chudova D, Wilde JI, Wang ET, et al. Molecular classification of thyroid nodules using high-dimensionality genomic data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5296–304. doi: 10.1210/jc.2010-1087.
60. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med.* 2012;367(8):705–715. doi: 10.1056/NEJMoa1203208.
61. Patel KN, Angell TE, Babiarz J, et al. Performance of a genomic sequencing classifier for the preoperative diagnosis of cytologically indeterminate thyroid nodules. *JAMA Surg.* 2018;153(9):817–824. doi: 10.1001/jamasurg.2018.1153.
62. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer.* 2014;120(23):3627–3634. doi: 10.1002/cncr.29038.
63. Steward DL, Carty SE, Sippel RS, et al. Performance of a multigene genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate cytology. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):204–212. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4616.
64. Lithwick-Yanai G, Dromi N, Shtabsky A, et al. Multicentre validation of a microRNA-based assay for diagnosing indeterminate thyroid nodules utilising fine needle aspirate smears. *J Clin Pathol.* 2017;70(6):500–507. doi: 10.1136/jclinpath-2016-204089.
65. Labourier E, Shifrin A, Busseniers AE, et al. Molecular testing for miRNA, mRNA, and DNA on fine-needle aspiration improves the preoperative diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(7):2743–2750. doi: 10.1210/jc.2015-1158.
66. Naoum GE, Morkos M, Kim B, Arafat W. Novel targeted therapies and immunotherapy for advanced thyroid cancers. *Mol Cancer.* 2018;17(1):51. doi: 10.1186/s12943-018-0786-0.
67. Tufano RP, Teixeira GV, Bishop J, et al. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(5):274–286. doi: 10.1097/MD.0b013e31826a9c71.
68. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *Jama.* 2013;309(14):1493–1501. doi: 10.1001/jama.2013.3190.
69. Massimino M, Tirro E, Stella S, et al. Effect of combined epigenetic treatments and ectopic NIS expression on undifferentiated thyroid cancer cells. *Anticancer Res.* 2018;38(12):6653–6662. doi: 10.21873/anticancer.13032.
70. Massimino M, Vigneri P, Fallica M, et al. IRF5 promotes the proliferation of human thyroid cancer cells. *Mol Cancer.* 2012;11:21. doi: 10.1186/1476-4598-11-21.
71. Priya SR, Dravid CS, Digumarti R, et al. Targeted therapy for medullary thyroid cancer: a review. *Front Oncol.* 2017;7:238. doi: 10.3389/fonc.2017.00238.
72. Faugeras L, Pison AS, Donckier J, et al. Refractory thyroid carcinoma: Which systemic treatment to use? *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758834017752853. doi: 10.1177/1758834017752853.
73. Tumino D, Frasca F, Newbold K. Updates on the management of advanced, metastatic, and radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:312. doi: 10.3389/fendo.2017.00312.
74. Acquaviva G, Visani M, Repaci A, et al. Molecular pathology of thyroid tumours of follicular cells: A review of genetic alterations and their clinicopathological relevance. *Histopathology.* 2018;72(1):6–31. doi: 10.1111/his.13380.
75. Bikas A, Vachhani Sh, Jensen K, et al. Targeted therapies in thyroid cancer: an extensive review of the literature. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(10):1299–1313. doi: 10.1080/17512433.2016.1204230.
76. Krajewska J, Gawlik T, Jarzab B. Advances in small molecule therapy for treating metastatic thyroid cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(11):1049–1060. doi: 10.1080/14656566.2017.1340939.
77. Rao SN, Zafereo M, Dadu R, et al. Patterns of treatment failure in anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2017;27(5):672–681. doi: 10.1089/thy.2016.0395.
78. Sun Y, Du F, Gao M, et al. Anlotinib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2018;28(11):1455–1461. doi: 10.1089/thy.2018.0022.
79. Li D, Tang PZ, Chen X, et al. Anlotinib treatment in locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(15_Suppl):6019. doi: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.6019.
80. Locati LD, Licitra L, Agate L, et al. Treatment of advanced thyroid cancer with axitinib: Phase 2 study with pharmacokinetic/pharmacodynamic and quality-of-life assessments. *Cancer.* 2014;120(17):2694–2703. doi: 10.1002/cncr.28766.
81. Lim SM, Chung WY, Nam KH, et al. An open label, multicenter, phase II study of dovitinib in advanced thyroid cancer. *Eur J Cancer.* 2015;51(12):1588–1595. doi: 10.1016/j.ejca.2015.05.020.
82. Traynor K. Cabozantinib approved for advanced medullary thyroid cancer. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(2):88. doi: 10.2146/news130005.
83. Schlumberger M, Elisei R, Muller S, et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol.* 2017;28(11):2813–2819. doi: 10.1093/annonc/mdx479.
84. Cabanillas ME, de Souza JA, Geyer S, et al. Cabozantinib as salvage therapy for patients with tyrosine kinase inhibitor-refractory differentiated thyroid cancer: results of a multicenter phase II international thyroid oncology group trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(29):3315–3321. doi: 10.1200/JCO.2017.73.0226.
85. Ha HT, Lee JS, Urba S, et al. A phase II study of imatinib in patients with advanced anaplastic thyroid cancer. *Thyroid.* 2010;20(9):975–980. doi: 10.1089/thy.2010.0057.
86. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(7):621–630. doi: 10.1056/NEJMoa1406470.
87. Cabanillas ME, Schlumberger M, Jarzab B, et al. A phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in advanced, progressive, radioiodine-refractory, differentiated thyroid cancer: A clinical outcomes and biomarker assessment. *Cancer.* 2015;121(16):2749–2756. doi: 10.1002/cncr.29395.
88. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, et al. NCCN Guidelines Insights: thyroid carcinoma, version 2.2018. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2018;16(12):1429–1440. doi: 10.6004/jnccn.2018.0089.
89. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: Results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):962–972. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70203-5.
90. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. A multicenter phase 2 trial of pazopanib in metastatic and progressive medullary thyroid carcinoma: MC057H. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1687–1693. doi: 10.1210/jc.2013-3713.
91. Bible KC, Suman VJ, Menefee ME, et al. A multiinstitutional phase 2 trial of pazopanib monotherapy in advanced anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3179–3184. doi: 10.1210/jc.2012-1520.
92. Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, et al. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: Final results of a phase II trial. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(5):643–650. doi: 10.1530/EJE-12-0405.
93. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9940):319–328. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
94. Bikas A, Kundra P, Desale S, et al. Phase 2 clinical trial of sunitinib as adjunctive treatment in patients with advanced differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(3):373–380. doi: 10.1530/EJE-15-0930.
95. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res.* 2010;16(21):5260–5268. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0994.
96. Ravaut A, de la Fouchardiere C, Caron P, et al. A multicenter phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic differentiated, anaplastic or medullary thyroid carcinomas: Mature data from the THYSU study. *Eur J Cancer.* 2017;76:110–117. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.029.

97. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):897–905. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70335-2.
98. Wells SA, Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: A randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):134–141. doi: 10.1200/JCO.2011.35.5040.
99. Thornton K, Kim G, Maher VE, et al. Vandetanib for the treatment of symptomatic or progressive medullary thyroid cancer in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease: U.S. Food and Drug Administration drug approval summary. *Clin Cancer Res.* 2012;18(14):3722–3730. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-12-0411.
100. Lin Y, Wang C, Gao W, et al. Overwhelming rapid metabolic and structural response to apatinib in radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Oncotarget.* 2017;8(26):42252–42261. doi: 10.18632/oncotarget.15036.
101. Zhang X, Wang C, Lin Y. Pilot dose comparison of apatinib in chinese patients with progressive radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(10):3640–3646. doi: 10.1210/jc.2018-00381.
102. Falchook GS, Millward M, Hong D, et al. BRAF inhibitor dabrafenib in patients with metastatic BRAF-mutant thyroid cancer. *Thyroid.* 2015;25(1):71–77. doi: 10.1089/thy.2014.0123.
103. Shah MH, Wirth L, Wirth LJ, et al. Results of randomized phase II trial of dabrafenib versus dabrafenib plus trametinib in BRAF-mutated papillary thyroid carcinoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(15 suppl):6022. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.6022.
104. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(1):7–13. doi: 10.1200/JCO.2017.73.6785.
105. Falchook GS, Millward M, Hong D, et al. BRAF inhibitor dabrafenib in patients with metastatic BRAF-mutant thyroid cancer. *Thyroid.* 2015;25(1):71–77. doi: 10.1089/thy.2014.0123.
106. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(7):623–632. doi: 10.1056/NEJMoa1209288.
107. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: A non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1272–1282. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30166-8.
108. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18(5):1472–1482. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2906.
109. Guan J, Wolfstetter G, Siaw J, et al. Anaplastic lymphoma kinase L198F and G1201E mutations identified in anaplastic thyroid cancer patients are not ligand-independent. *Oncotarget.* 2017;8(7):11566–11578. doi: 10.18632/oncotarget.14141.
110. Godbert Y, Henriques de Figueiredo B, Bonichon F, et al. Remarkable response to crizotinib in woman with anaplastic lymphoma kinase-rearranged anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(20):e84–e87. doi: 10.1200/JCO.2013.49.6596.
111. Gambacorti-Passerini C, Orlov S, Zhang L, et al. Long-term effects of crizotinib in ALK-positive tumors (excluding NSCLC): A phase 1b open-label study. *Am J Hematol.* 2018;93(5):607–614. doi: 10.1002/ajh.25043.
112. Rolfo C, Ruiz R, Giovannetti E, et al. Entrectinib: A potent new TRK, ROS1, and ALK inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015;24(11):1493–1500. doi: 10.1517/13543784.2015.1096344.
113. Khotskaya YB, Holla VR, Farago AF, et al. Targeting TRK family proteins in cancer. *Pharmacol Ther.* 2017;173:58–66. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.006.
114. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat. Rev Clin Oncol.* 2018;15(12):731–747. doi: 10.1038/s41571-018-0113-0.
115. Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF, et al. A next-generation TRK kinase inhibitor overcomes acquired resistance to prior TRK kinase inhibition in patients with TRK fusion-positive solid tumors. *Cancer Discov.* 2017;7(9):963–972. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0507.
116. Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: A multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol.* 2019;30(2):325–331. doi: 10.1093/annonc/mdy539.
117. Borson-Chazot F, Dantony E, Illouz F, et al. Effect of buparlisib, a pan-class I PI3K inhibitor, in refractory follicular and poorly differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2018;28(9):1174–1179. doi: 10.1089/thy.2017.0663.
118. Schneider TC, de Wit D, Links TP, et al. Beneficial effects of the mTOR inhibitor everolimus in patients with advanced medullary thyroid carcinoma: subgroup results of a phase II trial. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:348124. doi: 10.1155/2015/348124.
119. Schneider TC, de Wit D, Links TP, et al. Everolimus in patients with advanced follicular-derived thyroid cancer: results of a phase II clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(2):698–707. doi: 10.1210/jc.2016-2525.
120. Hanna GJ, Busaidy NL, Chau NG, et al. Genomic correlates of response to everolimus in aggressive radioiodine-refractory thyroid cancer: a phase II study. *Clin Cancer Res.* 2018;24(7):1546–1553. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2297.
121. Owonikoko TK, Zhang G, Lallani SB, et al. Evaluation of preclinical efficacy of everolimus and pasireotide in thyroid cancer cell lines and xenograft models. *PLoS One.* 2019;14(2):e0206309. doi: 10.1371/journal.pone.0206309.
122. Faggiano A, Modica R, Severino R, et al. The antiproliferative effect of pasireotide LAR alone and in combination with everolimus in patients with medullary thyroid cancer: A single-center, open-label, phase II, proof-of-concept study. *Endocrine.* 2018;62(1):46–56. doi: 10.1007/s12020-018-1583-7.
123. Sherman EJ, Dunn LA, Ho AL, et al. Phase 2 study evaluating the combination of sorafenib and temsirolimus in the treatment of radioactive iodine-refractory thyroid cancer. *Cancer.* 2017;123(21):4114–4121. doi: 10.1002/cncr.30861.
124. Manohar PM, Beesley LJ, Taylor JM, et al. Retrospective study of sirolimus and cyclophosphamide in patients with advanced differentiated thyroid cancers. *J Thyroid Disord Ther.* 2015;4(3):188. doi: 10.4172/2167-7948.1000188.
125. Smallridge RC, Copland JA, Brose MS, et al. Efatutazone, an oral PPAR-gamma agonist, in combination with paclitaxel in anaplastic thyroid cancer: Results of a multicenter phase 1 trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2392–2400. doi: 10.1210/jc.2013-1106.
126. Brose MS, Bible KC, Chow LQ, et al. Management of treatment-related toxicities in advanced medullary thyroid cancer. *Cancer Treat Rev.* 2018;66:64–73. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.04.007.
127. Costa R, Carneiro BA, Chandra S, et al. Spotlight on lenvatinib in the treatment of thyroid cancer: Patient selection and perspectives. *Drug Des Dev Ther.* 2016;10:873–884. doi: 10.2147/DDDT.S93459.
128. Lopez JS, Banerji U. Combine and conquer: Challenges for targeted therapy combinations in early phase trials. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(1):57–66. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.96.
129. Massimino M, Stella S, Tirro E, et al. Non ABL-directed inhibitors as alternative treatment strategies for chronic myeloid leukemia. *Mol Cancer.* 2018;17(1):56. doi: 10.1186/s12943-018-0805-1.
130. Piroso MC, Leotta S, Cupri A, et al. Long-Term molecular remission achieved by antibody Anti-CD22 and ponatinib in a patient affected by Ph⁺ Acute lymphoblastic leukemia relapsed after second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report. *Chemotherapy.* 2018; 63(4):220–224. doi: 10.1159/000492941.
131. Tirro E, Massimino M, Romano C, et al. Chk1 inhibition restores inotuzumab ozogamicin cytotoxicity in CD22-Positive cells expressing Mutant p53. *Front Oncol.* 2019;9:57. doi: 10.3389/fonc.2019.00057.

Рукопись получена: 13.06.2020. Одобрена к публикации: 28.06.2020. Опубликовано online: 10.08.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Качко Вера Александровна**, аспирант [Vera A. Kachko, MD, postgraduate student], адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia],
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0617-7312>; eLibrary SPIN: 5869-7470; e-mail: Veraf246@gmail.com

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н., [Nadezhda M. Platonova, MD, PhD]; e-mail: doc-platonova@inbox.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033.

Ванушко Владимир Эдуардович, д.м.н., [Vladimir E. Vanushko, MD, PhD], e-mail: vanushko@gmail.com,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6338-7490>, eLibrary SPIN: 6097-8990.

Шифман Борис Михайлович, аспирант [Boris M. Shifman, MD, postgraduate student]; e-mail: boris-11@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1848-8978>; eLibrary SPIN: 5898-2088.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Качко В.А., Платонова Н.М., Ванушко В.Э., Шифман Б.М. Роль молекулярной диагностики при опухолях щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №3. — С. 33–46. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12491>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kachko VA, Platonova NM, Vanushko VE, Shifman BM. The role of molecular testing in thyroid tumors. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(3):33–46. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12491>

СИНДРОМ ИЦЕНКО–КУШИНГА ВСЛЕДСТВИЕ ДВУСТОРОННЕЙ ОНКОЦИТАРНОЙ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ

© Е.И. Ким^{1*}, Е.О. Мамедова¹, Л.С. Селиванова¹, С.А. Бурякина¹, Н.П. Горбунова², Н.В. Латкина¹, Н.С. Кузнецов¹, Ж.Е. Белая¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Липецкая областная клиническая больница, Липецк, Россия

Синдром Иценко–Кушинга составляет около 20–30% в структуре эндогенного гиперкортицизма, при этом поражение надпочечников может быть как односторонним, так и двусторонним. Синдром Иценко–Кушинга вследствие двусторонних образований надпочечников встречается крайне редко. Также редкой причиной развития эндогенного гиперкортицизма являются аденокортикальные онкоцитомы: в литературе описано около 13 клинических случаев. Онкоцитомы представляют собой специфический редкий тип эпителиальных новообразований, характеризующихся аномально-избыточным накоплением дефектных митохондрий в цитоплазме клеток, и составляют 1,8% от всех новообразований надпочечников.

В статье представлен клинический случай пациентки 58 лет с синдромом Иценко–Кушинга и объемными образованиями обоих надпочечников. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии надпочечников обращали на себя внимание признаки, позволяющие заподозрить атипичные аденомы с низким содержанием жира или образования злокачественной природы. Методом выбора послужило хирургическое лечение, при этом первым этапом было удалено большее по размеру образование. В связи с отсутствием ремиссии эндогенного гиперкортицизма в последующем было проведено удаление второго образования. По результатам морфологического и иммуногистохимического исследований установлен диагноз двусторонней онкоцитомы неопределенного злокачественного потенциала. Случаи двусторонних гормонально активных онкоцитарных аденом надпочечников в литературе ранее описаны не были.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинический случай, синдром Иценко–Кушинга, онкоцитарная аденома, опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом.

CUSHING'S SYNDROME DUE TO BILATERAL ONCOCYTIC ADRENAL TUMOR

© Ekaterina I. Kim^{1*}, Elizaveta O. Mamedova¹, Liliya S. Selivanova¹, Svetlana A. Buryakina¹, Natalya P. Gorbunova², Nonna V. Latkina¹, Nikolay S. Kuznetsov¹, Zhanna E. Belaya¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Lipetsk Regional Clinical Hospital, Lipetsk, Russia

Cushing's syndrome accounts for approximately 20–30% of endogenous hypercortisolism cases, and adrenal involvement can be either unilateral or bilateral. Cushing's syndrome due to bilateral adrenal tumors is extremely rare. Adrenal oncocytomas are another rare cause of endogenous hypercortisolism: about 13 cases are described in the literature. Oncocytomas are rare epithelial neoplasms, characterized by abnormally excessive accumulation of defective mitochondria in the cytoplasm of cells, and make up 1.8% of all adrenal neoplasms.

We describe a 58-year old patient with Cushing's syndrome and bilateral adrenal tumors. Multispiral computed tomography of the adrenals showed signs suspicious of lipid-poor atypical adenomas or malignant tumors. Surgical treatment was the method of choice, and the larger tumor was excised first. Due to the absence of remission of endogenous hypercortisolism the excision of the second tumor was performed. Morphological and immunohistochemical examination confirmed the diagnosis of bilateral oncocytic adrenocortical tumors with uncertain malignant potential. Cases of bilateral hormone-producing adrenal oncocytomas have not been described in the literature.

KEYWORDS: clinical case; Cushing syndrome; oncocytic tumor; tumor with uncertain malignant potential.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром Иценко–Кушинга (СИК, АКТГ-независимый гиперкортицизм; АКТГ — аденокортикотропный гормон) составляет около 20–30% в структуре эндогенного гиперкортицизма. При этом поражение надпочечников может быть как односторонним [аденома надпочечника (75–90%) или аденокортикальный рак (<5%)], так и двусторонним (10%). Двустороннее поражение над-

почечников может быть представлено двусторонней макронодулярной гиперплазией (<2%), двусторонней микронодулярной гиперплазией (<2%) и в единичных случаях двусторонними аденомами и карциномами [1].

Онкоцитомы надпочечников встречаются крайне редко и составляют 1,8% от всех новообразований надпочечников, они обычно доброкачественные и гормонально неактивные, могут быть классифицированы как онкоцитарная аденома, карцинома, опухоль с неопределенным

злокачественным потенциалом или феохромоцитомы [2]. В литературе описано около 13 клинических случаев односторонних онкоцитом надпочечника, ассоциированных с синдромом Иценко–Кушинга [3–13]. Также в литературе найдено описание одного случая двусторонних гормонально-неактивных онкоцитом надпочечников [14]. На настоящий момент нами не было найдено в литературе ни одного случая двусторонних гормонально-активных онкоцитом надпочечников. Ниже представлен случай двусторонних онкоцитом надпочечников у пациентки с синдромом Иценко–Кушинга.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Т. обратилась в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в возрасте 58 лет. Из анамнеза известно, что диагноз сахарного диабета установлен в 56 лет, на фоне терапии препаратами сульфонилмочевины сохранялось повышение гликемии до 20 ммоль/л. Повышение артериального давления отмечала в течение длительного времени (более 16 лет). С 58 лет отметила стойкие подъемы АД на фоне прежней гипотензивной терапии. В этот же период была госпитализирована по месту жительства в связи с декомпенсацией углеводного обмена, где была переведена на интенсифицированную

инсулинотерапию в режиме многократных инъекций. Тогда же выявлены обострение хронического пиелонефрита и обтурация левого мочеточника конкрементом на фоне мочекаменной болезни, в связи с чем проведена литотрипсия. В ходе госпитализации был заподозрен эндогенный гиперкортицизм на основании клинических данных (изменение внешности по «кушингоидному» типу – матронизм, лунообразное лицо, перераспределение подкожно-жировой клетчатки).

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

За время госпитализации в отделении нейроэндокринологии и остеопатий диагноз АКГГ-независимого гиперкортицизма подтвержден (табл. 1).

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) надпочечников: образование левого надпочечника бобовидной формы с четкими ровными контурами, однородной структуры, размерами 25×14×20 мм. При болюсном контрастном усилении образование неоднородно накапливает контрастный препарат, максимально в венозную фазу. Плотность его по фазам составляет (нативная-артериальная-портальная-отсроченная): 50–59–106–54 ед.Н. Вымывание контрастного препарата: абсолютное 92,9%, относительное — 49,1%. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Образование правого

Таблица 1. Результаты лабораторных методов исследования за время наблюдения

| Название теста | Июль-сентябрь 2017 | Ноябрь 2017 | Декабрь 2017 | Март 2018 | | | Сентябрь 2018 | Ноябрь 2018 | Май 2019 | Октябрь 2019 | Референсный интервал |
|--|--------------------|---|---|--|--------|--|---------------------------------------|---|----------|--------------|----------------------|
| | Дата | АКГГ-независимый гиперкортицизм подтвержден | Декабрь 2017 — лапароскопическая адреналэктомия справа Заместительная терапия: гидрокортизон 25 мг/сут | 1 день | 2 день | Исключение эндогенного гиперкортицизма | Подтвержден эндогенный гиперкортицизм | Октябрь 2019 — лапароскопическая адреналэктомия с опухолью слева Заместительная терапия: гидрокортизон 0,05 мг утром | | | |
| АКГГ в 23:00, пг/мл | <5 | 1,13 | | Исключение надпочечниковой недостаточности на фоне отмены гидрокортизона | 1,48 | - | - | 1 | 1 | 1,11 | 2–25,5 |
| АКГГ в 8:00, пг/мл | - | - | | Исключение эндогенного гиперкортицизма | 1,39 | - | - | 1 | 1 | 1,43 | 7,2–63,3 |
| Кортизол сыворотки в 23:00, нмоль/л | - | 683,4 | | Подтвержден эндогенный гиперкортицизм | 371,1 | 320,4 | - | 330,7 | 447,8 | 463,6 | 64–327 |
| Кортизол сыворотки в 8:00, нмоль/л | - | - | | | 362 | 306 | - | 331,3 | 422,6 | 406,1 | 171–536 |
| Свободный кортизол суточной мочи, нмоль/сут | 860,5 | 1153 | | | - | - | 137,5 | 327 | | 309,4 | 100–379 |
| Свободный кортизол в слюне в 23:00, нмоль/л | | 17,7 | | | - | - | 5,3 | 10,18 | | 15,77 | 0,5–9,65 |
| Кортизол сыворотки в ходе ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона, нмоль/л | - | - | | | - | - | - | 573,5 | | | <50 |

надпочечника овальной формы с четкими бугристыми контурами, неоднородной структуры, размерами 29×41×35 мм. В структуре определяются кальцинаты. При болюсном контрастном усилении образование неоднородно накапливает контрастный препарат, максимально в венозную фазу. Плотность по фазам составляет (нативная-артериальная-портальная-отсроченная): 46–55–104–52 ед.Н. Вымывание контрастного препарата: абсолютное 89,7%,

относительное — 50%. В артериальную фазу в структуре обоих образований определяются мелкие гиперконтрастные включения плотностью до 188 ед.Н. Регионарные лимфатические узлы не увеличены (рис. 1, 2, 3). По заключению — образования обоих надпочечников необходимо дифференцировать между атипичными аденомами с низким содержанием жира и образованиями злокачественной природы.

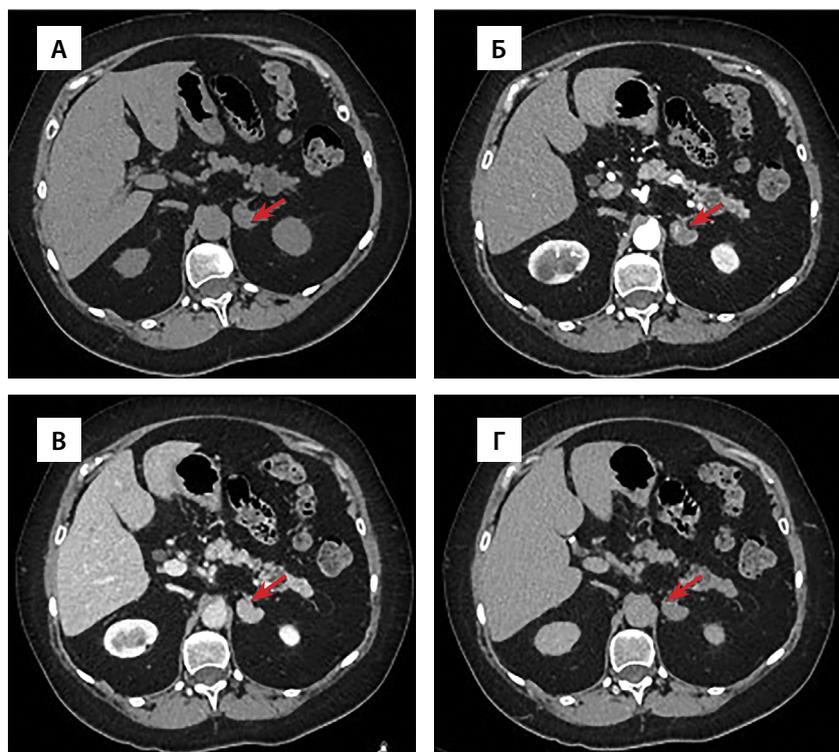


Рисунок 1. Мультиспиральная компьютерная томография образования левого надпочечника, аксиальная проекция: А — нативная фаза; Б — артериальная фаза; В — портальная фаза; Г — отсроченная фаза.

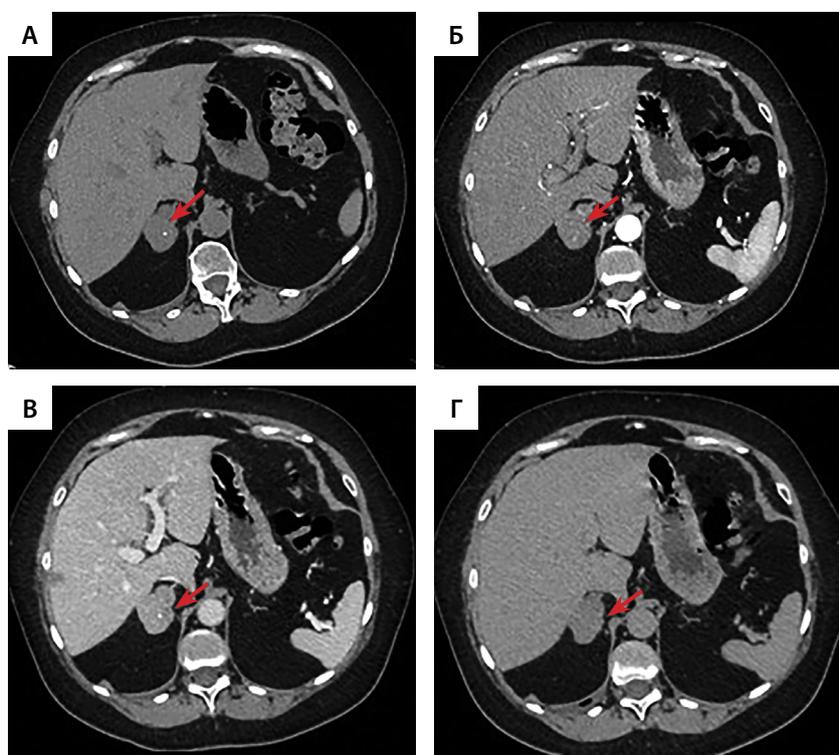


Рисунок 2. Мультиспиральная компьютерная томография образования правого надпочечника, аксиальная проекция: А — нативная фаза; Б — артериальная фаза; В — портальная фаза; Г — отсроченная фаза.

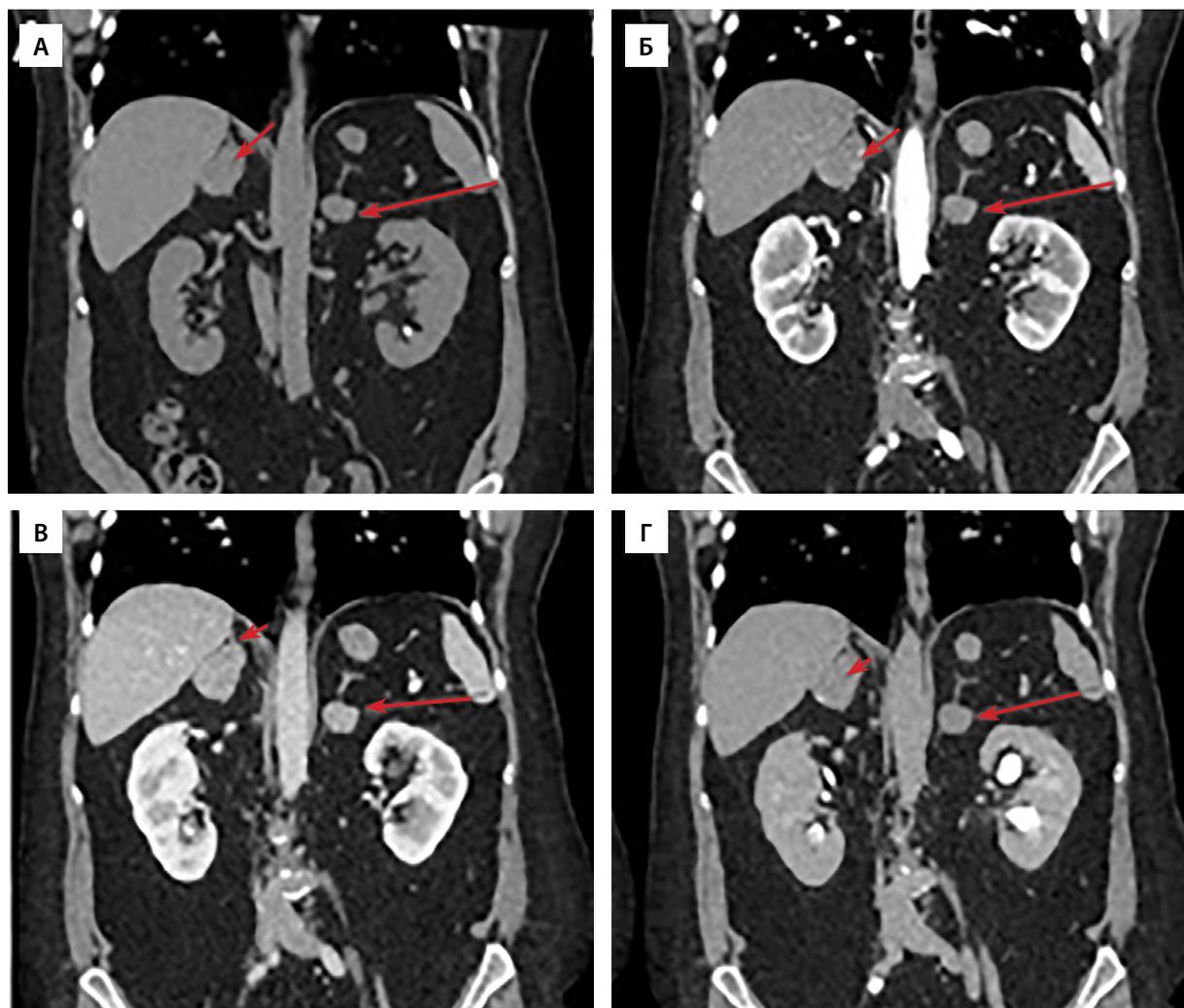


Рисунок 3. Мультиспиральная компьютерная томография образований обоих надпочечников, корональная проекция: А — нативная фаза; Б — артериальная фаза; В — портальная фаза; Г — отсроченная фаза. Образование правого надпочечника (короткая стрелка), левого надпочечника (длинная стрелка).

Учитывая двустороннее поражение надпочечников, было принято решение первым этапом провести удаление большего по размеру образования. В декабре 2017 г. выполнена лапароскопическая адреналэктомия справа. В послеоперационном периоде назначена заместительная терапия гидрокортизоном в дозе 25 мг/сут. Морфологическое исследование послеоперационного материала: в исследуемом материале определяются фрагменты опухоли, преимущественно солидного строения, из крупных клеток с обильной эозинофильной зернистой цитоплазмой, с крупными полиморфными ядрами, некоторые из них содержат псевдодвужерноядерные включения; в опухоли отмечаются признаки неполной капсулярной инвазии, мелкие фокусы некроза, кровоизлияния и очаги фиброза. Результаты иммуногистохимического исследования: выраженная позитивная реакция опухолевых клеток с антимитохондриальными антителами (рис. 4), позитивная реакция опухолевых клеток с меланом А (рис. 5), ингибином А (рис. 6), отрицательная реакция с хромогранинном, индекс пролиферации Ki67 составил 4%. По системе Lin–Weiss–Bisceglia (LWB) для онкоцитарных адренокортикальных опухолей выявлены 2 малых критерия — инвазия в капсулу и некрозы (рис. 7), что свидетельствует в пользу адренокортикальной онкоцитарной опухоли с неопределенным злокачественным потенциалом.

В марте 2018 г. пациентка повторно госпитализирована в отделение нейроэндокринологии и остеопатий. По данным контрольной МСКТ надпочечников в левом надпочечнике сохранялось образование с четкими ровными контурами размерами 24×16×20 мм, плотностью 38 ед.Н. По сравнению с исследованием от ноября 2017 г. — размер образования без динамики. Надпочечниковая недостаточность была исключена на основании лабораторных методов исследования (табл. 1), в связи с чем гидрокортизон был отменен. Учитывая данные лабораторного обследования (нарушение ритма секреции кортизола и низкий уровень АКТГ при нормальном уровне свободного кортизола в суточной моче), было принято решение о динамическом наблюдении.

В возрасте 59 лет во время очередной госпитализации в отделение нейроэндокринологии и остеопатий подтвержден эндогенный гиперкортицизм (см. табл. 1). Пациентка консультирована хирургом, показано проведение планового оперативного лечения, однако по техническим причинам проведение операции было отложено. В марте 2019 г. пациентка госпитализирована в неврологическое отделение по месту жительства с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне среднемозговой артерии (по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного

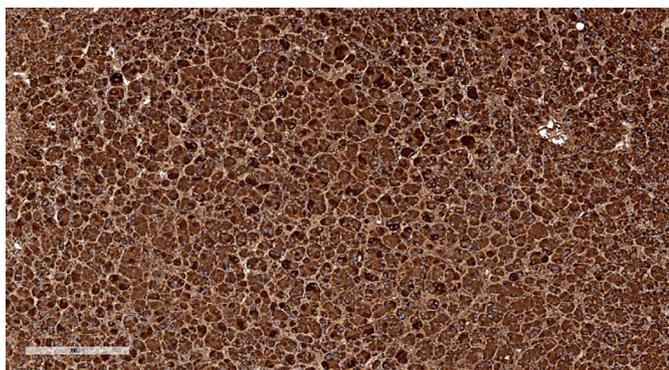


Рисунок 4. Выраженная экспрессия антимитохондриальных антител опухолевыми клетками. Увеличение $\times 100$.

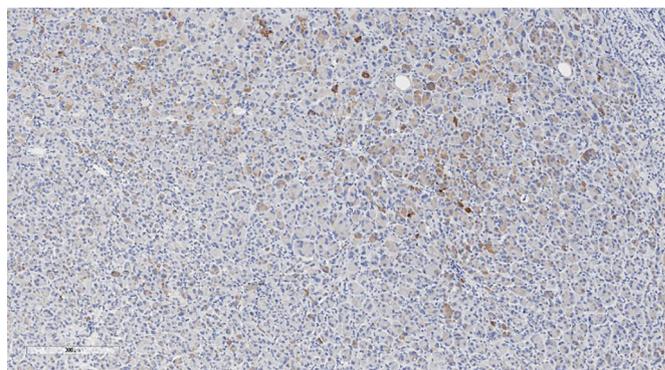


Рисунок 5. Очаговая экспрессия Melan A опухолевыми клетками. Увеличение $\times 100$.

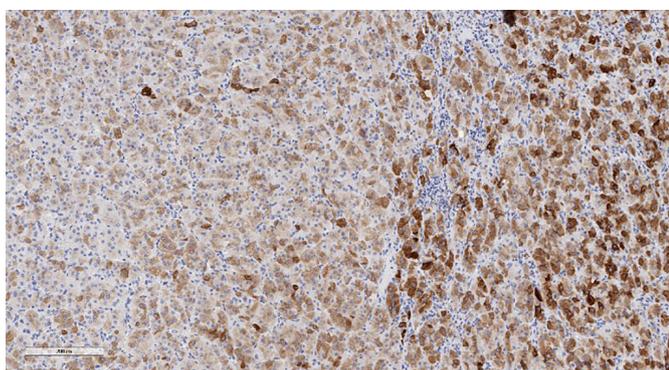


Рисунок 6. Очаговая экспрессия Inhibin A опухолевыми клетками. Увеличение $\times 100$.

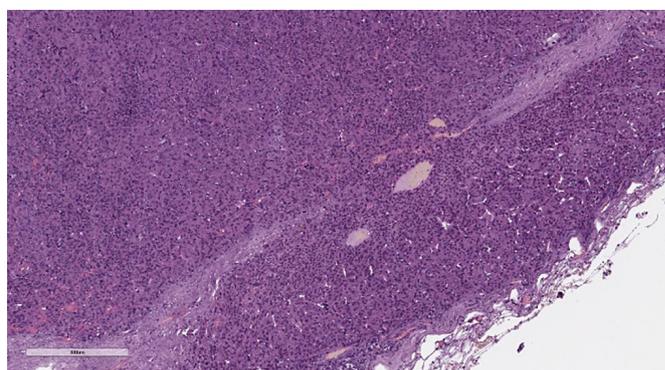


Рисунок 7. Микроскопическая картина удаленной опухоли правого надпочечника. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$.

мозга от марта 2019 г. выявлено умеренное расширение боковых желудочков мозга, выявлены очаги ишемии в заднетеменных отделах справа 0,6–1,0 см). В мае 2019 г. госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для проведения левосторонней адреналэктомии. В ходе обследования отмечено извращение суточного ритма секреции АКТГ и кортизола (см. табл. 1). Оперативное вмешательство было решено отложить в связи с анестезиологическими рисками, учитывая недавно перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения. В октябре 2019 г. проведена лапароскопическая адреналэктомия с опухолью слева. По данным гистологического исследования послеоперационного материала выявлена опухоль аналогичного строения с опухолью, удаленной справа: адренокортикальная опухоцитарная опухоль, солидного строения, неопределенного злокачественного потенциала. Назначена заместительная терапия: гидрокортизон 40 мг/сут (20 мг утро + 10 мг обед + 10 мг вечер), флудрокортизон 0,05 мг утром.

ОБСУЖДЕНИЕ

Онкоцитомы — группа эпителиальных новообразований, характеризующихся аномально-избыточным накоплением дефектных митохондрий в цитоплазме клеток. Чаще всего опухоцитарные образования локализируются в щитовидной, околощитовидных и слюнных железах, почках, гипофизе [15], также описаны случаи поражения хориоидального сплетения, легких и гортани, печени, молочной железы, яичников, желудка, тонкой кишки, тимуса, простаты [16, 17]. Онкоцитомы надпочечников встре-

чаются крайне редко и наиболее распространены среди женщин (2/3), преимущественно на 4–5-м десятилетии жизни, около 20% имеют злокачественные признаки, 10–20% — гормонально-активные (могут секретировать АКТГ, дегидроэпиандростерон сульфат, андростендион, тестостерон, прогестерон, кортизол, альдостерон, эстрадиол, 17-гидроксипрогестерон, интерлейкин-6, адреналин и норадреналин) [18, 19]. В литературе описаны такие клинические проявления, как гирсутизм или вирилизация, гинекомастия, преждевременное половое созревание, вторичная артериальная гипертензия, боли в пояснице, похудение, лихорадка, а также признаки синдрома Иценко–Кушинга [17, 20–21]. Онкоцитомы надпочечников в большинстве случаев выявляются случайно при инструментальном обследовании, в случае гормонально-активных образований диагностический поиск начинается с оценки клинической симптоматики.

МСКТ надпочечников является методом выбора для их визуализации, так как помогает определить размер, структуру, контуры и нативную плотность выявленного образования, а также оценить характер его контрастирования. Ключевыми дифференциально-диагностическими признаками аденом с низким содержанием жира являются: высокая нативная плотность (>10 ед.Н.), однородное накопление контрастного препарата в фазы контрастного усиления (преимущественно в портальную) и выраженное его вымывание к отсроченной фазе (на 15-й минуте исследования) [22]. В свою очередь, злокачественный потенциал можно заподозрить при неоднородности структуры образования, в том числе в фазы болюсного контрастного усиления, а также при задержке

Таблица 2. Описанные в литературе случаи онкоцитарных образований надпочечников, ассоциированных с эндогенным гиперкортицизмом

| Случай (ссылка) | Возраст на момент диагноза, лет | Пол | Гормональная активность | Нативная плотность образования (КТ) | Размер (см) / вес опухоли (г) | Иммуногистохимическое исследование |
|-------------------------------------|---------------------------------|-----|--|---|--|---|
| Al Badi et al., 2018 [3] | 5 | муж | Кортизол, тестостерон, ДГЭАС, ФСГ | НД | 3×3×1,5 / 8,4 | Ингибин-α (+), мелан А (+), синаптофизин (+), р53 (+), цитокератин (-); хромогранин А (-), s-100 протеин (-). Ki-67 < 2% |
| Runderawala et al., 2017 [4] | 38 | жен | Кортизол | НД | 2,5×1,8 / 6 | Мелан А (+), ингибин А (-), хромогранин А (-), эпителиальный мембранный антиген (-). Ki-67 8–10% |
| Kotoulova et al., 2016 [5] | 33 | жен | Кортизол | НД | 3,2×2,9×2,1 / НД | Ki-67 7%. |
| Tartaglia et al., 2016 [6] | 44 | жен | Кортизол | НД | 4×4×0,5 / 24 | Виментин (+), кальретинин (+); хромогранин (-) |
| Calderón et al., 2015 [7] | 61 | жен | Кортизол | 23 ед.Н.; степень вымывания более 50% | 3/НД | Виментин (+), ингибин-α (+); мелан А (+); кальретинин (слабо+); синаптофизин (фокально+); хромогранин (+); s-100 протеин (-). Ki-67 < 1% |
| Pereira et al., 2014 [8] | 5,8 | жен | Кортизол, ДГЭАС, тестостерон | НД | 4,5/НД | Ингибин-α (+), цитокератин (-), s-100 протеин (-); хромогранин (-). Ki-67 3,7% |
| Lee et al., 2008 [9] | 47 | муж | Кортизол | 35 ед.Н.; процент вымывания через 15 мин — 75% | 2,4×2,2×2,2 / НД | Цитокератин (+), синаптофизин (+), ингибин-α (+); хромогранин (-), s-100 протеин (-). Ki-67 1–2% |
| Geramizadeh et al., 2008 [10] | 43 | жен | Кортизол, тестостерон, ДГЭАС | НД | 9 / 95 | Виментин (+), синаптофизин (+); хромогранин (-), цитокератин (-) |
| Peynirici et al., 2018 [11] | 35 | жен | Кортизол | НД | 3,5×3,5 / НД | Ингибин-α (+), синаптофизин (локально+) |
| Peynirici et al., 2018 [11] | 54 | жен | Кортизол | НД | 5,0×3,2 / НД | - |
| Liu et al., 2015 [12] | 12 | жен | Кортизол, тестостерон, ДГЭАС, 17ОНР | НД | 7,9 / НД | Мелан А (+), кальретинин (+), синаптофизин (+), АКТГ (-), АЕ1/АЕ3 (-), HMB45, хромогранин А (-), S-100 протеин (-), CD10 (-), актин гладкомышечных клеток (-). Ki-67 1% |
| Селиванова Л.С. и соавт., 2015 [13] | 33 | жен | Кортизол, эстрадиол, ДГЭАС, тестостерон, 17ОНР | 40 ед.Н | 6,8×7,9×7,9 / 161 | Антимитохондриальные антитела (+), виментин (+), синаптофизин (+), ингибин А (слабо+); мелан А (слабо+); Хромогранин (-); панцитокератин (-). Ki-67 1,54% |
| Представленный нами случай | 58 | жен | Кортизол | Правый надпочечник — 50 ед.Н., левый надпочечник — 38 ед.Н. | Правый надпочечник — 29×41×35; левый надпочечник — 2,4×1,6×2,0 | См. текст статьи |

Примечания: НД – нет данных; ДГЭАС — дегидроэпиандростерон сульфат; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; 17ОНР — 17-гидроксипрогестерон; муж — мужской; жен — женский.

вымывания контрастного препарата в отсроченную фазу (абсолютный процент вымывания <60% или относительный <40%) [23, 24]. По результатам последних исследований было выявлено, что аденомы с низким содержанием жира в большинстве случаев (более 75% случаев) представляют собой онкоцитомы, при этом около 1/3 из них имеют пограничный потенциал злокачественности [25]. В настоящее время, к сожалению, не существует достоверных КТ-критериев дифференциальной диагностики доброкачественных онкоцитарных опухолей от образований с пограничным и злокачественным потенциалом [26]. В нашем наблюдении заподозрить онкоцитому, в том числе со злокачественным потенциалом, можно ввиду наличия нетипичного для аденомы неоднородного накопления контрастного препарата в артериальную фазу, где определялись мелкие гиперконтрастные участки. Таким образом, в дальнейшем при выявлении у аденомы с низким содержанием жира атипичных КТ-признаков, например, неоднородности контрастирования, целесообразно включать онкоцитарную опухоль в дифференциальную диагностику.

Окончательный диагноз основывается на гистологическом и иммуногистохимическом анализе послеоперационного материала, однако существуют трудности морфологической диагностики, так как классификация Weiss не применима в случае аденокортикальных онкоцитом [27]. В связи с этим в 2004 г. была разработана модифицированная система Lin-Weiss-Bisceglia (LWB) для оценки степени злокачественности аденокортикальных онкоцитом, которая включила: (1) большие критерии: частота митозов >5 на 50 полей, любые нетипичные митозы или венозная инвазия; (2) малые критерии [большой размер (>10 см и/или вес >200 г), некроз, инвазия капсулы или синусов]; (3) морфологические критерии онкоцитарных клеток (преимущественно клетки с эозинофильно-гранулярной цитоплазмой, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и диффузным архитектурным рисунком) [28]. Наличие одного из больших критериев указывает на злокачественность (онкоцитарная аденокортикальная карцинома), в то время как наличие по меньшей мере одного малого критерия говорит о неопределенном (пограничном) злокачественном потенциале. Отсутствие признаков свидетельствует о доброкачественном образовании (аденокортикальная онкоцинома) [18]. Иммуногистохимическое исследование помогает определить природу опухоли и злокачественный потенциал.

Среди описанных в литературе случаев (табл. 2) гормонально-активные онкоцитомы надпочечников, проявлявшиеся синдромом Иценко–Кушинга, чаще обнаруживались на четвертом–шестом десятилетии жизни, однако описаны три случая у детей; среди больных преобладали женщины. При оценке гормонального статуса в половине случаев наблюдалась изолированная секреция кортизола, в половине — смешанная секреция с другими

гормонами. Во всех случаях диагностический поиск начинался с клинических проявлений гиперкортицизма, который был подтвержден на основании результатов лабораторных методов исследований, как и в описанном нами случае. Нативная плотность образований по данным МСКТ составила более 20 ед.Н. Анализ описанных случаев показал, что онкоцитарные образования иммунореактивны к виментину, синаптофизину, ингибину- α , в некоторых случаях к хромогранину, негативны к s-100 протеину.

Особенностью данного клинического случая является двустороннее поражение надпочечников, при этом оба образования были гормонально-активными и представляли собой онкоцитарные аденокортикальные опухоли с неопределенным злокачественным потенциалом согласно системе LWB.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аденокортикальные онкоцитомы являются редкой причиной развития синдрома Иценко–Кушинга, а двустороннее поражение надпочечников встречается казуистически редко. При проведении МСКТ выявление аденомы надпочечника с низким содержанием жира может быть подозрительно на онкоцитому. Окончательный диагноз устанавливается по результатам морфологического исследования. Необходимо помнить, что для оценки степени злокачественности онкоцитарных образований надпочечников должна использоваться модифицированная система LWB.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена по государственному заданию «Наследственные опухолевые синдромы и множественные эндокринные неоплазии: персонализация диагностики и лечения, прогнозирование рисков, идентификация ядерных семей», регистрационный номер #AAAA-A18-118051590057-2.

Согласие пациента. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

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

Участие авторов. Ким Е.И. – анализ литературных данных, написание текста статьи; Мамедова Е.О. – анализ литературных данных, написание текста статьи; Селиванова Л.С. – проведение морфологического и иммуногистохимического исследований; Бурякина С.А. – проведение и описание МСКТ надпочечников; Горбунова Н.П. – редактирование статьи; Латкина Н.В. – проведение оперативных вмешательств, редактирование статьи; Кузнецов Н.С. – проведение оперативных вмешательств, финальное редактирование статьи; Белая Ж.Е. – финальное редактирование статьи. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2015;386(9996):913–927. doi: 10.1016/s0140-6736(14)61375-1.
- Pędzwiatr M, Wierdak M, Ostachowski M, et al. Single center outcomes of laparoscopic transperitoneal lateral adrenalectomy – lessons learned after 500 cases: a retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2015;20:88–94. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.06.020.
- Al Badi MK, Al-Alwan I, Al-Dubayee M, et al. Testosterone- and cortisol-secreting oncocyctic adrenocortical adenoma in the pediatric age-group. *Pediatr Dev Pathol*. 2018;21(6):568–573. doi: 10.1177/1093526617753045.
- Runderawala H, Shah S, Manked A. Adrenal oncocytoma – a rare functional tumor presenting as Cushing Syndrome. *J Assoc Physicians India*. 2017;65(12):100–101.
- Kotoulová M, Mikysková I, Dušková J, et al. [Adrenocortical oncocytoma presenting as Cushing's syndrome in pregnancy with spontaneous postpartum uterine rupture. (In Czech)]. *Ceska Gynekol*. 2016;81(3):228–232.
- Tartaglia N, Cianci P, Altamura A, et al. A rare case of functioning adrenocortical oncocytoma presenting as Cushing syndrome. *Case Rep Surg*. 2016;2016:8964070. doi: 10.1155/2016/8964070.
- Vicente DM, Rubio AR, Abarca PY, et al. Cushing's syndrome associated with an adrenocortical oncocytoma. *Endocrinol Nutr*. 2015;62(8):416–418. doi: 10.1016/j.endonu.2015.04.002.
- Pereira BD, Rios ES, Cabrera RA, et al. Adrenocortical oncocytoma presenting as Cushing's syndrome: an additional report of a paediatric case. *Endocr Pathol*. 2014;25(4):397–403. doi: 10.1007/s12022-014-9325-8.
- Lee SS, Baek KH, Lee YS, et al. Subclinical Cushing's syndrome associated with an adrenocortical oncocytoma. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(7):675–679. doi: 10.1007/BF03345624.
- Geramizadeh B, Norouzzadeh B, Bolandparvaz S, Sefidbakht S. Functioning adrenocortical oncocytoma: a case report and review of literature. *Indian J Pathol Microbiol*. 2008;51(2):237–239. doi: 10.4103/0377-4929.41667.
- Pejnic H, Taskiran B, Dik N, et al. Oncocytic neoplasms; rare adrenocortical tumours – a report of eleven patients. *Endokrynol Pol*. 2018;69(6):682–687. doi: 10.5603/EPa.2018.0066.
- Liu W, Chen W, He X. An unusual cause of Cushing's syndrome and virilization. *Gastroenterology*. 2015;149(4):e5–6. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.020.
- Селиванова Л.С., Абдулхабирова Ф.М., Воронкова И.А., и др. Онкоцитарная аденокортикальная опухоль надпочечника // *Архив патологии*. — 2015. — Т.77. — №1. — С. 55–59. [Selivanova LS, Abdulkhairova FM, Voronkova IA, et al. Onkotsitarnaya adenokortikal'naya opukhol' nadpochechnika. *Archive of Pathology*. 2015;77(1):55–59. (In Russ.)] doi: 10.17116/ptol201577155.
- Shastri C, Rana C, Kumari N, et al. Bilateral adrenocortical oncocytoma with bilateral myelolipomatous metaplasia. *Endocr Pathol*. 2012;23(2):112–114. doi: 10.1007/s12022-012-9198-7.
- Correia M, Pinheiro P, Batista R, et al. Etiopathogenesis of oncocytomas. *Semin Cancer Biol*. 2017;47:82–94. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.06.014.
- Sav A, Scheithauer BW, Mazzola CA, et al. Oncocytic choroid plexus carcinoma: case report. *Clin Neuropathol*. 2010;29(1):14–20. doi: 10.5414/npp29014.
- Chang A, Harawi SJ. Oncocytes, oncocytosis, and oncocytic tumors. *Pathol Annu*. 1992;27Pt 1:263–304.
- Bisceglia M, Ludovico O, Di Mattia A, et al. Adrenocortical oncocytic tumors: report of 10 cases and review of the literature. *Int J Surg Pathol*. 2004;12(3):231–243. doi: 10.1177/106689690401200304.
- Wong DD, Spagnolo DV, Bisceglia M, et al. Oncocytic adrenocortical neoplasms – a clinico-pathologic study of 13 new cases emphasizing the importance of their recognition. *Hum Pathol*. 2011;42(4):489–499. doi: 10.1016/j.humpath.2010.08.010.
- Costanzo PR, Paissan AL, Knoblovits P. Functional plurihormonal adrenal oncocytoma: case report and literature review. *Clinical Case Reports*. 2017;6(1):37–44. doi: 10.1002/ccr3.1279.
- Tahar GT, Nejib KN, Sadok SS. Adrenocortical oncocytoma: a case report and review of literature. *J Ped Surg*. 2008;43(5):E1–E3. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2007.12.067.
- Тарбаева Н.В., Бурякина С.А., Волеводз Н.Н., и др. Мультиспиральная компьютерная томография в эндокринологии / Под ред. И.И. Дедова. — М.: Видар-М, 2020. — 176 с. [Tarbaeva NV, Buryakina SA, Volevodz NN, et al. Mul'tispiral'naya komp'yuternaya tomografiya v endokrinologii. Ed by I.I. Dedov. Moscow: Vidar-M; 2020. 176 p. (In Russ.)]
- Fassnacht M, Arita W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European society of endocrinology clinical practice guideline in collaboration with the European network for the study of adrenal tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):G1–G34. doi: 10.1530/eje-16-0467.
- Glazer DI, Mayo-Smith WW. Management of incidental adrenal masses: an update. *Abdom Radiol*. 2020;45(4):892–900. doi: 10.1007/s00261-019-02149-2.
- De Leo A, Mosconi C, Zavatta G, et al. Radiologically defined lipid-poor adrenal adenomas: histopathological characteristics. *J Endocrinol Invest*. 2020. doi: 10.1007/s40618-020-01198-5.
- Tirkes T, Gokaslan T, McCrea J, et al. Oncocytic neoplasms of the adrenal gland. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(3):592–596. doi: 10.2214/AJR.10.5212.
- Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. *Human Pathology*. 2009;40(6):757–768. doi: 10.1016/j.humpath.2009.03.010.
- Bisceglia M, Ben-Dor D, Pasquinelli G. Oncocytic adrenocortical tumors. *Pathol Case Rev*. 2005;10(5):228–242. <https://doi.org/10.1097/01.pcr.0000175102.22075.54>.

Рукопись получена: 17.06.2020. Одобрена к публикации: 03.07.2020. Опубликовано online: 10.08.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ким Екатерина Игоревна**, клинический ординатор [Ekaterina I. Kim, Clinical resident]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7879-8495>; eLibrary SPIN: 1628-2139; e-mail: kat-alex2007@mail.ru

Мамедова Елизавета Октаевна, к.м.н. [Elizaveta O. Mamedova, MD, PhD]; e-mail: lilybet@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-3599>; eLibrary SPIN: 3904-6017

Селиванова Лилия Сергеевна, к.м.н. [Liliya S. Selivanova, MD, PhD]; e-mail: liselivanova89@yandex.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>; eLibrary SPIN: 5151-3675

Бурякина Светлана Алексеевна, к.м.н. [Svetlana A. Buryakina, MD, PhD]; e-mail: sburyakina@yandex.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9065-7791>; eLibrary SPIN: 5675-0651

Горбунова Наталья Петровна, врач-эндокринолог [Natalya P. Gorbunova, MD]; e-mail: lipanata1968@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6983-966X>; eLibrary SPIN: 9543-7255

Латкина Нонна Вадимовна, к.м.н. [Nonna V. Latkina, MD, PhD]; e-mail: latkina_enc@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0662-9232>; eLibrary SPIN: 3463-5920

Кузнецов Николай Сергеевич, д.м.н., профессор [Nikolay S. Kuznetsov, Md, PhD, professor];
e-mail: kuznetsov-enc@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9419-7013>; eLibrary SPIN 8412-1098

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н. [Zhanna E. Belaya, MD, PhD]; e-mail: jannabelaya@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173

ЦИТИРОВАТЬ:

Ким Е.И., Мамедова Е.О., Селиванова Л.С., Бурякина С.А., Горбунова Н.П., Латкина Н.В., Кузнецов Н.С., Белая Ж.Е. Синдром Иценко-Кушинга вследствие двусторонней онкоцитарной аденокортикальной опухоли // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №3. — С. 47–55. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12496>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kim EI, Mamedova EO, Selivanova LS, Buryakina SA, Gorbunova NP, Latkina NV, Kuznetsov NS, Belaya ZE. Cushing's syndrome due to bilateral oncocytic adrenal tumor. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(3):47–55. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12496>

СКРИНИНГ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

© А.О. Торосян*, Е.В. Логинова, Ч.Г. Гагаев

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2 (SARS-CoV-2) — это вирус, вызывающий коронавирусную болезнь 2019 г. (COVID-19). В настоящее время нет никаких доказательств того, что беременные более восприимчивы к COVID-19. Все опасения и предполагаемые риски связаны с потенциальным воздействием COVID-19 на перинатальные исходы, поэтому беременные требуют особого внимания в отношении профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной болезни. Женщины с гестационным сахарным диабетом (ГСД) относятся к группе высокого перинатального риска и нуждаются в своевременной медицинской помощи. Во время пандемии COVID-19 необходимы временные изменения подходов в диагностике ГСД, ведении беременности до и после родов у женщин с ГСД. Цель нашего обзора — представить и проанализировать все доступные на момент публикации данной статьи рекомендации по скринингу ГСД, обновленные и опубликованные в различных странах в связи с пандемией коронавирусной инфекции. По-видимому, нет единой универсальной стратегии для достижения разумного баланса. В связи с этим необходимо разработать новые национальные алгоритмы скрининга ГСД с учетом как демографических факторов, так и особенностей и возможностей нашей системы здравоохранения. Надеемся, что знания и опыт, полученные в результате этих изменений, в дальнейшем приведут к пересмотру и усовершенствованию национальных и международных рекомендаций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, SARS-CoV-2, беременность, гестационный сахарный диабет, ГСД, скрининг, глюкозотолерантный тест, гликированный гемоглобин, глюкоза натощак.

SCREENING FOR GESTATIONAL DIABETES DUE TO OF THE COVID-19 PANDEMIC

© Ayarpi O. Torosyan*, Ekaterina V. Loginova, Chelebi G. Gagaev

RUDN University, Moscow, Russia

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a virus that causes coronavirus disease in 2019 (COVID-19). Currently, there is no evidence that pregnant women are more vulnerable to COVID-19. All concerns and anticipated risks are related to the potential impact of COVID-19 on perinatal outcomes, so pregnant women require special attention in relation to the preventive measures, diagnosis and treatment of a new coronavirus disease. Women with gestational diabetes mellitus (GDM) belong to the group of high perinatal risk and need timely medical assistance. During the COVID-19 pandemic, there is a necessity in temporary changes of approaches to diagnosing GSD and pregnancy care before and after delivery in women with GSD. The purpose of our review is to present and analyze all available GSD screening recommendations, updated and published in various countries in response to the coronavirus pandemic, at the time of publication of this article. It seems that there is no single universal strategy to achieve a reasonable balance. In this regard, it is necessary to develop new national algorithms for GSD screening, taking into account both demographic factors and the features and capabilities of our health system. We believe that the knowledge and experience achieved as a result of these changes will lead to the revision and improvement of national and international recommendations.

KEYWORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, pregnancy, gestational diabetes mellitus, GDM, screening, glucose tolerance test, glycated hemoglobin, fasting glucose.

COVID-19 И БЕРЕМЕННОСТЬ

Тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2 (SARS-CoV-2) — это вирус, вызывающий коронавирусную болезнь 2019 г. (COVID-19). Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный несегментированный РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству Coronaviridae, порядку Nidovirales [1]. Семейство делится на 2 подсемейства — Coronavirinae и Torovirinae. В подсемейство Coronavirinae входят 4 рода, каждый из которых состоит из нескольких видов. До выделения SARS-CoV-2 было известно 6 видов

коронавирусов, патогенных для человека. Коронавирус SARS-CoV (вызывает тяжелый острый респираторный синдром – ТОРС), MERS-CoV (ближневосточный респираторный синдром — БВРС) и SARS-CoV-2 относятся к роду Betacoronavirus. По антигенным и генетическим свойствам различают 3 основных группы коронавирусов. В 1-ю и 2-ю группы входят вирусы, патогенные для млекопитающих, в 3-ю группу – патогенные для птиц. Вирусы, патогенные для человека, представлены как в первой, так и во второй группе. Коронавирусы SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 относятся ко 2-ой группе патогенности. Факторы вирулентности вируса (добавочные

белки) подавляют синтез клеточного интерферона в зараженных клетках, стимулируют их апоптоз, активируют синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, вызывают нарушения в системе свертывания и фибринолиза в легких. Вирус поступает в клетки эпителия дыхательных путей в результате взаимодействия поверхностного рецепторного белка-S с рецепторами на клеточных мембранах. S-белок определяет адгезию и слияние вирусной частицы с пораженными клетками [2, 3].

Исторически считалось, что респираторные инфекции у беременных повышают риск заболеваемости и смертности. Что касается COVID-19, имеющиеся в настоящее время сведения показали, что беременность и роды не увеличивают риск заражения SARS-CoV-2, не ухудшают клиническое течение COVID-19 по сравнению с небеременными в общей популяции. Беременные с экстрагенитальными хроническими заболеваниями предположительно могут подвергаться большему риску тяжелого течения болезни и развития осложнений, чем небеременные с аналогичными заболеваниями, однако имеющиеся данные пока не подтверждают эту мысль [4–10].

В систематическом метаанализе, включающем 385 случаев инфицирования COVID-19 у беременных (33 исследования), наиболее частыми симптомами были повышение температуры (67%), кашель (66%), одышка (7%), боль в горле (7%), усталость (7%) и миалгия (6%). Также сообщалось о ринорее, заложенности носа, анорексии, тошноте, рвоте, головной боли, потере обоняния и вкуса. Лабораторные находки включали лимфопению (14%), умеренное повышение ферментов печени (5%) и тромбоцитопению (1%) [11].

Несмотря на то что беременность не увеличивает восприимчивость к новой коронавирусной инфекции и не ухудшает клиническое течение, в литературе описано несколько наблюдений материнской смертности при COVID-19, в частности от сердечно-легочных осложнений и полиорганной недостаточности. Большинство этих женщин были здоровы до заражения SARS-CoV-2 и не имели хронических заболеваний [12, 13, 14]. К основным осложнениям коронавирусной инфекции у беременных относятся: задержка роста плода, преждевременные роды, увеличение процента оперативных родов [1, 4, 5, 14]. Хотя в настоящее время нет никаких доказательств того, что инфекция COVID-19 оказывает влияние на эмбрион и плод, Международная федерация акушеров-гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics — FIGO) рекомендует наблюдение за беременными с подтвержденной инфекцией COVID-19 с ежемесячным ультразвуковым исследованием плода. С целью исключения врожденных пороков развития обязательно детальное морфологическое сканирование в 18–23 недели беременности [1]. Частота самопроизвольных аборт, по-видимому, не увеличивается, но данные о тератогенном влиянии вируса SARS-CoV-2 пока ограничены [11].

На сегодняшний день нет убедительных доказательств вертикальной передачи COVID-19. В одном из наиболее хорошо документированных случаев вероятной врожденной инфекции SARS-CoV-2 описан новорожденный, родившийся путем операции кесарева сечения в сроке 35 недель 5 дней [15].

Особое внимание следует уделять женщинам с экстрагенитальными заболеваниями. Учитывая более высокий риск инфицирования и развития осложнений от COVID-19 среди пожилого населения и людей с хроническими заболеваниями (в частности, сахарным диабетом, гипертонией и др.), как отмечает Yang et al., важно учитывать потенциальное влияние сахарного диабета и артериальной гипертензии на исход COVID-19 у беременных. В настоящее время нет исследований, которые могли бы помочь нам в этом аспекте, но на основании данных, полученных от небеременных пациенток, было бы логично предположить, что риск приобретения и появления более тяжелых клинических проявлений у беременных с этими заболеваниями будет выше [16]. Важно подчеркнуть, что у каждой седьмой беременной (14%) наблюдаются нарушения углеводного обмена, а каждая десятая страдает гипертонией. Большой риск заражения COVID-19 у беременных с гипергликемией также может быть связан с необходимостью дополнительных посещений медицинских учреждений для наблюдения и обследования [1].

FIGO, и в частности Boelig R. et al., предложили работать в рамках модифицированного графика дородового наблюдения и обследования беременных с низким перинатальным риском в условиях пандемии COVID-19. Количество посещений клиники у женщин с неосложненным течением беременности может быть уменьшено и заменено виртуальными визитами с использованием возможных ресурсов телемедицины [1, 17].

Вирусная пандемия SARS-CoV-2 повлияла на оказание медицинских услуг на международном уровне, в том числе на дородовое наблюдение [18]. Требования эпидемиологической безопасности серьезно осложнили работу врачей во всем мире — каждый визит пациентки, помимо диагностических и лечебных мероприятий, теперь сопряжен с риском коронавирусного заражения. При этом задержка/отмена обследования женщин на нарушение углеводного обмена недопустима, так как недиагностированная на ранних этапах гипергликемия чревата серьезными осложнениями со стороны и матери, и плода [19, 20].

COVID-19 И СКРИНИНГ ГСД

Женщины с ГСД относятся к группе высокого перинатального риска и нуждаются в своевременной медицинской помощи [18]. Несмотря на продолжающиеся международные разногласия относительно того, какие беременные нуждаются в тестировании, является ли «одноэтапное» или «двухэтапное» тестирование оптимальным и какие пороговые значения глюкозы следует использовать, пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) до настоящего времени считается золотым стандартом диагностики ГСД. Однако в условиях нынешней пандемии как клиницисты, так и беременные все чаще отказываются от проведения ПГТТ. Это основано на опасениях относительно поездок и времени (до 3 ч), проведенного в потенциально инфекционной среде медицинского учреждения. Кроме того, диагностика ГСД обычно включает в себя дополнительные посещения для получения консультации эндокринолога, проведения ультразвукового исследования плода, что привносит

дополнительный риск инфицирования [21]. А как известно, чтобы замедлить распространение COVID-19, очень важна так называемая социальная изоляция, в том числе и в медицинских учреждениях. Во время пандемии COVID-19 необходимы временные изменения в рекомендуемом алгоритме скрининга ГСД как во время беременности, так и в послеродовом периоде, направленные на сокращение числа и длительности посещений медицинских учреждений [20].

Профессиональные медицинские сообщества Великобритании, Канады и Австралии выпустили срочные заявления с рекомендациями по временному изменению подходов в диагностике ГСД в связи с пандемией COVID-19. Действующие принципы в диагностике ГСД отличаются в каждой из этих стран, как и пересмотренные их рекомендации. Однако все они на данный момент стремятся снизить потребность в проведении ПГТТ как во время беременности, так и в послеродовом периоде. Во всех опубликованных рекомендациях отмечается, что пересмотренные рекомендации носят временный характер в ответ на пандемию COVID-19 [21].

Согласно рекомендациям по организации работы по профилактике новой коронавирусной инфекции (COVID-19) при оказании медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» №01-301/20 от 02.04.2020, решено «временно приостановить проведение перорального глюкозотолерантного теста у беременных» [22]. В связи с этим возникает необходимость выработки нового алгоритма скрининга ГСД. Решение о соответствующем протоколе скрининга ГСД для населения должно быть принято с учетом демографических факторов и специфики местного здравоохранения [20, 23]. На основании каждого отдельного медицинского учреждения разработаны свои алгоритмы выявления и тактики ведения беременных с ГСД. Так, беременным, наблюдающимся в 12 женских консультациях при ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана, также временно вынуждены отказать в проведении ПГТТ в условиях дневного стационара. Но всем пациентам доступны онлайн-консультации специалистов, в том числе эндокринологов, где они могут получить рекомендации по диетотерапии, инсулинотерапии на основе дневника самоконтроля гликемии и ответы на все интересующие вопросы. Беременные получают направление на консультацию эндокринолога при наличии факторов риска развития ГСД, уровне глюкозы натощак $\geq 5,1$ ммоль/л, уровне ТТГ выше нормы, отклонениях по данным УЗ-исследования (задержка роста плода/макросомия, ранние признаки диабетической фетопатии, многоводие). В случае необходимости возможна рекомендация дообследования, в том числе прохождения ПГТТ в частном порядке, но надо отметить, что не все пациентки следуют данной рекомендации в силу разных причин (дополнительная поездка, время, проведенное в потенциально инфекционной среде клиники, дороговизна исследования).

Специалисты Австралийского общества диабета во время беременности (ADIPS), Австралийского общества диабета (ADS), Австралийской ассоциации преподавателей диабета (ADEA) и Диабета Австралии (DA) предложили трехфазный протокол для скрининга ГСД во время пандемии, определив 3 зоны (зеленая, желтая, красная) в зависимости от эпидемической ситуации и возможно-

сти обеспечить социальное дистанцирование в медицинских центрах. Согласно протоколу, учреждения могут определить подходящий алгоритм выявления гипергликемии на основе информации от местного руководства и правительства о риске заражения (риск передачи COVID-19 от одного человека к другому). Беременным с факторами риска ГСД рекомендуется проводить скрининг ГСД в I триместре. Если социальное дистанцирование невозможно и/или риск заражения от среднего до высокого, следует ограничиться измерением уровня глюкозы венозной плазмы вне зависимости от времени суток и приема пищи и HbA_{1c} . Женщинам с $HbA_{1c} \geq 5,9\%$ или уровнем глюкозы в крови $\geq 9,0$ ммоль/л в I триместре беременности выставляется диагноз ГСД, и они получают соответствующую медицинскую помощь. В 24–28 недель беременным, у которых не выявлен ранее ГСД, проводится ПГТТ, при условии, если риск заражения низок и есть возможность обеспечить социальную дистанцию (зеленая зона). В противном случае следует ограничиться измерением уровня глюкозы натощак (красная зона) или, если этот показатель в пределах 4,7–5,0 ммоль/л, далее провести ПГТТ (желтая зона). Уровень глюкозы крови натощак $\geq 5,1$ ммоль/л является диагностическим критерием ГСД. Женщин с указанием на ГСД в предыдущей беременности допускается вести с диагнозом ГСД без скрининга (желтая, красная зона) [20].

Квинслендские клинические рекомендации также содержат обновления. Согласно им, считается рациональным на время отказаться от дальнейшей пробы с нагрузкой глюкозой при уровне глюкозы натощак $\leq 4,6$ ммоль/л, так как анализ данных Квинсленда показывает, что если уровень глюкозы в крови натощак составляет 4,6 ммоль/л или менее, примерно 95% беременных женщин будут иметь нормальный результат ПГТТ [24].

Королевская коллегия акушеров-гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists — RCOG) считает целесообразным вовсе отказаться на время от проведения ПГТТ, объясняя это тем, что ПГТТ требует длительного пребывания беременных в медицинском учреждении и, как правило, женщины ждут вместе в течение нескольких часов, пока проводится тест [25].

Во Франции, в целях соблюдения социального дистанцирования и самоизоляции во время пандемии COVID-19, некоторые центры также отказались от проведения ПГТТ. Однако это решение зависит от региона, города и медицинского учреждения. Кроме того, порой сами женщины отказываются от предлагаемого тестирования [23].

Японское общество диабета и беременности опубликовало свою стратегию диагностики ГСД, которая представляет собой модификацию принципов Великобритании и Австралии, предложив следующие критерии ГСД во II триместре: $HbA_{1c} \geq 38$ ммоль/моль (5,7%), случайный уровень глюкозы $\geq 9,0$ ммоль/л (162 мг/дл) или глюкоза натощак $\geq 5,1$ ммоль/л (92 мг/дл). Однако, по данным ретроспективного анализа, из 264 пациентов с ГСД у 160 (61%) по новым критериям был бы пропущен диагноз. В связи с этим требуется дальнейшая разработка критериев диагностики ГСД в японской популяции [19].

В свою очередь, RCOG в качестве критерия диагностики ГСД предлагает значение глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (частота ложноположительных

результатов 6%), объясняя это тем, что частота ложноположительных результатов 12% при пороговом значении 5,1 ммоль/л недопустима в условиях пандемии. Однако возможен порог 5,3 ммоль/л (частота ложноположительных результатов 8%) с учетом ресурсов учреждения и демографических показателей популяции [25].

Недавнее французское исследование (2019), целью которого было оценить эффективность выборочного скрининга гипергликемии, основанного на наличии факторов риска у беременных (индекс массы тела ≥ 25 кг/м², возраст ≥ 35 лет, семейный анамнез диабета, макросомия в анамнезе), продемонстрировало, что выборочный скрининг позволил бы выявить 84,6% женщин с гипергликемией [26]. Основываясь на этих результатах, ведущие специалисты Франции по акушерству и эндокринологии считают целесообразным ограничить количество скрининговых тестов на гипергликемию. Они предложили проводить выборочный скрининг с измерением глюкозы натощак при первичном обращении и, если уровень глюкозы натощак был < 92 мг/дл (5,1 ммоль/л) на ранних сроках беременности, на 24–28-й неделе беременности использовать глюкозу натощак и HbA_{1c} как альтернативу ПГТТ (уровни глюкозы натощак ≥ 126 мг/дл (7,0 ммоль/л) или HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ соответствуют манифестному диабету; глюкозы натощак в пределах 92–125 мг/дл (5,1–7,0 ммоль/л) или HbA_{1c} 5,7–6,4% соответствуют ГСД; глюкозы натощак < 92 мг/дл (5,1 ммоль/л) и HbA_{1c} $< 5,7\%$ следует считать нормой) [23].

В Канаде временная стратегия скрининга ГСД во время пандемии COVID-19 предполагает измерение HbA_{1c} и глюкозы венозной плазмы вне зависимости от времени суток и приема пищи, объясняя это простотой, широкой доступностью, требованием минимальных лабораторных ресурсов по сравнению с другими скрининговыми тестами и возможностью взятия крови не натощак. При HbA_{1c} $< 5,7\%$ и глюкозе в плазме $< 11,1$ ммоль/л дальнейшее тестирование не требуется. HbA_{1c} $\geq 5,7\%$ или глюкоза в плазме $\geq 11,1$ ммоль/л соответствуют ГСД. При этом авторы сознают, что этот альтернативный вариант скрининга будет пропускать многих женщин с ГСД, поскольку при пороговом значении HbA_{1c} $\geq 5,7\%$ имеется высокая специфичность (96%), но низкая чувствительность (25%). Согласно канадским рекомендациям, послеродовой скрининг нарушения углеводного обмена у пациенток с ГСД следует отложить до тех пор, пока пандемия COVID-19 не закончится; подчеркивается нецелесообразность привлечения женщин к очному медицинскому обследованию только для проведения ПГТТ после родов [27].

Высокочувствительные тесты (низкий уровень ложноотрицательных результатов) с низкой специфичностью увеличат общее число выявлений ГСД и тем самым обременят систему здравоохранения, в то время как высокоспецифичные тесты (низкий уровень ложноположительных результатов) с низкой чувствительностью могут пропустить ГСД, что может привести к неблагоприятным исходам для матери и плода [18, 25]. В целом в пересмотренных подходах отдается предпочтение специфичности по сравнению с чувствительностью, и вполне вероятно, что они «пропустят» многих женщин с ГСД, выявляя только женщин с более выраженной гипергликемией [21]. В связи с этим ведущие специалисты Великобритании, Швеции и Дании в рекомендациях для

женщин усилили акцент на следовании здоровому образу жизни, включая соблюдение диеты, на протяжении всей беременности [18].

Кроме того, авторы должным образом осознают, что доказательная база для этих пересмотренных решений ограничена. Ни один ныне известный тест не может заменить ПГТТ в диагностике ГСД [23, 25]. Однако надо признать, что ПГТТ является трудоемким и имеет низкую воспроизводимость. В связи с этим поиск простого, не требующего голодания, биомаркера в настоящее время является актуальным. Любая альтернатива ПГТТ должна минимизировать вероятность пропущенных случаев диабета, особенно у женщин с высоким риском осложнений. На данный момент задача состоит в том, чтобы одновременно минимизировать риски инфицирования COVID-19 и осложнений, связанных с гипергликемией [23].

Исследование гипергликемии и неблагоприятного исхода беременности (HAPO) показало, что 50% случаев ГСД, согласно критериям IADPSG, было основано на измерении глюкозы в плазме через 1 ч и/или через 2 ч после нагрузки глюкозой, в то время как уровни глюкозы натощак при этом были в пределах нормы [28]. Таким образом, показатель глюкозы натощак сам по себе не является достаточно чувствительным [23]. Сочетание с HbA_{1c} может улучшить диагностику ГСД [18].

Тест на HbA_{1c} имеет теоретическое преимущество, отражая средний уровень гликемии на протяжении определенного промежутка времени, и практическое преимущество в том, что он не требует определения натощак. HbA_{1c} является ключевым показателем пересмотренных рекомендаций Великобритании и Канады. Однако связь уровня HbA_{1c} с неблагоприятными исходами беременности менее выражена, чем результаты ПГТТ [29]. Тестирование с использованием определения только HbA_{1c} снизило бы частоту ГСД в когорте HAPO с 17,8% при использовании критериев IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) примерно до 1% [21]. Чувствительность тестирования на уровень HbA_{1c} на 24–28-й неделе беременности низка для выявления гипергликемии: она составляет всего 5% для HbA_{1c} $\geq 5,7\%$ и 9% для HbA_{1c} $\geq 5,9\%$ [30]. Таким образом, у подавляющего большинства женщин не будет выставлен диагноз ГСД и, соответственно, не будут предприняты должные меры по коррекции гипергликемии. Следовательно, одного измерения HbA_{1c} недостаточно [23].

При наличии одного из следующих симптомов на любом сроке беременности рекомендуется проводить обследование на наличие гипергликемии, даже при ранее нормальных результатах скрининга, или начать мониторинг уровня гликемии: тяжелая глюкозурия (≥ 2 + глюкоза); симптомы диабета (например, жажда, полидипсия, полиурия, никтурия); крупный для гестационного срока плод или многоводие по данным УЗИ [18].

Заслуживает внимания применение калькулятора для вычисления индивидуального риска ГСД в рамках универсального скрининга. Этот доступный онлайн-инструмент надежно разработан, включает в себя клинические характеристики (возраст матери, индекс массы тела, этническую принадлежность, ГСД в анамнезе, семейный анамнез сахарного диабета) и прост в применении [25].

Выявление ГСД подразумевает дальнейшие консультации акушера-гинеколога, эндокринолога для выработки рекомендаций по образу жизни, питанию, терапии, ультразвуковые исследования в динамике, требующие многократных посещений медицинских учреждений [18]. В условиях пандемии во всех случаях, когда это возможно, клиницисты должны использовать возможности телемедицины (видеоконференция или телефонные звонки) для наблюдения за пациентами, чтобы свести к минимуму потенциальное воздействие COVID-19 на женщин и медицинских работников и ограничить использование ресурсов здравоохранения при одновременном предоставлении качественной медицинской помощи [21, 25, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, серьезный риск для жизни и здоровья в связи с пандемией COVID-19 потребовал серьезных изменений во многих аспектах жизни миллионов людей по всему миру. Для улучшения перинатальных исходов беременные с ГСД требуют дополнительных организационных мероприятий, но все же в реалиях сегодняшнего дня предотвращение воздействия вируса SARS-CoV-2 в большем приоритете. По-видимому, не существует единой стратегии, которая была бы универсально применима для достижения разумного баланса в этом вопросе.

Риск воздействия COVID-19 должен быть сопоставлен с преимуществами скрининга и лечения ГСД в каждой конкретной стране, регионе, городе, учреждении. Меры по ограничению передачи вируса путем физического дистанцирования и минимизации нагрузки на ресурсы здравоохранения имеют важное значение, но также необходимо рационально пересмотреть алгоритм родового обследования, наблюдения, скрининга, лечения, мониторинга и профилактики неблагоприятных исходов для матери и плода. Мы считаем, что надлежащий сбор клинических данных позволит со временем оценить целесообразность этих стратегий. Возможно также, что знания и опыт, полученные в результате этих изменений, помогут в усовершенствовании национальных и международных рекомендаций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи проведены на личные средства авторского коллектива.

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

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию после публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Poon L, Yang H, Kapur A, et al. Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(3):273–286. doi: 10.1002/ijgo.13156.
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al; Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536–544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
- acog.org [Internet]. The American College of Obstetricians and Gynecologists [cited 2020 May 19]. Available from: <https://www.acog.org/search#q=The%20American%20College%20of%20Obstetricians%20and%20Gynecologists%20&sort=relevancy>.
- Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Version 10. RCOG [cited 2020 July 24]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/coronavirus-pregnancy/>.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- Khan S, Jun L, Nawsherwan, et al. Association of COVID-19 with pregnancy outcomes in health-care workers and general women. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(6):788–790. doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.034.
- Qiancheng X, Jian S, Lingling P, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy. *Int J Infect Dis.* 2020;95:376–383. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.065.
- Yang H, Sun G, Tang F, et al. Clinical features and outcomes of pregnant women suspected of coronavirus disease 2019. *J Infect.* 2020;81(1):e40–e44 doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.003.
- Chen L, Li Q, Zheng D, et al. Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020;382(25):e100. doi: 10.1056/NEJMc2009226.
- Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;150(1):47–52. doi: 10.1002/ijgo.13182.
- Karami P, Naghavi M, Feyzi A, et al. WITHDRAWN: Mortality of a pregnant patient diagnosed with COVID-19: A case report with clinical, radiological, and histopathological findings. *Travel Med Infect Dis.* 2020;101665. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101665.
- Hantoushzadeh S, Shamsirsaz AA, Aleyasin A, et al. Maternal death due to COVID-19. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):109.e1–109.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.030.
- Ahmed I, Azhar A, Eltaweel N, Tan BK. First COVID-19 maternal mortality in the UK associated with thrombotic complications. *Br J Haematol.* 2020;190(1):e37–e38. doi: 10.1111/bjh.16849.
- Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *CMAJ.* 2020;192(24):E647–E650. doi: 10.1503/cmaj.200821.
- Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
- Boelig RC, Saccone G, Bellussi F, Berghella V. MFM Guidance for COVID-19. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(2):100106. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100106.
- Shakila T, Cooray SD, Nithya S, et al. Endocrinology in the time of COVID-19: diagnosis and management of gestational diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(2):G49–G56. doi: 10.1530/EJE-20-0401.
- Kasuga Y, Saisho Y, Ikenoue S, et al. A new diagnostic strategy for gestational diabetes during the COVID-19 pandemic for the Japanese population. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;e3351. doi: 10.1002/dmrr.3351.
- The Australasian Diabetes in Pregnancy Society (ADIPS), the Australian Diabetes Society (ADS), the Australian Diabetes Educators Association (ADEA) and Diabetes Australia (DA). Diagnostic testing for gestational diabetes mellitus (GDM) during the COVID-19 pandemic: Antenatal and postnatal testing advice. Queensland Clinical Guidelines. 2020. Available from: https://www.adips.org/documents/COVID19-WITHQLDGUIDELINES0704201150ADIPSADSADEADAupdated_000.pdf.

21. McIntyre HD, Moses RG. The Diagnosis and management of gestational diabetes mellitus in the context of the COVID-19 Pandemic. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1433–1434. doi: 10.2337/dci20-0026.
22. Рекомендации по организации работы по профилактике новой коронавирусной инфекции (COVID-19) при оказании медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» Департамента здравоохранения города Москвы № 01-301/20 от 02.04.2020. [Rekomendatsii po organizatsii raboty po profilaktike novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) pri okazanii meditsinskoj pomoshchi po profilyu «akusherstvo i ginekologiya» Departamenta zdravookhraneniya goroda Moskvy N 01-301/20, dated 2 April 2020. (In Russ).]
23. Vambergue A, Jacqueminet S, Lamotte MF, et al. Three alternative ways to screen for hyperglycaemia in pregnancy during the COVID-19 pandemic. *Diabetes and Metabolism*. 2020;S1262-3636(20)30059-8. doi: 10.1016/j.diabet.2020.04.003.
24. Queensland Clinical Guideline: Gestational Diabetes for changes to screening and diagnosis of GDM during COVID-19 pandemic. 2020. Available from: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0022/950503/g-gdm.pdf.
25. Thangaratnam S, Saravanan P, Huda MS, et al. Guidance for maternal medicine in the evolving coronavirus Covid-19 pandemic [cited 2020 May 6]. Available from: www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-07-10-guidance-for-maternal-medicine.pdf
26. Cosson E, Vicaud E, Sandre-Banon D, et al. Performance of a selective screening strategy for diagnosis of hyperglycaemia in pregnancy as defined by IADPSG/WHO criteria. *Diabetes and Metabolism*. 2019;S1262-3636(19)30157-0. doi: 10.1016/j.diabet.2019.09.002.
27. Yamamoto YD, Donovan LE, Feig DS, Berger HB. Urgent update – temporary alternative screening strategy for gestational diabetes screening during the COVID-19 pandemic: a joint consensus statement from the Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Steering Committee and the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Available from: <https://www.sogc.org/common/Uploaded%20files/GDM-COVID-19%20temporary%20screening%20guidelines%20-%2020200402%20Agreed%20Final.pdf>.
28. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al.; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991–2002. doi: 10.1056/NEJMoa0707943.
29. Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, et al.; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012;35(3):574–580. doi: 10.2337/dc11-1687.
30. Ye M, Liu Y, Cao X, et al. The utility of HbA1c for screening gestational diabetes mellitus and its relationship with adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;114:43–49. doi: 10.1016/j.diabres.2016.02.007.

Рукопись получена: 09.06.2020. Одобрена к публикации: 04.07.2020. Опубликовано online: 10.08.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Торосян Айарпи Овсеповна**, аспирант [**Ayarpı O. Torosyan**, postgraduate]; адрес: Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 [address: 6, Miklukho-Maklaya street, 117198 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3403-1895>; eLibrary SPIN: 5278-5585; E-mail: dr.arev@gmail.com.

Логинава Екатерина Владимировна, аспирант [Ekaterina V. Loginova, postgraduate]; E-mail: katya.loginova@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0274-1729>; eLibrary SPIN: 2818-8941.

Гагаев Челеби Гасанович, д.м.н., профессор [Chelebi G. Gagaev, MD, PhD, Professor]; E-mail: gasanovich@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7213-5981>; eLibrary SPIN: 7414-7080.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Торосян А.О., Логинава Е.В., Гагаев Ч.Г. Скрининг гестационного сахарного диабета в условиях пандемии COVID-19 // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №3. — С. 56–61. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12482>

TO CITE THIS ARTICLE:

Torosyan AO, Loginova EV, Gagaev CG. Screening for Gestational Diabetes Mellitus in the Context of the COVID-19 Pandemic. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(3):56–61. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12482>

КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА 46,XY, ОБУСЛОВЛЕННЫМ МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ NR5A1

© Н.Ю. Калинин^{1*}, А.А. Колодкина¹, Н.Ю. Райгородская², А.Н. Тюльпаков¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

Орфанный ядерный рецептор — стероидогенный фактор 1, кодируемый геном NR5A1, является одним из ключевых регуляторов стероидогенеза, формирования стероидных тканей и их регуляции гипоталамо-гипофизарной осью. Изначально считалось, что мутации в гене NR5A1 характеризуются сочетанной надпочечниковой и гонадной недостаточностью, но данный фенотип оказался редким проявлением дефекта NR5A1. В то же время нарушения функции NR5A1 — одна из частых причин изолированных форм нарушения формирования пола (НФП) 46,XY. Мы проанализировали распространенность мутаций в гене NR5A1 среди 310 российских пациентов с НФП 46,XY и выявили изменения в этом гене в 36 случаях (11,6%). Среди обнаруженных мутаций 15 ранее описаны не были. Нами не установлено наличие фенотип-генотипической корреляции даже в пределах одной семьи. Проведенная работа не выявила каких-либо клинических и гормональных маркеров, которые позволили бы заподозрить данный нозологический вариант НФП 46,XY до проведения молекулярно-генетического анализа. Для более объективных выводов необходимо продолжить наблюдение за данной группой пациентов, особенно при достижении ими периода пубертата.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нарушение формирования пола, гипоспадия, стероидогенный фактор, NR5A1, дисгенезия гонад.

CLINICAL AND MOLECULAR CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH 46,XY DSD DUE TO NR5A1 GENE MUTATIONS

© Natalia Yu. Kalinchenko^{1*}, Anna A. Kolodkina¹, Nadezda Yu. Raygorodskaya², Anatoly N. Tiulpakov¹

¹Endocrinology Reserch Centre, Moscow, Russia

²Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Steroidogenic factor 1 (SF1, NR5A1) is a nuclear receptor that regulates multiple genes involved in adrenal and gonadal development, steroidogenesis, and the reproductive axis. Human mutations in SF1 were initially found in patients with severe gonadal dysgenesis and primary adrenal failure. However, more recent case reports have suggested that heterozygous mutations in SF1 may also be found in patients with 46,XY partial gonadal dysgenesis and underandrogenization but normal adrenal function. We have analyzed the gene encoding SF1 (NR5A1) in a cohort of 310 Russian patients with 46,XY disorders of sex development (DSD). Heterozygous SF1 variants were found in 36 out of 310 (11.6%) of cases, among them 15 were not previously described. We have not found any phenotype-genotype correlations and any clinical and laboratory markers that would allow to suspect this type of before conducting molecular genetic analysis.

KEYWORDS: SF1; steroidogenic factor 1; gonadal dysgenesis; disorders of sex development; hypospadias; NR5A1.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нарушение формирования пола (НФП) — состояние, связанное с клинико-биохимическим проявлением несоответствия между генетическим, гонадным и/или фенотипическим полом [1]. Частота встречаемости классических вариантов НФП 46,XY приблизительно 1:20 000, однако, если учитывать проксимальные формы гипоспадии и двусторонний крипторхизм как варианты НФП, распространенность данной патологии возрастает до 1:300–500 новорожденных [2]. Принимая во внимание клиническую важность правильной постановки диагноза и психологические аспекты, связанные с выбором пола ребенка, ведущую роль в уточнении генеза заболевания отводят молекулярно-генетическим методам как наиболее точным, решающим в выборе тактики ведения

пациента с НФП 46,XY. Однако несмотря на то, что уже описано более 400 генов, так или иначе вовлеченных в процесс дифференцировки пола, до настоящего времени лишь в 50–60% случаев НФП 46,XY устанавливается генетическая причина заболевания.

Среди генов, регулирующих формирование пола, одну из ключевых ролей занимает NR5A1, кодирующий одноименный белок.

NR5A1 (стероидогенный фактор 1, SF1) — это регуляторный белок, относящийся к группе орфанных ядерных рецепторов [3].

С момента открытия NR5A1 в 1992 г. его биологическое значение остается не до конца изученным. Изначально функция NR5A1 была определена как регулятор экспрессии ферментов стероидогенеза в стероидогенных тканях, однако позже было показано, что белок необходим

для дифференцировки ткани надпочечников и гонад, а также закладки вентромедиального ядра гипоталамуса и гонадотрофов в гипофизе [4].

Первые клинические случаи, ассоциированные с мутациями в гене *NR5A1*, описаны среди пациентов с НФП 46,XY и первичной хронической надпочечниковой недостаточностью (ПХНН) [5], но оказалось, что надпочечниковая недостаточность развивается в единичных случаях, тогда как большая часть пациентов имеют изолированное нарушение закладки и функции гонад при отсутствии надпочечниковой недостаточности [6].

С накоплением клинического опыта и доступности генетических исследований рядом зарубежных авторов было показано, что гетерозиготные замены в *NR5A1* составляют до 10–20% всех форм НФП 46,XY без ПХНН, т.е. являются второй из основных причин возникновения НФП 46,XY после мутаций в гене рецептора к андрогенам [6, 7, 8].

Фенотипические проявления НФП 46,XY при дефектах *NR5A1* характеризуются значительной вариабельностью: от женского строения наружных половых органов (НПО) с незначительной гипертрофией клитора и отсутствием пальпируемых гонад до мошоночной формы гипоспадии и отсутствия крипторхизма. Дериваты мюллеровых протоков как маркеры дисгенезии гонад могут обнаруживаться в разной степени развития, но не являются облигатными. Более того, несмотря на то, что данное заболевание относится к группе дисгенезий гонад, у некоторых пациентов с мужским паспортным полом в период пубертата отмечается спонтанная маскулинизация [9, 10, 11], которая не всегда коррелирует со степенью нарушения строения НПО.

Все сказанное выше подчеркивает сложности диагностики и ведения пациентов с данным вариантом НФП 46,XY.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

В данной статье нами обобщены клинико-лабораторные характеристики 36 российских пациентов с НФП 46,XY и доказанными мутациями в гене *NR5A1*.

Информированное согласие было получено от всех обследованных пациентов; если возраст обследованных не достиг 15 лет, информированное согласие было подписано законным представителем в соответствии с протоколом исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включались пациенты с НФП при кариотипе 46,XY. НФП определялось как несоответствие хромосомного пола фенотипическому полу. Оценка неправильного строения половых органов осуществлялась по шкале Прадера. Из исследования исключались пациенты, у которых имелось сочетание НФП 46,XY с синдромальной патологией.

Пациентам проводилось комплексное обследование, включающее: оценку строения наружных половых органов по Прадеру, ультразвуковое исследование малого таза, паховых каналов, органов мошонки, исследование гормонального статуса — лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), тестосте-

рон, эстрадиол (Э2). У части пациентов исследовался уровень антимюллерова гормона (АМГ), проводилась проба с хорионическим гонадотропином.

Молекулярно-генетический анализ проводился в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным методом (набор Pure Link, Genomic DNA Mini Kit, Life Technologies, США). Для молекулярно-генетического анализа применялся метод NGS. Использовалась разработанная в отделении наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России панель праймеров для мультиплексной ПЦР и секвенирования с применением технологии Ion Ampliseq™ Custom DNA Panel (Life Technologies, США). Панель праймеров «Нарушения формирования пола» охватывает кодирующие области следующих генов: *AKR1C2*, *AKR1C4*, *AMH*, *AMHR2*, *AR*, *ARX*, *ATRX*, *CBX2*, *CYB5A*, *CYP11A1*, *CYP17A1*, *DHCR7*, *DHH*, *EMX2*, *ESR2*, *FGD1*, *FGF9*, *FGFR2*, *FKBP4*, *FOXF2*, *FOXL2*, *HOXA13*, *HSD17B3*, *HSD3B2*, *ICK*, *LHCGR*, *LHX1*, *LHX9*, *MAMLD1*, *MAP3K1*, *MID1*, *NROB1*, *NR5A1*, *POR*, *PTGDS*, *SOX9*, *SRD5A2*, *SRY*, *STAR*, *SUPT3H*, *TSPYL1*, *WNT4*, *WT1*, *ZFPM2*. Подготовка библиотек проводилась в соответствии с рекомендациями производителей. Секвенирование осуществлялось на полупроводниковом секвенаторе PGM (Ion Torrent, Thermo Scientific, США) или Illumina MiSeq (Illumina, США). Биоинформатическая обработка результатов секвенирования проводилась с помощью программных модулей Torrent Suite 4.2.1 (Ion Torrent, Life Technologies, США) или Genome Analysis ToolKit (GATK) ver. 4.1.2.0 (Broad Institute, Cambridge, MA, USA). Для аннотирования вариантов нуклеотидной последовательности использовался пакет программ ANNOVAR ver. 2018Apr16. После анализа полученных данных проводилось подтверждение полученных мутаций на секвенаторе Genetic Analyzer Model 3130 (Life Technologies, США). Оценка патогенности вариантов нуклеотидной последовательности проводилась согласно международным и российским рекомендациям [12, 13]. Нумерация кодирующей последовательности гена *NR5A1* дана по референсу NM_004959.3 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 310 пациентов с НФП 46,XY за период с 2015 по 2019 гг. По результатам проведенных молекулярно-генетических исследований гетерозиготные нуклеотидные замены в гене *NR5A1* были выявлены у 36 пациентов, что составило 11,6% от общего числа пациентов с НФП 46,XY. Среди 36 человек было 2 семьи с двумя сибсами с НФП 46,XY. Ни у одного пациента с НФП 46,XY не было выявлено биаллельных мутаций в гене *NR5A1*.

Из 36 пациентов 19 при рождении были зарегистрированы в женском паспортном поле (ЖПП), 17 — в мужском (МПП). Среди пациентов, зарегистрированных в ЖПП, у 4 отмечалось правильное женское строение НПО, и сомнений в выборе пола не возникало. У 7 отмечались умеренная гипертрофия клитора (длина до 1,5 см) и невыраженная складчатость больших половых губ, в которых пальпировались с одной или обеих сторон гонады (степень вирилизации Прадер 2). У 7 отмечались более

Таблица 1. Строение наружных половых органов по шкале Прадер.

| Строение НПО пол паспортный | Женские/ Прадер 1 | Прадер 2 | Прадер 3 | Прадер 4 |
|--------------------------------|----------------------|----------|----------|----------|
| женский | 4 | 7 | 7 | 1 |
| мужской | 0 | 0 | 11 | 6 |

выраженная гипертрофия клитора (длина до 2,5 см), формирование головки, сужение входа во влагалище, мошонкообразные половые губы с пальпируемыми в них с одной или обеих сторон гонадами (Прадер 3). Аналогичное строение НПО отмечалось и у 10 пациентов, зарегистрированных в МПП. У 6 мальчиков отмечалась мошоночная форма гипоспадии с узким отверстием у основания полового члена (Прадер 4). Строение НПО Прадер 4 было у одного ребенка, зарегистрированного в ЖПП.

Две из 4 пациенток с правильным женским строением НПО при рождении были обследованы в 2 и 4 года в связи с паховыми грыжами, содержимым которых оказались гонады. Две обратились впервые в возрасте 12 и 14 лет в связи с увеличением клитора, низким тембром голоса, ростом волос на теле по мужскому типу, отсутствием развития молочных желез.

Как видно из представленных данных, большая часть пациентов имели нарушения строения НПО, характеризовавшиеся как «неопределенное» строение (Прадер 3). Интересно, что при одинаково неправильном строении НПО в данной группе распределение пациентов по паспортному полу было примерно одинаковым: 8 с ЖПП и 10 с МПП. Если пациент был зарегистрирован в ЖПП, то фенотипически строение НПО характеризовалось гипертрофией клитора, чаще со сформированной головкой, умеренно развитыми кавернозными телами, наличием единого отверстия уrogenитального синуса, высокой задней спайкой, при этом нередко в больших мошонкообразных половых губах пальпировались гонады. Если пациент был зарегистрирован в МПП, то фенотип характеризовался как промежуточная форма гипоспадии с недоразвитием полового члена, одно- или двусторонним крипторхизмом.

Среди лиц, зарегистрированных в МПП, 5 человек достигли возраста пубертата (13–18 лет, Таннер 3–5) на момент обследования. У всех отмечено спонтанное правильное половое созревание, адекватное развитие вторичных половых признаков (случай семейной формы дефицита NR5A1 со спонтанным пубертатом описан нами ранее [11]). По данным проведенного гормонального обследования уровень ФСГ составил 8,0–14 Ед/л (медиана 9,1; норма 0,7–11,1), уровень ЛГ 5,32–8,1 Ед/л (медиана 5,5; норма 1,3–9,6), уровень тестостерона варьировал от 11 нмоль/л до 26,6 нмоль/л, причем его уровень обратно коррелировал с возрастом пациентов. Клинико-гормональные характеристики представлены в таблице 2.

32 ребенка были обследованы в течение первого года жизни в связи с неправильным строением наружных половых органов. Из них у 12 детей в возрасте 1–12 меся-

цев проводились гормональные исследования: у 8 пациентов отмечено повышение уровня ФСГ от 5 до 14 Ед/л, медиана – 7,2 Ед/л (норма до 1 года жизни <3,3 Ед/л), при этом уровень АМГ у них не превышал 18 нг/мл, у остальных 4 детей с нормальным значением ФСГ уровень АМГ был значительно выше (40–60 нг/мл), что свидетельствует о разной степени нарушения функции клеток Сертоли [14]. Несмотря на снижение уровня АМГ, характерного для данной когорты пациентов, среди 19 пациенток с ЖПП только у 4 были выявлены дериваты мюллеровых протоков (ДМП), причем две из них имели правильный женский фенотип, и по данным УЗИ у них лоцировалась нормально развитая матка, что позже подтверждено при проведении лапароскопии. У 2 пациенток, несмотря на отсутствие ДМП по данным УЗИ, были обнаружены недоразвитые ДМП при проведении диагностической лапароскопии. Среди пациентов с МПП у 3 по данным УЗИ лоцировалось дополнительное тяжистое образование за мочевым пузырем. Однако здесь важно учитывать, что у пациентов с МПП прицельно ультразвуковое исследование малого таза не всегда проводится, и его чувствительность для обнаружения недоразвитых ДМП достаточно низкая.

Уровень ЛГ у всех 12 детей, обследованных в возрасте до 1 года, определялся в пределах нормальных значений (0,2–4,2 Ед/л), что косвенно отражает сохранность стероидогенеза в яичках в постнатальном периоде. Проба с хорионическим гонадотропином была проведена 8 детям в возрасте до 1 года жизни, подъем тестостерона составил от 4,6 до 33 нмоль/л, что также свидетельствует об относительной сохранности функции клеток Лейдига (см. табл. 2).

В период новорожденности и при дальнейшем наблюдении признаков надпочечниковой недостаточности в обследованной группе пациентов отмечено не было. Лишь в одном случае у пациентки с правильным женским фенотипом при рождении отмечена клиническая картина надпочечниковой недостаточности, подтвержденная лабораторно [15]. В течение 4 лет ребенок находился на заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами. В возрасте 4 лет терапия была полностью отменена, и на пробе с Синактеном-Депо данных за надпочечниковую недостаточность получено не было. Подробное описание клинического случая редкого сочетания НФП и надпочечниковой недостаточности у пациента с гетерозиготной мутацией описано нами в статье [15].

12 пациенткам с ЖПП в разном возрасте было проведено удаление гонад. Результат гистологического исследования удаленных гонад был доступен у 5 пациентов: во всех случаях отмечалось слабое развитие интерстициальных клеток, в строме очаговый фиброз, гнездное

Таблица 2. Фенотипические, гормональные и молекулярно-генетические характеристики пациентов.

| | ПП | Возраст | Фенотип Prader | ДМП | Положение гонад | ФСГ/ЛГ | Т нмоль/л / после пробы с ХГ | АМГ нг/мл | Генетика | Патогенность* |
|----|-------|------------|----------------|----------|-------------------|-----------|------------------------------|-----------|------------------------|-----------------------------|
| 1 | ж | 4 мес | III | | | 10.6/2.2 | 1.3/7.59 | 12 | c.del1273_1278 | |
| 2 | ж | 11 мес | III | нет | нет | 14/ | 10.6 | 13.7 | c.1152_1153ins | П (PP4, PM2, PVS1) |
| 3 | ж | 1 год | III | рудимент | ЛГ-МТ, ППК | 6.72/0.21 | 0.36 | 17.6 | c.671C>T:p.P224L | ВП (PS4, PM2, PP2, PP4) |
| 4 | ж | 4 года | Ж | есть | | | | | c.104G>A:p.G35D | |
| 5 | ж | 13 лет | II | рудимент | | | | | c.1025C>T:p.S342L | ВП (PS4, PM2, PP2, PP4) |
| 6 | ж | 13 лет | II | | БГ | | | | c.1003A>C:p.T335P | ВП (PS4, PM2, PP2, PP4) |
| 7 | ж | 3 мес | II | нет | ПК | 3.93/1.22 | 1.3/13.3 | 41 | c.848G>T:p.C283F | П (PS4, PM2, PM5, PP2, PP4) |
| 8 | ж | 16 лет | II | нет | ПК | 34/27.7 | 15.7 | | c.937C>T:p.R313C | |
| 9 | ж | 1 г. 4 мес | III | нет | БГ | 0.87/0.2 | 0.1 | 20 | c.1033C>A | |
| 10 | ж | 10 мес | II | нет | ПК | 3.6/1.5 | 0.22/24 | 40 | c.70C>G:p.H24D | |
| 11 | ж | 1 г. 5 мес | III | нет | ППК, ЛГ-мошонка | 10.5/2.16 | 0.5/4.51 | | c.37T>C:p.C13R | |
| 12 | ж | 15 лет | Ж | | ПБК, ЛПК | 85/43 | 9.5 | | c.72C>G:p.H24Q | П (PS4, PM2, PM5, PP2, PP4) |
| 13 | ж | 5 лет | III | нет | ПК | | | | c.251G>A p.R84H | |
| 14 | ж | 4 мес | Ж | есть | БГ | 7.0/0.5 | 3.17/4.89 | | c.102+1G>T | |
| 15 | ж | 10 лет | II | нет | ПК | 5.54/0.3 | /7.45 | 8.45 | c.106T>C:p.F36L | ВП (PS4, PM2, PP2, PP4) |
| 16 | ж | нет инф. | Ж | | | | | | c.245-1G>T | |
| 17 | ж | нет инф. | III | | | | | | c.848G>A:p.C283Y | П (PS4, PM2, PM5, PP2, PP4) |
| 18 | ж | 10 лет | II | нет | | 10.3/3.2 | 10 | | c.732_733ins | П (PP4, PM2, PVS1) |
| 19 | ж > м | 1,5 мес | IV | | ПК | 7,2/4,2 | 3,1/10 | 18 | c.11391G>T | |
| 20 | м | 2 мес | IV | | | 5,03/1,69 | 4,0/7,8 | | c.244G>A:p.E81K | П (PS4, PM2, PM5, PP2, PP4) |
| 21 | м | 1 мес | III | нет | в мошонке | 18,6/1.0 | 0,8 | 18.5 | c.721C>T:p.R241W | ВП (PS4, PM2, PP2, PP4) |
| 22 | м | 4 г. | IV | | | 1,64/0,1 | 0,09 | | c.C75A:p.Y25X | П (PP4, PM2, PVS1) |
| 23 | м | 5 мес | IV | | ППК, ЛГ-мошонка | 5,0/2,2 | 5,6/33 | 44 | c.937C>T:p.R313C | |
| 24 | м | 1 мес | III | | ПК | | 4,3 | | c.937C>T:p.R313C | |
| 25 | м | 13 лет | III | нет | ППК, ЛГ-мошонка | 14,4/5,32 | 15,9 | | c.T377A;p.M126K | П (PS4, PM2, PM5, PP2, PP4) |
| 26 | м | 4 мес | IV | | в мошонке | 7,2/4,2 | 2,63 | | c.C86T;p.T29M | |
| 27 | м | 10 лет | III | нет | ПК | 1,7/0,2 | 0,26 | 31 | c.591C>A:p.Y197X | П (PP4, PM2, PVS1) |
| 28 | м | 1 г. 2 мес | III | нет | ПК | 2,4/0,48 | 0,5/14 | | c.C909G;p.S303R | |
| 29 | м | 15 лет | III | нет | ЛПК, ПГ-в мошонке | 9,1/8,1 | 26,2 | 42 | c.G938A;p.R313H | |
| 30 | м | 18 лет | III | нет | ПК | 8/5,5 | 18,3 | 0,6 | c.251G>A;p.R84H | |
| 31 | м | 12 мес | III | нет | | 1,1/0,2 | 0,2 | | c.1289G>A:p.S430N | |
| 32 | м | 11 лет | III | | | 2,64/0,19 | 0,27 | | c.962G>T:p.G321V | |
| 33 | м | 5 мес | IV | | ПК | 2,3/0,2 | 0,03/4,6 | 60.4 | c.251G>A;p.R84H | |
| 34 | м | 18 лет | IV | нет | ППК, ЛГ-мошонка | 9,6/6,9 | 11/20,8 | | c.951delC;p.H317QfsX17 | |
| 35 | м | 16 лет | III | нет | ПК | 8/5,5 | 15,4 | | c.951delC;p.H317QfsX17 | |
| 36 | м | нет инф. | III | | | | | | c.990G>A;p.E330E | П (PM2 PVS1 PP4) |

Примечания: Т – тестостерон; ЛГ – левая гонада; ПГ – правая гонада; МТ – малый таз; ЛПК – левосторонний паховый крипторхизм; ППК – правосторонний паховый крипторхизм; БГ – большая губа; * – патогенность определена для впервые выявленных вариантных изменений: П – патогенная мутация, ВП – вероятно патогенная, в скобках указаны коэффициенты (PP, PM и др.) для расчета патогенности [12, 13]; ж > м – смена пола с женского на мужской; АМГ >28 нг/мл – норма для мальчиков до 1 года [23].

скопление клеток Лейдига, наличие в разном количестве клеток Сертоли. Ни в одном случае не описывалось стрекое или овотестикулярное строение гонад.

Смена с женского на мужской пол была проведена в одном случае после проведения комплексного обследования и проведения врачебного консилиума. У ребенка при рождении отмечалось строение наружных половых органов ближе к мужскому (Прадер 4), расположение яичек в нижней трети паховых каналов, при обследовании в возрасте 1,5 мес выявлены нормальные уровни гонадотропинов, при проведении пробы с хорионическим гонадотропином подъем тестостерона составил 15 нмоль/л, что свидетельствовало о сохранности стероидогенеза в гонадах. С учетом вышеизложенного и согласия родителей была рекомендована смена пола.

Характеристика мутаций в гене *NR5A1*

У 36 пациентов был выявлен 31 вариант в гене *NR5A1*, 15 из которых ранее описаны не были.

Известная ранее мутация p.R313C была обнаружена у 3 неродственных пациентов, фенотип которых значительно варьировал от умеренной гипертрофии клитора (Прадер 2) до хорошо сформированной мошонки с мошоночной формой гипоспадии (Прадер 4). Одна пациентка с ЖПП и нарушением строения НПО Prader 2 была впервые обследована в возрасте 12 лет по поводу прогрессирующей вирилизации. Два пациента с данной мутацией имели НПО Прадер 3–4 и зарегистрированы в МПП, на момент написания статьи они еще не достигли возраста полового созревания, что не позволяет оценить сохранность функции яичек. У одного пациента выявлена мутация в том же кодоне (p.R313H), описанная ранее. Несмотря на значительное нарушение строения НПО (при рождении Прадер 3), в периоде пубертата у него отмечено спонтанное половое созревание с адекватной маскулинизацией, увеличением размеров полового члена, при этом уровень гонадотропинов в 15 лет незначительно превышал верхнюю границу нормы, а уровень тестостерона соответствовал возрасту при объеме тестикул на нижней границе возрастной нормы (10–12 мл).

Значительная фенотипическая вариабельность также отмечена у трех больных с ранее описанной мутацией p.R84H: у 2 пациенток с ЖПП строение НПО соответствовало Прадер 3, что сочеталось с расположением гонад в паховом канале, и у 1 пациента с МПП имела место степень Прадер 4 без крипторхизма. Два сибса, зарегистрированные в МПП, при одной и той же известной мутации p.H317QfsX17 имели различную степень нарушения строения НПО: Прадер 3 и Прадер 4. У обоих отмечено самостоятельное спонтанное половое созревание. На момент обследования (16 и 18 лет) у обоих уровень гонадотропинов, как и в вышеописанном случае, умеренно превышал верхнюю границу нормы, при низко-нормальном значении уровня тестостерона размер яичек соответствовал нижней границе нормы (см. табл. 2).

Среди впервые выявленных вариантов изменений в гене *NR1A1* два приводят к образованию стоп-кодона – p.Y197X и p.Y25X, два к сдвигу рамки считывания — p.N385fs и p.L245fs, что не позволяет сомневаться в их патогенности

Среди ранее неописанных вариантных изменений 5 миссенс-мутаций (p.C283Y, p.C283F, p.H24Q, p.M126K,

p.E81K) и 1 синонимичная замена, затрагивающая сайт сплайсинга (E330E), были оценены как патогенные, а 5 других — как вероятно патогенные.

Фенотипические, гормональные и молекулярно-генетические данные пациентов даны в таблице 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Стероидогенный фактор I является ключевым регулятором стероидогенеза и дифференцировки гонад. Впервые он был идентифицирован в 1992 г. [3] как транскрипционный фактор с тканеспецифической экспрессией, который распознает высококонсервативный регуляторный мотив в проксимальной промоторной области генов, кодирующих стероидные P450-гидроксилазы. Позже в исследованиях *in vitro* с адренокортикальными клетками было показано, что NR5A1 также стимулирует экспрессию рецептора к АКТГ (MCR2) и всех, а не только цитохром-P450-зависимых ферментов стероидогенеза [16].

Неожиданным открытием оказалась роль NR5A1 в закладке и дифференцировке надпочечников и гонад. Так, у новорожденных *NR5A1*^{-/-} мышей с кариотипом XY наряду с инверсией мужского пола на женский и наличием ДМП отсутствовали гонады и надпочечники. Также благодаря данной модели выяснилось, что, помимо агенезии гонад и надпочечников, у мышей отмечались признаки первичного нарушения гонадотропной функции и агенезия вентромедиальных ядер гипоталамуса [16]. Изучая данный феномен, Halvorson и соавт. показали, что NR5A1 также регулирует экспрессию β-субъединицы ЛГ и рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона [17]. Таким образом, к настоящему времени установлена роль NR5A1 в формировании, дифференцировке и функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гонадной систем.

Белок NR5A1 состоит из 461 аминокислот и кодируется геном *NR5A1*, который располагается на длинном плече 9 хромосомы (9q33). Ген состоит из 7 экзонов, из которых 6 являются кодирующими. В строении *NR5A1* выделяют несколько ключевых доменов: A-box — ДНК-связывающий домен с двумя цинковыми пальцами, отвечающий за специфичность связывания, менее консервативная hinge (шарнирная) область, лиганд-связывающая область и два домена, отвечающие за активацию функции NR5A1: AF1 и AF2. До сих пор остается неизвестным, что является регулятором транскрипции самого гена *NR5A1*. В настоящее время имеются два основных гена-кандидата, *WT1* и *CBX2*, но прямых подтверждений данного взаимодействия пока не получено.

Учитывая данные, полученные на мышах, изначально проводился поиск мутаций в гене *NR5A1* среди пациентов, имевших сочетание дисгенезии гонад 46,XY с надпочечниковой недостаточностью. Но данный фенотип оказался редким. В литературе встречается лишь несколько описаний случаев НФП 46,XY с женским фенотипом, наличием ДМП, дисгенезией гонад в сочетании с первичной надпочечниковой недостаточностью, обусловленных мутацией в гене *NR5A1* [5, 8, 15]. Одним из возможных объяснений редкости данного фенотипа может быть то, что мутации, возникающие в критических участках гена, приводят к агенезии надпочечников, по аналогии с мышинной моделью, что несовместимо с жизнью.

В 2004 г. ряд независимых групп описали гетерозиготные мутации в гене *NR5A1* как причину изолированного нарушения формирования пола 46,XY, без нарушения функции надпочечников [6, 18], свидетельствующие о наличии гаплонедостаточности при мутациях в гене *NR5A1*.

В дальнейшем было показано, что гетерозиготные мутации в *NR5A1* являются частыми причинами (до 20%) НФП 46,XY без ПХНН [2, 7, 8].

К настоящему времени описано более 190 мутаций в гене *NR5A1*, которые распределены относительно равномерно по всему гену [19]. При проведении фенотип-генотипического анализа оказалось, что фенотип пациентов с дефектами *NR5A1* вариабелен и может проявляться различной степенью нарушения строения НПО — от правильного женского строения до правильного мужского [7, 8, 19]. С учетом такого разнообразия Fabbri-Scallet и соавт. определили 10 фенотипов при мутациях в гене *NR5A1*, которые включают весь спектр состояний, ассоциированных с нарушениями в данном гене: чистая дисгенезия гонад ± надпочечниковая недостаточность (НН), смешанная дисгенезия гонад ± НН, овотестикулярное НФП, 46,XX-тестикулярное НФП, изолированная НН, синдром исчезнувших яичек, синдром поликистозных яичников, мужское бесплодие [19].

Помимо вариабельности фенотипических проявлений при одной и той же мутации у неродственных пациентов, различные клинические проявления встречаются и в одной семье. Philibert и соавт. описали пациента с гипоплазией яичек и микропенисом с гетерозиготной мутацией (p.V355M) в гене *NR5A1*, выявленной при анализе 24 пациентов с анорхизмом. Однако у его брата-близнеца, носителя аналогичной мутации, никаких отклонений при рождении не отмечалось, и в период пубертата половое развитие соответствовало норме [20]. Данный случай свидетельствует о наличии дополнительных неизвестных факторов, влияющих на экспрессию мутантного аллеля и, соответственно, предопределяющих вариабельность фенотипа.

С учетом такой полиморфности клинической картины нам представилось интересным проанализировать частоту встречаемости, фенотипические особенности и тактику ведения пациентов с мутациями в гене *NR5A1* среди когорты российских пациентов с НФП 46,XY. Как видно из представленных нами данных, частота распространенности патологических замен в гене *NR5A1* в нашей группе составила 11,6% от общего числа пациентов с НФП 46,XY, что сопоставимо с зарубежными данными.

По распределению выбора паспортного пола ребенка при рождении основным критерием было внешнее строение НПО. Так, в группе с нарушением строения НПО Прадер 2 все пациенты зарегистрированы в ЖПП, в группе с Прадер 4, все, кроме одного пациента, — в МПП, тогда как среди группы пациентов с Прадер 3 примерно одинаковое количество пациентов с ЖПП и МПП, что говорит о субъективности выбора пола.

Проведенные в нашей когорте обследования детям в период мини-пубертата показали относительную взаимосвязь между уровнем ФСГ, АМГ и степенью нарушения строения НПО. Так, среди детей с повышенным ФСГ уровень АМГ был ниже, и строение НПО у них было ближе к женскому. У всех обследованных детей отсутствовали характерные для «классических вариантов» дисгенезий

гонад высокие уровни гонадотропинов в этот период. Необычной для «классических вариантов» ДГ является и положительная проба с хорионическим гонадотропном, более того, у двух пациентов ответ был более 20 нмоль/л (гиперергический ответ), что более характерно для нарушения чувствительности к андрогенам. Таким образом, исследование гормонального фона в данной возрастной группе не позволяет заподозрить нарушения в *NR5A1*, но может указывать на сохранность стероидогенной функции клеток Лейдига, что, в свою очередь, может помочь в выборе паспортного пола ребенка.

Интересные данные получены по пациентам, достигшим полового созревания. У всех 5 пациентов с МПП, независимо от степени нарушения строения НПО при рождении, отмечено спонтанное половое развитие с удовлетворительным развитием вторичных половых признаков. Несмотря на малочисленность данной группы, интересно отметить, что на стадиях пубертата 3–4 (пациенты 13, 15 и 16 лет) уровень тестостерона соответствует стадии полового созревания, но к 18 годам он не достигает средних значений стадии 5 по Таннеру. При этом уровни гонадотропинов у пациентов оставались на верхней границе или чуть выше нормы. Это позволяет предполагать наличие сочетанного первичного и вторичного гипогонадизма, что можно объяснить важностью правильного функционирования *NR5A1* как на уровне гонад, так и на уровне гипофиза. Важным наблюдением является развитие вирилизации у 3 пациентов с ЖПП с интактными гонадами в период полового созревания. У 2 из них (по 1 пациентке информация отсутствует) уровень тестостерона на момент обследования достигал нормальных значений для мальчиков данного возраста. Это свидетельствует о сохранности (восстановлении) стероидогенеза в клетках Лейдига несмотря на значительные нарушения строения НПО при рождении (Прадер 1–2), что важно учитывать при выборе пола воспитания ребенка. Одним из возможных объяснений может быть то, что после рождения происходит смена фетальных клеток Лейдига на клетки «взрослого» типа, которые являются другой клеточной популяцией [21]. На мышиных моделях было показано, что «взрослый» тип клеток Лейдига менее зависит от регуляторного влияния *NR5A1*, так как в них повышается экспрессия гена *NR5A2*, печеночного гомолога рецептора *NR5A1*, частично компенсирующего его функцию [22]. Единичные случаи спонтанной маскулинизации у фенотипических девушек с мутациями в гене *NR5A1* описаны и рядом зарубежных авторов [9, 10]. Adachi и соавт. также привели анализ литературных данных гистологического материала удаленных гонад у таких девушек, так как риск малигнизации гонад при дисгенезии гонад 46,XY значительно выше, чем при других формах НФП [10]. В 8 случаях из 9 отмечалась выраженная гиперплазия клеток Лейдига на фоне гипоплазии герминативных клеток. Ни в одном случае не описывались признаки малигнизации. Однако Cool и соавт. описали 2 пациентов с удалением гонад в период пубертата, у одного из которых был выявлен рак *in situ* [9]. Среди наших пациентов при воспитании в ЖПП удаление гонад производилось в большинстве случаев в раннем возрасте, и ни в одном гистологическом описании данных за малигнизацию получено не было. Среди 3 пациенток с вирилизацией в период пубертата также

не было гистологически выявлено признаков малигнизации. Таким образом, в настоящее время не накоплено достаточно материала для объективной оценки риска малигнизации гонад у данной группы пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты свидетельствуют о высокой частоте мутаций в гене *NR5A1* среди данной группы пациентов и отсутствии каких-либо фенотипических, биохимических маркеров, позволяющих предположить этиологию заболевания до проведения молекулярно-генетического анализа. Для более объективных выводов необходимо продолжить наблюдение за данной группой пациентов, особенно при достижении ими пубертата.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Публикация настоящей работы поддержана благотворительным фондом филантропии КАФ, программа «Альфа-Энд».

Согласие пациента. Информированное согласие было получено от всех обследованных пациентов; если возраст обследованных не достиг 15 лет, информированное согласие было подписано законным представителем.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Калинин Н.Ю., Тюльпак А.Н. Новая классификация заболеваний, связанных с нарушением формирования пола. Обсуждение международного консенсуса по пересмотру терминологии и классификации гермафродитизма // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2008. — №3-4. — С. 48–51. [Kalinchenko NY, Tyulpakov AN. Novaya klassifikatsiya zabolevaniy, svyazannykh s narusheniyem formirovaniya pola. Obsuzhdeniye mezhdunarodnogo konsensusa po peresmotru terminologii i klassifikatsii germafroditizma. *Bulletin of reproductive health*. 2008;(3-4):48–51. (In Russ.)].
2. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, et al. Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and care. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(3):158–180. doi: 10.1159/000442975.
3. Lala DS, Rice DA, Parker KL. Steroidogenic factor 1, a key regulator of steroidogenic enzyme expression, is the mouse homolog of fushi tarazu-factor 1. *Mol Endocrinol*. 1992;6(8):1249–1258. doi: 10.1210/mend.6.8.1406703.
4. Horn F, Windle J, Barnhart, Mellon PL. Tissue-Specific gene expression in the pituitary: the glycoprotein KM hormone alpha-subunit gene is regulated by a gonadotrope-specific protein. *Mol Cell Biol*. 1992;12(5):2143–2153. doi: 10.1128/mcb.12.5.2143.
5. Achermann JC, Ito M, Ito M, et al. A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes xy sex reversal and adrenal failure in humans. *Nat Genet*. 1999;22(2):125–126. doi: 10.1038/9629.
6. Correa RV, Domenice S, Bingham NC, et al. A microdeletion in the ligand binding domain of human steroidogenic factor 1 causes XY sex reversal without adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1767–1772. doi: 10.1210/jc.2003-031240.
7. Kohler B, Lin L, Mazen I, et al. The spectrum of phenotypes associated with mutations in steroidogenic factor 1 (SF-1, Nr5a1, Ad4bp) includes severe penoscrotal hypospadias in 46,XY males without adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(2):237–242. doi: 10.1530/Eje-09-0067.
8. Malikova J, Camats N, Fernández-Cancio M, et al. Human NR5A1/SF-1 mutations show decreased activity on BDNF (brain-derived neurotrophic factor), an important regulator of energy balance: testing impact of novel SF-1 mutations beyond steroidogenesis. *PLoS One*. 2014;9(8):e104838. doi: 10.1371/journal.pone.0104838.
9. Cools M, Hoebeke P, Wolffenbuttel KP, et al. Pubertal androgenization and gonadal histology in two 46,XY adolescents with NR5A1 mutations and predominantly female phenotype at birth. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(2):341–349. doi: 10.1530/EJE-11-0392.
10. Adachi M, Hasegawa T, Tanaka Y, et al. Spontaneous virilization around puberty in NR5A1-Related 46,XY sex reversal: additional case and a literature review. *Endocr J*. 2018;65(12):1187–1192. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0218.
11. Калинин Н.Ю., Аносова Т.А., Иоутси В.А., Тюльпак А.Н. Дефект стероидогенного фактора 1 (SF1) как причина нарушения формирования пола 46 XY (первое описание в отечественной литературе) // *Проблемы эндокринологии*. — 2016. — Т.62. — №1. — С. 55–59. [Kalinchenko NY, Anosova TA, Ioutsi VA, Tyulpakov AN. The first clinical presentation of disorders of sex development 46 XY due to mutation in steroidogenic factor 1 (SF1) in Russian literature. *Problemy endokrinologii*. 2016;62(1):55–59. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201662155-59.
12. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30.
13. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // *Медицинская генетика*. — 2019. — Т.18. — №2. — С. 3–23. [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Rukovodstvo po interpretatsii dannykh posledovatel'nosti DNK cheloveka, poluchennykh metodami massovogo parallel'nogo sekvenirovaniya (MPS) (redaktsiya 2018, versiya 2). *Medical Genetics*. 2019;18(2):3–23. (In Russ.)]. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
14. Josso N, Rey RA, Picard JY. Anti-Müllerian hormone: a valuable addition to the toolbox of the pediatric endocrinologist. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:674105. doi: 10.1155/2013/674105.
15. Orekhova A, Kalinchenko N, Morozov I, et al. A novel mutation in the critical p-box residue of steroidogenic factor-1 presenting with XY sex reversal and transient adrenal failure. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(6):450–454. doi: 10.1159/000481776.
16. Parker, Keith L, Schimmer BP. Steroidogenic factor 1: a key determinant of endocrine development and function. *Endocr Rev*. 1997;18(3):361–377. doi: 10.1210/edrv.18.3.0301.
17. Halvorson LM, Kaiser UB, Chin WW. Stimulation of luteinizing hormone beta gene promoter activity by the orphan nuclear receptor, steroidogenic factor-1. *J Biol Chem*. 1996;271(12):6645–6650. doi: 10.1074/jbc.271.12.6645.
18. Hasegawa T, Fukami M, Sato N, et al. Testicular dysgenesis without adrenal insufficiency in a 46,XY patient with a heterozygous inactive mutation of steroidogenic factor-1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):5930–5935. doi: 10.1210/jc.2004-0935.
19. Fabbri-Scallet H, de Sousa LM, Maciel-Guerra AT, et al. Mutation update for the NR5A1 gene involved in DSD and infertility. *Hum Mutat*. 2020;41(1):58–68. doi: 10.1002/humu.23916.
20. Philibert P, Zenaty D, Lin L, et al. Mutational analysis of steroidogenic factor 1 (NR5a1) in 24 boys D with bilateral anorchia: a french collaborative study. *Hum Reprod*. 2007;22(12):3255–3261. doi: 10.1093/humrep/dem278.
21. O'Shaughnessy PJ, Baker PJ, Johnston H. The foetal leydig cell – differentiation, function and regulation. *Int J Androl*. 2006;29(1):90–95. doi: 10.1111/j.1365-2605.2005.00555.x.
22. Yazawa T, Inanoka Y, Mizutani T, et al. Liver receptor homolog-1 regulates the transcription of steroidogenic enzymes and induces the differentiation of mesenchymal stem cells into steroidogenic cells. *Endocrinology*. 2009;150:3885–3893. doi: 10.1210/en.2008-1310.
23. Ahmed SF, Rodie M. Investigation and initial management of ambiguous genitalia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(2):197–218. doi: 10.1016/j.beem.2009.12.001.

Рукопись получена: 28.05.2020. Одобрена к публикации: 29.06.2020. Опубликовано online: 10.08.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Калинченко Наталья Юрьевна**, к.м.н. [**Natalia Yu. Kalinchenko**, MD, PhD,] адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2000-7694>; eLibrary SPIN: 6727-9653; e-mail: kalinnat@rambler.ru

Анна Александровна Колодкина, к.м.н. [Anna A. Kolodkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7736-5372>;
SPIN-код: 6705-6630; e-mail: anna_kolodkina@mail.ru

Надежда Юрьевна Райгородская, д.м.н. [Nadezda Y. Raygorodskaya, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0361-5329> SPIN-код: 4227-4358; e-mail: nraygorodskaya@gmail.com

Анатолий Николаевич Тюльпаков, д.м.н. [Anatoly N. Tiulpakov, MD, PhD] Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; SPIN-код: 8396-1798; e-mail: anatolytiulpakov@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Калинченко Н.Ю., Колодкина А.А., Райгородская Н.Ю., Тюльпаков А.Н. Клинические и молекулярно-генетические характеристики пациентов с нарушением формирования пола 46,XY, обусловленным мутациями в гене *NR5A1* // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №3. — С.62–69. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12445>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kalinchenko NY, Kolodkina AA, Tiulpakov AN. Clinical and molecular characteristics of patients with 46,XY DSD due to *NR5A1* gene mutations. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(3):62–69. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12445>

НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЧЕРЕЗ 15 ЛЕТ ПОСЛЕ ЧИКАГСКОГО КОНСЕНСУСА

© Н.Д. Ширяев¹, И.М. Каганцов^{2,3*}, В.В. Сизонов^{4,5}

¹Северный Государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

²Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина, Сыктывкар, Россия

³Республиканская детская клиническая больница, Сыктывкар, Россия

⁴Областная детская клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия

⁵Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Хорошо известно, что в 2005 г. была проведена Международная консенсусная конференция по вопросам интерсексуальных нарушений в Чикаго, на которой были изменены номенклатура и классификация, а также предложены, среди других, следующие рекомендации: (1) всем детям должна быть присвоена половая принадлежность, и это должно быть сделано как можно быстрее с учетом времени, необходимого для обследования; (2) все младенцы с врожденной гиперплазией надпочечников и 46,XX кариотипом, включая имеющих выраженную вирилизацию, должны воспитываться женщинами; (3) оперативное лечение должно осуществляться рано, и в случаях феминизирующей генитопластики редукцию клитора следует проводить одновременно с реконструкцией урогенитального синуса (разделением влагалища и уретры). Анализ современной литературы показывает, что ни одно из перечисленных предложений, сформулированных 15 лет назад на Чикагской встрече, не выдержало проверки временем. Новые номенклатура и классификация постоянно пересматриваются. В настоящее время многие группы больных хотят отмены термина «нарушения полового развития». Рекомендации, касавшиеся назначения пола и соответствующего раннего хирургического лечения, полностью проигнорированы в некоторых странах. Всему этому во многом способствовала конфронтационная деятельность ряда поддерживающих групп.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нарушения полового развития; терминология/номенклатура; врожденная гиперплазия надпочечников; назначение пола; генитальная хирургия у детей.

DISORDERS OF SEX DIFFERENTIATION: STATE OF THE PROBLEM 15 YEARS AFTER THE CHICAGO CONSENSUS

© Nikolay D. Shiryayev¹, Ilya M. Kagantsov^{2,3*}, Vladimir V. Sizonov^{4,5}

¹Northern State Medical University, Arhangelsk, Russia

²Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar, Russia

³Republican Children's Clinical Hospital, Syktyvkar, Russia

⁴Rostov Regional Pediatric Hospital, Rostov-on-Don, Russia

⁵RostSMU of Minzdrav of Russia, Rostov-on-Don, Russia

It is well known that the nomenclature and classification were changed in 2005 at the international consensus conference on intersex disorders, held in Chicago, where, among others, the following recommendations were proposed: (1) all children should be assigned a gender identity, and this should be done as quickly as possible, taking into account the time required for the examination. (2) all infants with congenital adrenal hyperplasia and 46,XX karyotype, including those with pronounced masculinization, must be raised as women. (3) Surgical treatment should be performed early and in cases of feminizing genitoplasty, clitoral reduction should be performed simultaneously with reconstruction of the urogenital sinus (separation of the vagina and urethra). An analysis of contemporary literature shows that all these theories, proposed 15 years ago at the Chicago meeting, failed to stand the test of time. New nomenclature and classification are constantly being revised. Currently, many groups of patients want to abolish the term «sexual maturity disorders.» Recommendations regarding gender reassignment and appropriate early surgical treatment have been completely ignored in some countries. All this was largely facilitated by the confrontational activities of a number of support groups.

KEYWORDS: disorders of sexual maturity; terminology/nomenclature; congenital adrenal hyperplasia; gender assignment; genital surgery in children.

Хорошо известно, что в 2005 г. под эгидой Американского и Европейского обществ детских эндокринологов в Чикаго состоялась международная конференция, посвященная проблеме интерсексуальных нарушений, на которой было принято согласованное решение. Официаль-

ный отчет об этом Консенсусе (*выработанный общими усилиями мнением*) был опубликован в 2006 г. [1, 2]. В этом документе указывалось, что подошло время для пересмотра многих вопросов, имеющих отношение к данной проблеме. Необходимость изменений обосновывалась

достигнутым прогрессом в диагностике и хирургическом лечении, в понимании психосоциальных аспектов, а также осознанием и признанием роли «групп поддержки» больных (*patient advocacy*).

Остановимся на основных моментах принятого решения.

Наибольшие изменения претерпела терминология/номенклатура. Такие термины, как «интерсекс», «гермафродитизм» и др., были признаны особенно спорными и потенциально уничижительными. Поэтому было предложено следующее общее название патологии — «disorders of sex development» (DSD), в прямом переводе на русский «нарушения полового развития» (НПР) — для обозначения врожденных состояний с нетипичным развитием хромосомного, гонадного или анатомического пола.

Соответственно была изменена и классификация, в основу которой был положен кариотип, с выделением трех основных групп: Sex Chromosome DSD; 46,XY DSD и 46,XX DSD. Целесообразность предложенной классификации объяснялась достижениями в молекулярной генетике, нарастающей осведомленностью в вопросах этики и, в очередной раз, *patient-advocacy issues*.

Изменения, принятые на конференции, были названы одним из авторов итогового документа «тихой революцией» [3].

Кроме того, в консенсусном решении утверждались следующие положения:

- всем детям должна быть присвоена половая принадлежность, и это должно быть сделано как можно быстрее с учетом времени, необходимого для обследования;
- рекомендуется назначение женского пола, в том числе и при выраженной вирилизации, младенцам с 46,XX кариотипом;
- оперативное лечение следует проводить рано, и в случаях феминизирующей генитопластики редукция клитора должна осуществляться одновременно с реконструкцией уrogenитального синуса.

Неоднократно перечитывая этот основополагающий документ, мы не находили в нем ничего «революционно-го» (пожалуй, за исключением новой номенклатуры), однако, как показало развитие событий, им были заложены основы дальнейшей далеко не тихой революции.

Перечисленные выше положения и выделенные курсивом фразы будут рассмотрены ниже на основе анализа литературы, опубликованной за прошедшие 15 лет.

ТЕРМИНОЛОГИЯ/НОМЕНКЛАТУРА

В вышедшей уже на следующий год статье [4] появились важные уточнения, позволившие чуть иначе взглянуть на суть принятых Консенсусом решений. Так, относительно номенклатуры было сказано следующее: требования изменить ее во многом исходили от семей больных и групп поддержки, а сам общий термин «DSD» был предложен еще до конференции не без участия этих же поддерживающих групп. Другими словами, изменения произошли скорее под давлением групп поддержки, которое деликатно было названо «осознанием и признанием» их роли, а вовсе не в связи с достижениями в диагностике и лечении. В этом нас убеждает и тот факт, что указанные достижения имели место при

использовании старой терминологии, которая никак не препятствовала им.

Также в этой статье отмечалось, что измененная номенклатура, несомненно, становится широко принятой, и через некоторое время исторические и бесполезные термины исчезнут из научных текстов.

Действительно, новая номенклатура первоначально была поддержана большинством врачей. По этому поводу нам больше всего импонирует точка зрения, высказанная González и Ludwikowski [5]: врачи приняли новую терминологию с легкостью и без лишних вопросов, возможно, чтобы казаться современными, хорошо информированными и восприимчивыми к имевшимся противоречиям в лечении. Что же касается больных, некоторые из них сразу были не удовлетворены использованием слова «disorders» (нарушения), и оно вскоре стало заменяться на «differences» (различия), а общее название патологии — на «differences/disorders of sex development» (DSD). Был предложен даже такой термин — «variations of sex development», и врачи готовы были принять его, несмотря на понимание, что описываемые им состояния не являются вариантами нормы и требуют лечения [6].

Однако позже проведенные исследования показали, что многие больные, их семьи и, соответственно, поддерживающие группы не приняли новую номенклатуру [7, 8, 9]. Так, большинству больных с врожденной гиперплазией надпочечников (ВГН) при 46,XX кариотипе и их родителям термин DSD не нравился, и абсолютное большинство из них не поддерживало его использование [7]. В другом недавнем исследовании [8] это же было подтверждено и в отношении больных с синдромом нечувствительности к андрогенам при кариотипе 46,XY — многие имели негативное отношение к термину DSD, а для некоторых из них термин «intersex» оставался более предпочтительным. Наконец, неприятие общего термина DSD рядом больных и поддерживающих групп было отмечено в последнем обновлении консенсусного решения [10].

Самое парадоксальное, на наш взгляд, заключается в том, что изменения в номенклатуре, принятые под давлением больных и/или групп поддержки, как раз и не устроили прежде всего их самих. Парадоксальными кажутся и призывы к очередному пересмотру терминологии с обязательным участием этих же групп [8, 11], если принять во внимание, что достижение результата, устраивающего всех (врачей, научных работников, больных, их семей, групп поддержки), вряд ли возможно. Поэтому существует реальный риск заменить один противоречивый термин другим [12]. А также, при всем уважении к мнению больных и пониманию их проблем, возникает закономерный вопрос: как часто в таком случае придется менять номенклатуру? При этом надо заметить, что термин «интерсекс» употреблялся на протяжении ряда поколений с 1923 г. [13].

Таким образом, совершенно ясно, что Hughes et al. [4] ошибались, предвещая термину DSD всеобщее признание и широкое распространение.

Мы считали необходимым подробно остановиться на рассмотрении терминологии, поскольку, как совершенно правильно отметил Mouriquand [14]: «*In the beginning was the Word...*» (*Вначале было Слово...* — Ин. 1:1), предваряя свой комментарий к статье Johnson et al. [8]. Это же можно отнести и к следующему вопросу.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Кардинальные изменения коснулись и классификации. Она подверглась еще большей критике, в основном детскими урологами [6, 15], которые считали прежнюю, основанную на гистологическом строении гонад, «вероятно концептуально лучшей» [16].

Использование кариотипа привело к тому, что одна и та же патология («истинный гермафродитизм» по старой терминологии или «ovotesticular DSD» по новой) оказывалась в каждой из трех основных групп, поскольку при ней кариотип может быть различным (46,XX; 46,XY; 46,XX/46,XY). Кроме того, формулировка диагнозов при ряде патологических состояний вызывала вопросы [13]. Несмотря на изначальные рекомендации избегать ненужного упоминания кариотипа и использовать, где это возможно, описательную терминологию, этого, по непонятной причине, до сих пор не происходит. Например, вместо диагноза «смешанная дисгенезия гонад» продолжают использоваться 45,X/46,XY DSD [17].

Однако самое странное заключалось в следующем. Оказалось, что термины «intersex» и «DSD» вовсе не взаимозаменяемы, поскольку последний значительно шире [18], и в результате в новую классификацию были включены заболевания, которые никогда раньше не рассматривались в качестве аномалий детерминации и дифференциации пола.

Действительно, какое отношение к DSD имеют, например, сращение половых губ и атрезия влагалища у девочек или изолированные микропенис и гипоспадия у мальчиков, если у этих детей вопросы о выборе пола, фертильности и риске перерождения гонад не стоят. Более того, включение этих и ряда других состояний под «зонтик» DSD просто не соответствует определению самого этого понятия, данного Консенсусом. И уж точно противоречит фразе, с которой начиналась программная статья Hughes et al. [4]: «Неопределенного вида гениталии у новорожденного являются, *sine qua non*, парадигмой DSD». Возникает вопрос, о какой неопределенности в строении наружных половых органов идет речь у мальчика с маленьким половым членом или у девочки с аплазией матки?

В связи с широким толкованием общего термина стали выделяться такие группы, как «non-hormonal/non-chromosomal DSD» [17] или «malformative DSD» [19], куда стали включать не только аномалии клоаки, что не лишено смысла, но и экстрофию мочевого пузыря, а также, например, аномалии простаты, с одной стороны, а с другой — удвоение матки. Осталось только отнести к этой категории детей, имеющих атрезию прямой кишки со свищами в мочеполовую систему.

Итак, указывалось, что эта классификация является простой, логичной, применимой в клинической практике и преподавании [4]. Однако имеется и другая точка зрения — классификация эта создает впечатление, что патологические состояния, сгруппированные в ней, были отобраны по критериям, научность которых вызывает вопросы [5].

ВЫБОР ПОЛОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

Как уже отмечалось выше, на конференции в Чикаго [1] было решено, что каждому ребенку должен

назначаться пол, а младенцу с кариотипом 46,XX и вирилизацией наружных половых органов (НПО) любой степени следует присваивать женский.

Однако прошло всего 4 года, и это решение стало пересматриваться [20–23], причем инициаторами этого пересмотра стали Lee и Houk, которые являлись одними из основных авторов итогового документа, принятого на конференции. Основываясь на отдельных наблюдениях назначения мужского пола детям 46,XX с выраженной вирилизацией при ВГН, которые, становясь взрослыми, не испытывали гендерной дисфории, Lee и Houk пришли к заключению, что принятый ранее подход является догматичным, а консенсусное решение — ошибочным. Прагматичный же подход, по их мнению, должен заключаться в назначении мужского пола пациентам этой группы, имеющим вирилизацию НПО IV или V степени по Prader.

Ранее мы уже достаточно подробно рассматривали этот вопрос [24]. Здесь же, не повторяясь, продолжим обсуждение некоторых его аспектов.

Это предложение Lee и Houk, судя по всему, не было случайным, поскольку и в 2016 г. они (вместе с соавторами) продолжали советовать назначение мужского пола новорожденным с кариотипом 46,XX и вирилизацией 4/5 по Prader, но менее категорично, указывая, что такой подход может рассматриваться, когда социальная и культурная среда способствует этому [10].

Однако здесь следует заметить, что в странах, где такая среда существует (например, в Индии), девочкам с выраженной вирилизацией НПО мужской пол и так назначался и назначается без всяких рекомендаций [25, 26, 27]. В других же странах, прежде всего развивающихся, такая ситуация может возникнуть у отдельных больных в связи с поздним выявлением причины вирилизации и ошибочным назначением мужского пола девочкам с ВГН [28–30]. При поздней диагностике и отсутствии соответствующего лечения к антенатальному воздействию андрогенов добавляется и постнатальное, что в совокупности с соответствующим воспитанием может приводить к формированию мужской половой идентичности у таких пациенток. Осуществление скрининга новорожденных на ВГН значительно снижает риск диагностических ошибок [31, 32].

Также необходимо подчеркнуть, что, перечисляя факторы, которые должны учитываться при назначении половой принадлежности, Lee et al. [10] на первое место ставили сексуальную функцию (ее качество), и тогда, по-видимому, присвоение мужского пола детям с 46,XX кариотипом может быть оправданным, поскольку 8 из 12 наблюдавшихся больных [20], живших половой жизнью с женщинами, испытывали оргазм (правда, остается непонятным, каким образом при отсутствии эякуляции он мог достигаться). Интересно, что в их числе был и тот, у которого в детстве проводилась феминизирующая генитопластика и имелись лишь остатки эректильных тканей фаллоса. В другом сообщении указывалось, что все четверо наблюдавшихся аналогичных больных также испытывали оргазм, хотя только двое из них имели половые контакты с женщинами [29].

«Философия» такого подхода при выборе пола была выражена достаточно ясно: «если необходимо выбирать между сексуальностью и деторождением, то приоритет должен отдаваться первой» [25].

Однако если все-таки на главное место при выборе пола, как это делается в большинстве рекомендаций, поставить ожидаемую фертильность, то назначение девочке мужского пола будет противоречить здравому смыслу, даже с учетом того, что при выраженной вирилизации способность зачатия и рождения ребенка может быть снижена. При этом надо иметь в виду и то, что современные репродуктивные технологии позволяют значительно улучшить фертильность у таких пациенток [10, 33, 34].

Наконец, нам представляется совершенно нелогичной ситуация, когда назначение женского пола 46,XY мальчику с нормальными яичками и очень маленьким половым членом признается неправильным (ошибочным), но при этом рекомендуется назначение мужского пола 46,XX девочке с нормальными яичниками и гипертрофированным клитором.

Теперь обратимся к недавно опубликованным работам, опровергающим, как нам видится, многие положения, на которых основывалось рассматриваемое предложение Lee и Houk.

Проведенный систематический обзор литературных данных, опубликованных с 1982 по 2017 гг., с метаанализом [35], который включал 1204 пациентки с ВГН, оперированных в 16 странах в детском возрасте, показал, что в среднем через 10,3 года большинство из них имели женскую гендерную идентичность, гетеросексуальную ориентацию и были удовлетворены результатами хирургического лечения (88,7%, 76,2% и 79,4% соответственно). Однако качество данных (или достоверность оценок) было низким. Оказалось невозможным сравнение результатов хирургического лечения, проводимого до 1982 г., с таковыми при использовании новых техник в течение последних двух десятилетий. В этой работе не было анализа результатов в зависимости от выраженности вирилизации НПО до операции.

В следующем исследовании [36] был проведен аналитический дескриптивный обзор литературы за 30-летний период (с 1988 по 2018 гг.). Было показано, что больные с 46,XX и ВГН, воспитывавшиеся в женском поле, часто имели желание быть мальчиками, демонстрировали мужское поведение и во взрослом состоянии становились гомо- или бисексуалами, но это не представляло собой гендерную дисфорию (ГД). Частота декларируемой ГД у таких пациенток достигала 9,6%, но только некоторые из них стремились к действительной смене пола на мужской. Не удалось выявить зависимость возникновения ГД от адекватности гормонального лечения, генотипа, поздней диагностики, степени вирилизации, вида ВГН, но это могло быть связано со статистическими ограничениями.

Больные с 46,XX и ВГН, воспитывавшиеся в мужском поле, делились на 2 группы. В первой группе детям мужской пол назначался сразу же по желанию семьи (в странах со специфичными культурными, религиозными и социальными традициями). Во второй — мужской пол назначался в связи с поздним выявлением ВГН (обычно в развивающихся странах с недостаточным уровнем диагностических и лечебных возможностей). Эти пациенты имели еще большую частоту ГД (до 18,4%), чем те, что воспитывались в женском поле, и это отмечалось даже в тех странах, где мужской пол является предпочтительным.

Таким образом, ГД у пациенток с 46,XX кариотипом и ВГН может иметь место вне зависимости от того, какой пол был выбран для воспитания, женский или мужской, но при назначении последнего она возникала чаще.

На основании проведенного исследования авторы пришли к выводу, что в связи с проблемами, связанными с маленьким половым членом, необходимостью проведения целого ряда серьезных оперативных вмешательств (овари- и гистерэктомии, иногда этапной коррекции гипоспадии, имплантации яичковых протезов), infertilityю и низкорослостью, назначение мужского пола детям с 46,XX кариотипом и вирилизацией НПО 4/5 по Prader является сомнительным решением, несмотря на то, что может быть успешным в отдельных случаях.

Эта работа во многом согласуется с анализом литературы, проведенным ранее González и Ludwikowski, и сделанными ими выводами [5].

Очень интересный и обстоятельный систематический обзор был осуществлен совсем недавно в отношении сексуальной ориентации у пациентов с ВГН [37]. Он охватывал 30 исследований и 1201 больного с ВГН, 274 из которых был назначен мужской пол при рождении (дети с 46,XY и 46,XX кариотипом), а остальным 927 — женский (дети с 46,XX кариотипом). Было найдено, что частота не гетеросексуальной ориентации была выше у пациенток с назначенным женским полом, чем в группах сравнения, тогда как при назначении мужского пола (детям с 46,XY и 46,XX) все больные имели гетеросексуальную ориентацию.

Последнее требует уточнения — из 274 больных с ВГН, которым назначался мужской пол при рождении, только 13 имели 46,XX кариотип, и практически все они, за исключением одного, были описаны в работе Lee et al. [20].

Что касается пациенток, воспитывавшихся женщинами, полученные результаты подтвердили хорошо известный факт высокой частоты гомо- и бисексуальности среди них. Однако Daae et al. [37] подчеркивали, что сексуальная ориентация по-разному трактовалась в рассмотренных литературных источниках, поэтому истинную частоту ее вариантов трудно определить. Женщины с ВГН действительно более часто, чем в популяции, имеют не гетеросексуальную (не традиционную) ориентацию, если рассматривать ее в виде эротических/романтических фантазий или мечтаний, влюбленности или влечения, но частота ее будет меньше, если иметь в виду только явную гомосексуальную активность. Это же относится и к сексуальной ориентации в различных подгруппах ВГН у женщин (с вирилизацией 4/5 по Prader, с классической и неклассической, с сольтеряющей и простой вирильной формами).

Наконец, сексуальная ориентация не обязательно представляет собой нечто постоянное. Было отмечено, что у женщин она может быть более гибкой и изменчивой, чем у мужчин, а также, возможно, более подверженной культурным и социальным факторам. К тому же следует учесть и полученные de Jesus et al. [36] данные о том, что нетрадиционная сексуальная ориентация у женщин с ВГН не сопровождается ГД с желанием смены пола.

Таким образом, подводя итог, следует сказать, что изложенные выше данные не подтверждают многие положения, которыми обосновывали свои рекомендации

о назначении мужского пола девочкам с выраженной вирилизацией при ВГН Lee и Houk. В статьях, авторами которых они были [20–23], в частности, указывалось, что основополагающей задачей (целью) при назначении пола является сведение к минимуму риска развития ГД, а относительно частоты последней при назначении мужского пола говорилось, что она неизвестна. Нецелесообразность назначения женского пола у таких пациенток обосновывалась высокой частотой мужской гендерной идентичности и гомо- или бисексуальной ориентации у них, значительно сниженной фертильностью и плохими результатами феминизирующих операций.

С другой стороны, рекомендуя назначение мужского пола, авторы не акцентировали внимание на том, что таким больным, помимо пожизненной терапии глюко- и минералокортикоидами, необходимо назначение и тестостерона, что они столкнулись с проблемой низкого роста (из 12 наблюдавшихся авторами мужчин 8 имели рост 150–160 см) и им потребуются хирургические вмешательства. В отношении последних в указанных статьях информация была противоречивой, по-видимому, потому, что в основном подразумевалось, что речь идет о детях с V степенью вирилизации. Действительно, при назначении такому ребенку мужского пола можно обойтись без вмешательств на гениталиях и полностью сохранить их иннервацию (если потребуется, проведя лишь протезирование яичек). Однако столь выраженная вирилизация при ВГН, связанной с недостаточностью 21-гидроксилазы, встречается очень редко.

В статьях [26, 27, 29], сообщавших о больных с 46,XX кариотипом и выраженной вирилизацией НПО при ВГН, которым назначался мужской пол, указывалось, что у них проводились сложные этапные пластики по поводу гипоспадии. В этих работах коррекция гипоспадии осуществлялась у 10 из 12 наблюдавшихся пациентов (лишь двое имели вирилизацию V ст.). И в любом случае такие больные требуют удаления матки, влагалища и яичников, а иногда и проведения двусторонней мастэктомии. Было показано, что каждому больному выполнялось от 3 до 7 операций (в среднем 4,9) [26]. В этой связи непонятно следующее утверждение Lee и Houk: «При использовании современных хирургических техник вирилизированные младенцы 46,XX с ВГН будут нуждаться лишь в одной процедуре для удаления внутренних структур, коррекции гипоспадии/хорды и протезирования яичек» [22].

Еще одним аргументом в пользу выбора мужского пола девочкам с ВГН при полной вирилизации НПО с возможностью отсрочки оперативного лечения явилось и то, что это хорошо согласуется с мнением «поддерживающих групп».

Заканчивая раздел о назначении пола, отметим, что положение о необходимости сделать это каждому новорожденному, закрепленное Консенсусом, было также пересмотрено в ряде стран [10, 17, 38]. Другими словами, законодательства некоторых государств позволяют регистрировать новорожденного без присвоения ему какого-либо пола.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Было пересмотрено и положение о необходимости проведения раннего хирургического лечения. Правиль-

нее сказать: не пересмотрено, а полностью проигнорировано резолюцией ПАСЕ № 2191, принятой 12 октября 2017 г. [39]. Очень характерен ее заголовок: «Поддержка прав человека и устранение дискриминации против людей с интерсексом». Вроде бы оставленный термин «интерсекс», как уничтожительный, вновь использован в названии и далее везде в тексте этой резолюции, видимо, для того, чтобы подчеркнуть положение таких больных, подвергнутых дискриминации и нуждающихся в защите их прав. Кто подвергал их дискриминации и от кого они должны быть защищены — эти вопросы будут рассмотрены ниже. Здесь же важно отметить, что в параграфе 7, и в частности пунктах 7.1.1 и 7.1.2, прямо говорится о необходимости запрета любого лечения, в том числе хирургического, направленного на изменение половых характеристик, включая гонады, гениталии и внутренние половые органы, у детей с интерсексом без их добровольного и информированного согласия.

Заканчивалась резолюция (параграф 8) призывом к национальным парламентам работать активнее для повышения информированности общества о ситуации, касающейся людей с интерсексом в их странах, и выполнения данных рекомендаций. Государствам, принявшим Европейскую конвенцию о правах человека, по-видимому, придется последовать этим рекомендациям, чему имеются и первые подтверждения [38]. Речь идет главным образом о запрещении проведения феминизирующих генитопластик у девочек с вирилизацией НПО, что уже сделано, например, в Норвегии и Германии.

Рассмотрению почти конспирологической истории принятия такого решения, несмотря на все (правда, на наш взгляд, очень робкие) возражения части медицинского сообщества, можно посвятить отдельный обзор. Начало этой истории описано достаточно подробно ранее [40], но предположить тогда, чем она может закончиться, было невозможно. Теперь же, когда финал известен, хотелось бы все-таки понять, почему он оказался таким парадоксальным.

Сначала подчеркнем, что при подготовке и принятии указанной резолюции были проигнорированы не только решения международной конференции в Чикаго [1], но и последующие клинические рекомендации эндокринологов США и Европы (в кооперации с другими специалистами) по ведению больных с ВГН [41, 42], в которых так или иначе говорилось о необходимости раннего оперативного лечения девочек с классической ее формой. Правда, последние, очень обстоятельные и взвешенные рекомендации были опубликованы в 2018 г., но литературные данные, на которых они основывались, были известны к началу 2017 г.

Кроме того, оказалось проигнорированным и мнение ведущих специалистов Европейского и Американского обществ детских урологов [43], которые вынуждены были разъяснять, что проводимые у таких больных операции, включая феминизирующие, не являются по сути своей косметическими и имеют вполне конкретные медицинские показания.

Одним из аргументов противников оперативного лечения детей с интерсексом, постоянно повторяющимся как минимум на протяжении последнего десятилетия, является отсутствие доказательств его эффективности. При этом совершенно не учитывалось (как бы не замечалось)

появление новых данных, свидетельствовавших об обратном. Рассмотрим лишь ряд недавних статей.

В 2017–2018 гг. были опубликованы результаты проспективных мультицентровых исследований [44, 45], показавших, что родители и хирурги в равной степени были удовлетворены косметическим видом после проведенных маскулинизирующих и феминизирующих пластик у детей младше 2 лет и что лишь небольшое число этих больных имели послеоперационные осложнения на протяжении года наблюдения.

Отдаленные результаты феминизирующих генитопластик были проанализированы в двух обзорах, вышедших в 2018 г. [35, 46], один из которых, осуществленный при подготовке клинических рекомендаций Эндокринологического общества [42], уже упоминался выше. Анализ показал, что больные и хирурги в целом были удовлетворены косметическими и функциональными результатами проведенных операций. Большинство пациенток имели сохраненную чувствительность клитора после адекватно проведенных клиторопластик. Несмотря на достаточно высокую частоту стенозов влагалища после операций, которые применялись ранее, катастрофические последствия в отношении сексуальной функции женщин отмечены не были. В обоих исследованиях указывалось, что качество имеющихся данных было низким — другими словами, они не соответствовали требованиям доказательной медицины. Но, тем не менее, были сделаны выводы о том, что в настоящее время нет оснований для запрещения проведения феминизирующих генитопластик у детей.

Также необходимо отметить, что отдаленные результаты при использовании новых техник, прежде всего, мобилизации урогенитального синуса, все еще не опубликованы, но сообщения о непосредственных и среднесрочных результатах внушают оптимизм [11, 47–50].

В связи с изложенным выше возникают вопросы. Неужели кто-то всерьез может полагать, что столь сложная процедура, как реконструкция урогенитального синуса (особенно высокого), в каком бы возрасте она ни проводилась, может сопровождаться отсутствием осложнений? Неужели непонятно, что проведение проспективных контролируемых, а к тому же мультицентровых и мультидисциплинарных исследований в данной области хирургии невозможно, поскольку для получения отдаленных результатов требуются десятилетия, в течение которых появляются новые хирургические подходы и техники, меняющие ситуацию? И, таким образом, сколько же и каких доказательств необходимо для подтверждения того, что осуществляемое у детей оперативное лечение не приводит к катастрофическим последствиям?

А вот доказательств преимущества хирургического лечения подростков и взрослых действительно нет, равно как нет и данных относительно последствий отсутствия такового у девочек. Это позволяет говорить о том, что запрет на проведение какого-либо лечения, направленного на коррекцию анатомических аномалий у детей с интерсексом, представляет собой пример социального эксперимента [5, 46, 51], последствия которого непредсказуемы.

Отдельным вопросом является следующий. Если оппоненты хирургического лечения детей считают, что оно

может быть проведено только после согласия пациентки, то почему тогда они не прислушиваются к мнению этих самых пациенток? Неоднократно было показано, что большинство женщин и/или девочек-подростков, оперированных в детском возрасте, считали, что хирургическое лечение у них проведено вовремя или что его следует проводить даже раньше, в младенчестве [46, 52]. Аналогичное мнение высказывали и абсолютное большинство родителей девочек с ВГН [51, 53]. Здесь приведены лишь недавние работы, данные которых полностью согласуются с полученными ранее.

Наконец, касается ли запрет на проведение операций мальчиков с изолированными гипоспадией и крипторхизмом, коль скоро по новой классификации они отнесены к группе больных с НПП? Если да, то это вступает в очередное противоречие с твердо установленным и общепринятым положением о необходимости раннего оперативного лечения этой патологии. Если нет, тогда все-таки надо ответить на очень важный, принципиальный вопрос: почему назначение женского пола и ранняя хирургическая коррекция у девочек с ВГН вызывают столько вопросов, тогда как их нет при назначении мужского пола и проведении раннего оперативного лечения у мальчиков с гипоспадией [5]? И это при том, что обе группы больных очень похожи: в обеих хромосомный и гонадный пол однозначны, и имеются лишь аномалии строения НПО, по поводу которых может быть проведена успешная хирургическая коррекция с достижением потенциально нормальных сексуальной и репродуктивной функций. Наконец, в обеих группах гендерная дисфория является редкой, несмотря на то, что отдаленные результаты проведенных операций далеки от идеальных.

В последние два года было опубликовано очень много работ, посвященных этой столь противоречивой теме — мораторию на осуществление генитальной хирургии у детей. Мы рассмотрим лишь некоторые из них, авторами которых являлись врачи, а не члены «поддерживающих групп» или люди, занимающиеся вопросами психологии, этики и правами ребенка.

Открытое письмо Европейского общества детских урологов, адресованное Совету Европы [54], явилось ответом на резолюцию ПАСЕ. В нем указывалось на неуместность использования термина «интерсекс», на неправомочность «отодвигания родителей ребенка в сторону» при решении вопроса о его лечении и на нелогичность выбора последнего, при котором один вариант становится обязательным для всех больных. Письмо заканчивалось пожеланием сохранить диалог открытым, для которого принятая резолюция может рассматриваться как основа.

Позже появилось консенсусное решение двух обществ детских урологов [55], в котором повторялись положения, изложенные в открытом письме, но в более конкретном (менее обтекаемом) виде. В частности, говорилось, что принятое ПАСЕ решение является шагом назад, что лечение «one size fits all» неприемлемо для детей с НПП и что право родителей на принятие медицинского решения в отношении их детей должно сохраняться. И ни о каком диалоге речь уже не шла.

В статьях, опубликованных в периодических журналах [46, 51, 56], тема лечения детей с НПП продолжала обсуждаться с общим выводом о целесообразности

и необходимости его проведения, в том числе хирургического, в детском возрасте. Читая эти и другие работы, все время хотелось спросить их авторов, равно как и заинтересованных специалистов вообще, почему они в свое время не выступали категорически против и допустили навязывание медицинскому сообществу новой парадигмы, полностью отрицающей весь накопленный ранее опыт? Мы нашли лишь двух авторов [5], которые однозначно высказывались против изменений тактики лечения девочек с ВГН. Остальные же детские урологи, по-видимому, не видели в этом ничего страшного, поскольку при обновлении консенсусного решения в 2016 г. [10] 32 приглашенных эксперта не смогли прийти к соглашению относительно показаний и сроков оперативного лечения детей с НПР [51].

Однако на самом деле, что очень важно подчеркнуть, речь шла не о дискуссии, когда проводить реконструктивные операции, в младшем или подростковом возрасте, а о гораздо более серьезных вещах: изменении бинарного принципа назначения пола с возможностью регистрации новорожденного с «третьим» полом (который может называться по-разному) [10, 39, 57], ущемлении права родителей принимать решения о лечении их ребенка и полном запрете проведения хирургического лечения у детей без учета социальных, культурных, этнических и религиозных обстоятельств.

При этом хирургические вмешательства на гениталиях и гонадах у младенцев и детей с НПР характеризовались как посягательства на физическую целостность (*bodily integrity*) и права ребенка, а феминизирующая гениопластика приравнивалась к нанесению увечья ребенку и жестокому обращению с ним и даже к пыткам [46, 56]. Интересно было ознакомиться с многостраничными документами [58, 59, 60], на которые ссылались в своей статье Gardner и Sandberg [56], и понять, какие высокие инстанции были задействованы для запрещения хирургического лечения детей с НПР. В этих документах содержатся и ответы на поставленные в начале этого раздела вопросы: кто подвергал детей с НПР дискриминации и от кого они должны быть защищены? Разумеется, речь шла о врачах, и прежде всего о хирургах, которые проводили как минимум ненужные операции, но на самом деле калечащие ребенка, нарушая его права на «открытое будущее».

Теперь остается только узнать, чьими усилиями была совершена эта далеко не тихая революция.

«ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ГРУППЫ»

В англоязычной литературе употребляются самые разные названия: *patient advocacy groups*, *peer support groups*, *gender-right activist groups*, *intersex advocates* и т.д., которые по-разному могут переводиться на русский язык — и как поддерживающие группы, и как лоббистские, и как группы активистов, и как просто защитники или адвокаты.

Именно эти группы и были инициаторами и проводниками идеи о запрете «ненужного» (по их мнению) хирургического лечения детей с НПР, осуществляемого без согласия последних. На конференции в Чикаго присутствовали представители одной из таких групп — и именно поэтому данная конференция считается пово-

ротным пунктом в оказании медицинской помощи детям с НПР. Как уже было отмечено, при непосредственном участии этих представителей были изменены номенклатура и классификация. Начало было положено.

В очередной раз интересно было проследить, как менялись оценки деятельности данных групп. В итоговом документе [1] среди других авторов Lee и Houk отмечали положительную роль этих объединений, но уже к 2010 г. их мнение претерпело кардинальные изменения — Lee и Houk [61] стали считать, что традиционный взгляд на группы поддержки как на защитников прав больных является устаревшим и что польза от их участия полностью исчерпана. Также они предупреждали врачей и больных о конфронтационных технологиях и правовых импликациях, которые могут использоваться некоторыми лоббистскими группами.

Вообще же в этой статье представлена развернутая характеристика деятельности ряда этих организаций. В частности, было отмечено, что используемая конфронтационная тактика проявляется в давлении на медицинское сообщество с тем, чтобы оно приняло мораторий на проведение любой генитальной хирургии, что является абсурдным с учетом широкого спектра ситуаций, встречающихся в практике. Говорилось, что такая тактика применяется людьми, преисполненными благих намерений, но чей пыл к конфронтации, похоже, затуманивает понимание того, что многочисленные факторы влияют на результаты лечения, многие из которых не зависят от врачей. Неспособность полностью оценивать все аспекты сложной проблемы или понять тех, кто, основываясь на многолетнем опыте, оказывал помощь детям с НПР, может быть пагубной.

Действительно, объективный и непредвзятый взгляд, и приходится только догадываться, по какой причине он вскоре изменился. В 2016 г. Lee и Houk вместе с соавторами [10] уже вновь сообщали об эффективном сотрудничестве между группами поддержки, клиницистами, научными работниками и другими заинтересованными лицами. Описание этого сотрудничества занимало почти 1,5 страницы текста, а перечень поддерживающих групп в мире — без малого 3 страницы. Наверное, многое изменилось за прошедшее время, и к тому же из некоторых появившихся недавно публикаций [38, 56, 62] стало ясно, что эти группы могут иметь совершенно разные задачи.

В этом отношении показательна обзорная статья Krege et al. [38]. В подготовке первого в Германии согласованного решения участвовали представители 4 групп поддержки. При обсуждении вопроса о запрете хирургического лечения девочек с ВГН эти представители не смогли прийти к консенсусу. Одни (из группы *Intersexuelle Menschen e.V.*) настаивали на соблюдении прав детей на самоопределение и физическую целостность, другие (из группы родителей и детей с ВГН (*AGS-Eltern-und Patienteninitiative e.V.*)), насчитывающей 504 члена, — на том, что больные ВГН принципиально отличаются от остальных (с иными вариантами НПР), поскольку основной проблемой у них являются гормональные нарушения, которые привели к неправильному формированию только гениталий. Для этих больных, являющихся женщинами, клиторопластика и разобщение влагалища и уретры не являются косметическими операциями, поэтому запрет на них распространяться не должен.

В заявлении второй группы, кроме того, говорилось, что подростки и молодые женщины, принимавшие участие в ежегодных встречах, были вполне удовлетворены результатами операций и счастливы, что хирургическое лечение осуществлялось у них в раннем детском возрасте. Также отмечалось, что всем больным «позволено быть гомосексуалами, транссексуалами или ..., и это хорошо». Никто не может быть помещен в «коробку». Но, с другой стороны, никто не имеет права и помещать в эту «коробку», даже с желанием защитить других людей, которые в этой защите не нуждаются или не хотят ее.

Аналогичный пример несовпадения мнений в поддерживающих группах относительно раннего хирургического лечения был приведен и в статье Gardner и Sandberg [56]. В открытом письме CARES Foundation (Congenital Adrenal Hyperplasia Research Education and Support) указывалось, что ВГН является жизнеопасной патологией надпочечников, а не сексуальным нарушением. Больные с ВГН не являются интерсексуальными. Поэтому решение о запрещении генитальной хирургии у детей не может распространяться на девочек с ВГН.

Мы рассмотрели эти примеры не только для того, чтобы показать наличие разных точек зрения среди поддерживающих групп, многие из которых действительно играют положительную роль в обеспечении разносторонней помощи больным с НПП, но и для того, чтобы еще раз отметить, что желание пациенток с ВГН никто не учитывает, прикрываясь лозунгами об их защите. Аргументы больных с ВГН и их родителей не были услышаны остальными участниками, и в результате рекомендации первого Германского консенсуса [38] полностью соответствовали таковым, принятым ПАСЕ [39], что было подвергнуто обоснованной критике [63, 64].

Однако, и это необходимо подчеркнуть, прежде всего не слышат ни этих женщин с ВГН, ни соответствующих специалистов, которые непосредственно занимаются хирургическим их лечением, те лоббистские группы, которые настроены на конфронтацию и которые хотели бы рассматривать больных с НПП в одном ряду с транссексуалами, геями и лесбиянками [59, 61, 65].

Одной из таких групп, как нам представляется, являлась теперь переставшая существовать ISNA (Intersex Society of North America), основанная в 1993 г. для защиты пациентов, испытавших «вред», нанесенный им системой здравоохранения [62]. Если иметь в виду результаты хирургического лечения, то надо учитывать, что больные, вошедшие изначально в эту группу, были оперированы в 60–70-х гг. прошлого века, т.е. в то время, когда опыт проведения генитопластик был минимальным, а методы — устаревшими. При этом хорошо известно, что недовольные люди, особенно потерявшие функцию (например, сексуальную) в результате какого-либо воздействия (например, хирургического), наиболее часто становятся активистами и мобилизуют других [66]. Именно так — члены этой организации (которые, по-видимому, были не только бывшими пациентами) вели себя достаточно агрессивно в борьбе с медицинскими работниками (пикетировали больницы и конференции), что вызвало негативное отношение к этой лоббистской группе, распространявшееся и на другие. В результате в 2006 г. была создана организация, названная Accord Alliance и являющаяся правопреемницей ISNA [62].

Представители ISNA участвовали в конференции в Чикаго, на которой были определены лишь принципы ведения больных с НПП, а клинические рекомендации по лечению были подготовлены и изданы ISNA непосредственно перед конференцией [4, 67]. Под давлением этой группы был поставлен вопрос о запрете хирургических вмешательств у детей до возраста, при котором они сами смогут определить свою половую (гендерную) принадлежность и дать согласие на операцию [68]. И, конечно, трудно предположить, что многочисленные публикации Sarah Creighton и соавт., начиная с 2001 г. [69] и по сегодняшний день [70], в которых сообщалось о крайне плохих результатах генитальной хирургии у детей и призывах к ее запрещению, обошлись без влияния ISNA – Accord Alliance. Безусловно, и другие группы, в частности InterACT, и «интерсекс-активисты» способствовали принятию решений в ООН, ПАСЕ и т.д., о которых говорилось выше.

Вопрос о «поддерживающих группах» был подробно рассмотрен, в том числе и потому, что одна из них (Ассоциация русскоязычных интерсекс-людей) работает в России, и мы уже получили от нее убедительную просьбу «изменить подход к пациентам с вариациями полового развития с попыток излечить естественную особенность таких людей на поддержку и сопровождение при необходимости» (!).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, ни одно из рассмотренных положений Консенсуса не выдержало проверку временем. Новые номенклатура и классификация постоянно пересматриваются, а рекомендации, касавшиеся назначения пола и соответствующего раннего, в том числе хирургического, лечения, были полностью проигнорированы в ряде стран.

Некоторые авторы [71] рассматривали Консенсус в качестве начала «новой эры» в оказании медицинской помощи больным с НПП, которая пришла на смену старой — «эре Money». Последняя характеризовалась тем, что врачи в своей практике руководствовались теорией John Money о превосходстве воспитания над природой (или окружающей среды над биологией) при формировании половой идентичности, а Консенсус изменил парадигму — после него приоритет стали отдавать биологии и «междисциплинарности». Однако означает ли смена роли биологии (природы), что окружающая среда (семья и общество, культура и воспитание) перестает иметь какое-либо значение вообще? Если нет, то почему сейчас (в «новую эру») рекомендуется не определять пол ребенка с НПП после его рождения, а ждать, пока он сам сделает выбор? Если назначение женского пола ребенку с 46,XY кариотипом в «эру Money» теперь признается абсолютно неправильным, то почему назначение мужского пола ребенку с 46,XX кариотипом в «новую эру» можно и нужно рассматривать? К тому же и до 2005 г. в лечении таких детей принимали участие разные специалисты, и оно всесторонне обсуждалось с родителями ребенка.

Поэтому, как нам представляется, смена парадигм заключалась в другом. Если до конференции в Чикаго все вопросы оказания медицинской помощи пациентам с НПП решали соответствующие специалисты, то после

нее ситуация кардинально изменилась: теперь бывшие больные, не удовлетворенные проводившимся 30 лет назад лечением, и присоединившиеся к ним «интерсек-активисты» стали определять, как должны вестись дети с этой патологией [51]. При этом врачи, привыкшие руководствоваться принципом «не навреди», вынуждены следовать рекомендациям, которые они считают нелогичными или опасными для больных [46].

Действительно, трудно увидеть логику в откладывании определения пола и проведения соответствующего хирургического лечения, например, ребенку с 46,XX кариотипом и вирилизацией НПО III степени при ВГН. Во-первых, до какого возраста следует ждать? Должен ли «возраст согласия» ребенка с юридической точки зрения соответствовать его совершеннолетию, которое в любом случае наступает позже полового созревания? Во-вторых, если выбран (или будет выбран) женский пол, то девочка должна быть прооперирована до пубертата. В этом возрасте согласие ее на операцию все равно не будет адекватным, поскольку она не имеет еще сексуального опыта. С другой стороны, проведение феминизирующей генитопластики и в этом возрасте может привести к нарушению сексуальной функции и заставить пациентку изменить свое решение позже. В-третьих, если ребенок выберет мужской пол, то на какие результаты можно рассчитывать при коррекции микропениса с промежуточной формой гипоспадии у подростка?

Теперь хирургам приходится предпринимать неожиданные шаги для того, чтобы найти компромисс между правом ребенка на самоопределение и правом родителей принимать решения в его интересах. Так, недавно

было сообщено [72], что родителям трех детей со смешанной дисгенезией гонад/овотестикулярным НПП, мозаичным кариотипом с Y хромосомой и наличием урогенитального синуса (наиболее трудные для назначения пола варианты НПП) было предложено на выбор 5 способов лечения. Все родители выбрали компромиссный подход, и младенцам была выполнена вагинопластика (разобщение мочевого и половых путей) с сохранением фаллоса.

С другой стороны, если принять (как это делают большинство хирургов), что откладывание оперативного лечения у девочек в выраженной вирилизацией НПО при ВГН (позволение расти им с неопределенного вида гениталиями и с неразобщенными мочевыми и половыми путями) является опасным, то тогда у врачей остается единственный способ следовать принципу «не навреди» — исключить девочек с классической формой ВГН из категории больных НПП, как это сделано для мальчиков с изолированной гипоспадией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи проведены на личные средства авторского коллектива.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics*. 2006;118(2):e488–e500. doi: 10.1542/peds.2006-0738.
- Houk CP, Hughes IA, Ahmed SF, et al. Summary of consensus statement on intersex disorders and their management. International Intersex Consensus Conference. *Pediatrics*. 2006;118(2):753–757. doi: 10.1542/peds.2006-0737.
- Hughes IA. The quiet revolution: disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(2):159–162. doi: 10.1016/j.beem.2010.03.005.
- Hughes IA, Nihoul-Fekete C, Thomas B, Cohen-Kettenis PN. Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(3):351–365. doi: 10.1016/j.beem.2007.06.003.
- González R, Ludwikowski B. Should CAH in females be classified as DSD? *Front Pediatr*. 2016;4:48. doi: 10.3389/fped.2016.00048.
- Barthold JS. Disorders of sex differentiation: a pediatric urologist's perspective of new terminology and recommendations. *J Urol*. 2011;185(2):393–400. doi: 10.1016/j.juro.2010.09.083.
- Lin-Su K, Lekarev O, Poppas DP, Vogiatzi MG. Congenital adrenal hyperplasia patient perception of disorders of sex development' nomenclature. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2015;2015(1):9. doi: 10.1186/s13633-015-0004-4.
- Johnson EK, Rosoklija I, Finlayson C, et al. Attitudes towards «disorders of sex development» nomenclature among affected individuals. *J Pediatr Urol*. 2017;13(6):608.e1–608.e8. doi: 10.1016/j.jpuro.2017.03.035.
- Tiryaki S, Tekin A, Yağmur İ, et al. Parental perception of terminology of disorders of sex development in western Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(3):216–222. doi: 10.4274/jcrpe.0007.
- Lee PA, Nordenström A, Houk CP, et al. Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and care. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(3):158–180. doi: 10.1159/000442975.
- Wang LC, Poppas DP. Surgical outcomes and complications of reconstructive surgery in the female congenital adrenal hyperplasia patient: what every endocrinologist should know. *J Steroid Biochem Molec Biol*. 2017;165(Pt A):137–144. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.021.
- Canning DA. Re: Attitudes towards «disorders of sex development» nomenclature among affected individuals. *J Urol*. 2018;200(4):685–686. doi: 10.1016/j.juro.2018.07.006.
- Davies JH, Knight EJ, Savage A, et al. Evaluation of terminology used to describe disorders of sex development. *J Pediatr Urol*. 2011;7(4):412–415. doi: 10.1016/j.jpuro.2010.07.004.
- Mouriquand PJ. Commentary to «Attitudes towards 'disorders of sex development' nomenclature among affected». *J Pediatr Urol*. 2017;13(6):609. doi: 10.1016/j.jpuro.2017.03.041.
- Aaronson IA, Aaronson AJ. How should we classify intersex disorders? *J Pediatr Urol*. 2010;6(5):443–446. doi: 10.1016/j.jpuro.2010.04.008.
- Wu HY, Snyder HM III. Intersex. In Docimo SG, Canning DA, Knoury AE, eds. *Clinical pediatric urology*. Ch. 68. 5th ed. London, Informa healthcare; 2007. P. 1147–1160. doi: 10.1201/b13795-75.
- Mouriquand P, Gorduzza DB, Gay CL, et al. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how? *J Pediatr Urol*. 2016;12(3):139–149. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.04.001.
- Hughes IA. How should we classify intersex disorders? *J Pediatr Urol*. 2010;6(5):447–448. doi: 10.1016/j.jpuro.2010.04.005.
- Grinspon RP, Rey RA. When hormone defects cannot explain it: malformative disorders of sex development. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2014;102(4):359–373. doi: 10.1002/bdrc.21086.
- Lee P, Houk C, Husmann D. Should male gender assignment be considered in the markedly virilized patient with 46,XX and congenital adrenal hyperplasia? *J Urol*. 2010;184(4 Suppl):1786–1792. doi: 10.1016/j.juro.2010.03.116.

21. Houk CP, Lee PA. Approach to assigning gender in 46,XX congenital adrenal hyperplasia with male external genitalia: replacing dogmatism with pragmatism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):4501–4508. doi: 10.1210/jc.2010-0714.
22. Lee PA, Houk CP. Review of outcome information in 46,XX patients with congenital adrenal hyperplasia assigned/reared male: What does it say about gender assignment? *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:982025. doi: 10.1155/2010/982025.
23. Lee PA, Houk CP. Key discussions from the Working Party on Disorders of Sex Development (DSD) evaluation, Foundation Merieux, Annecy, France, March 14–17, 2012. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2013;2013(1):12. doi: 10.1186/1687-9856-2013-12.
24. Ширяев Н.Д., Каганцов И.М., Сизонов В.В., Дубров В.И. Нарушение половой дифференцировки у детей: критический взгляд на нерешенные вопросы (часть I и II) // *Урология.* — 2018. — №3. — С. 116–125. [Shiryaev ND, Kagantsov IM, Sizonov VV, Dubrov VI. Disorders of sexual differentiation in children: a critical look at open questions (part I and II). *Urology.* 2018;(3):116–125. (In Russ.)]. doi: 10.18565/urology.2018.2.121-125.
25. Raveenthiran V. Neonatal sex assignment in disorders of sex development: A philosophical introspection. *J Neonat Surg.* 2017;6(3):58. doi: 10.21699/jns.v6i3.604.
26. Sharma S, Gupta DK. Male genitoplasty for 46,XX congenital adrenal hyperplasia patients presenting late and reared as males. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(6):935–938. doi: 10.4103/2230-8210.102994.
27. Goyal A, Boro H, Khadgawat R. Male gender identity and reversible hypokalemic hypertension in a 46,XX child with 11-beta-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Cureus.* 2019;11(7):e5248. doi: 10.7759/cureus.5248.
28. Khattab A, Yau M, Qamar A, et al. Long term outcomes in 46,XX adult patients with congenital adrenal hyperplasia reared as males. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;165(Pt A):12–17. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.033.
29. Apóstolos R, Canguçu-Campinho AK, Lago R, et al. Gender identity and sexual function in 46,XX patients with congenital adrenal hyperplasia raised as males. *Arch Sex Behav.* 2018;47(8):2491–2496. doi: 10.1007/s10508-018-1299-z.
30. Kim HJ. Response to Apóstolos et al's (2018) «Gender identity and sexual function in 46,XX patients with congenital adrenal hyperplasia raised as males». *Arch Sex Behav.* 2019;48(3):675–677. doi: 10.1007/s10508-018-1386-1.
31. Pearce M, DeMartino L, McMahon R, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New York State. *Mol Genet Metab Rep.* 2016;7:1–7. doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.02.005.
32. Witche SF. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: beyond 17-hydroxyprogesterone concentrations. *J Pediatr (Rio J).* 2019;95(3):257–259. doi: 10.1016/j.jped.2018.06.003.
33. Saraf AJ, Nahata L. Fertility counseling and preservation: considerations for the pediatric endocrinologist. *Transl Pediatr.* 2017;6(4):313–322. doi: 10.21037/tp.2017.07.02.
34. Chatziaggelou A, Sakkas EG, Votino R, et al. Assisted reproduction in congenital adrenal hyperplasia. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:723. doi: 10.3389/fendo.2019.00723.
35. Almasri J, Zaiem F, Rodriguez-Gutierrez R, et al. Genital reconstructive surgery in females with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):4089–4096. doi: 10.1210/jc.2018-01863.
36. De Jesus LE, Costa EC, Dekermacher S. Gender dysphoria and XX congenital adrenal hyperplasia: how frequent is it? Is male-sex rearing a good idea? *J Pediatr Surg.* 2019;54(11):2421–2427. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.01.062.
37. Daae E, Feragen KB, Waehre A, et al. Sexual orientation in individuals with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review. *Front Behav Neurosci.* 2020;14:38. doi: 10.3389/fnbeh.2020.00038.
38. Krege S, Eckoldt F, Richter-Unruh A, et al. Variations of sex development: The first German interdisciplinary consensus paper. *J Pediatr Urol.* 2019;15(2):114–123. doi: 10.1016/j.jpurol.2018.10.008.
39. Council of Europe, Parliamentary Assembly (PACE). Resolution 2191. Promoting the human rights of and eliminating discrimination against intersex people [cited 2017 October 12]. Available from: <https://assembly.coe.int/nw/xml/XRef/Xref-DocDetails-en.asp?FileID=24232&lang=en>.
40. Ширяев Н.Д., Каганцов И.М. Очерки реконструктивной хирургии наружных половых органов у детей. Часть II: Изолированные искривление и торсия полового члена, эписпадия, нарушения полового развития. — Сыктывкар, 2012. — 96 с. [Shiryaev ND, Kagantsov IM. Sketches of reconstructive surgery of external genitalia in children. Part II: isolated curvature and torsion of the penis, epispadia, disorders of sex development. Syktvykar; 2012. 96 p. (In Russ.)].
41. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4133–4160. doi: 10.1210/jc.2009-2631.
42. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):4043–4088. doi: 10.1210/jc.2018-01865.
43. Mouriquand P, Caldamone A, Malone P, et al. The ESPU/SPU standpoint on the surgical management of disorders of sex development (DSD). *J Pediatr Urol.* 2014;10(1):8–10. doi: 10.1016/j.jpurol.2013.10.023.
44. Nokoff NJ, Palmer B, Mullins AJ, et al. Prospective assessment of cosmesis before and after genital surgery. *J Pediatr Urol.* 2017;13(1):28.e1–28.e6. doi: 10.1016/j.jpurol.2016.08.017.
45. Bernabé KJ, Nokoff NJ, Galan D, et al. Preliminary report: surgical outcomes following genitoplasty in children with moderate to severe genital atypia. *J Pediatr Urol.* 2018;14(2):157.e1–157.e8. doi: 10.1016/j.jpurol.2017.11.019.
46. Jesus LE. Feminizing genitoplasties: where are we now? *J Pediatr Urol.* 2018;14(5):407–415. doi: 10.1016/j.jpurol.2018.03.020.
47. Ludwikowski B, González R. The surgical correction of urogenital sinus in patients with DSD: 15 years after description of total urogenital mobilization (TUM) in children. *Front Pediatr.* 2013;1:41. doi: 10.3389/fped.2013.00041.
48. Bailez MM, Cuenca ES, Dibenedetto V. Urinary continence following repair of intermediate and high urogenital sinus (UGS) in CAH. Experience with 55 cases. *Front Pediatr.* 2015;2:67. doi: 10.3389/fped.2014.00067.
49. Stites J, Bernabe KJ, Galan D, et al. Urinary continence outcomes following vaginoplasty in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Urol.* 2017;13(1):38e1–38.e7. doi: 10.1016/j.jpurol.2016.10.012.
50. Jesus VM, Buriti F, Lessa R, et al. Total urogenital sinus mobilization for ambiguous genitalia. *J Pediatr Surg.* 2018;53(4):808–812. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.08.014.
51. Hemesath TP, Pedrosa de Paula LC, Carvalho CG, et al. Controversies on timing of sex assignment and surgery in individuals with disorders of sex development: A perspective. *Front Pediatr.* 2019;6:419. doi: 10.3389/fped.2018.00419.
52. Binet A, Lardy H, Geslin D, et al. Should we question early feminizing genitoplasty for patients with congenital adrenal hyperplasia and XX karyotype? *J Pediatr Surg.* 2016;51(3):465–468. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.004.
53. Szymanski KM, Whittam B, Kaefler M, et al. Parental decisional regret and views about optimal timing of female genital restoration surgery in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Urol.* 2018;14(2):156.e1–156.e7. doi: 10.1016/j.jpurol.2017.11.012.
54. Wolffenbittel KP, Hoebeke P. Open letter to the council of Europe. *J Pediatr Urol.* 2018;14(1):4–5. doi: 10.1016/j.jpurol.2018.02.004.
55. <https://www.espu.org/> [Internet]. ESPU-SPU Consensus statement 2020. Management of differences of sex development (DSD). Available from: <https://www.espu.org/members/documents/383-espu-spu-consensus-statement-2020-management-of-differences-of-sex-development-dsd>.
56. Gardner M, Sandberg DE. Navigating surgical decision making in disorders of sex development (DSD). *Front Pediatr.* 2018;6:339. doi: 10.3389/fped.2018.00339.
57. Viau-Colindres J, Axelrad M, Karaviti L. Bringing back the term 'intersex'. *Pediatrics.* 2017;140(5):e20170505. doi: 10.1542/peds.2017-0505.
58. United Nations General Assembly. Méndez JE. Report of the Special rapporteur on torture and other cruel, inhuman or degrading treatment or punishment [cites 2013 February 1]. Available from: http://www.ohchr.org/Documents/HRBodies/HRCouncil/RegularSession/Session22/A.HRC.22.53_English.pdf.
59. I Want to Be Like Nature Made Me. Medically Unnecessary Surgeries on Intersex Children in the US [Internet]. Human Rights Watch; 2017. Available from: https://www.hrw.org/sites/default/files/report_pdf/lgbtintersex0717_web_0.pdf.

60. Amnesty International [Internet]. Europe: first, do no harm: ensuring the rights of children with variations of sex characteristics in Denmark and Germany [cites 2017 May 9]. Available from: <https://www.amnesty.org/en/documents/eur01/6086/2017/en/>.
61. Lee PA, Houk CP. The role of support groups, advocacy groups, and other interested parties in improving the care of patients with congenital adrenal hyperplasia: pleas and warnings. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;2010:563640. doi: 10.1155/2010/563640.
62. Lossie AC, Green J. Building trust: the history and ongoing relationships amongst DSD clinicians, researchers, and patient advocacy groups. *Hormone Metab Res*. 2015;47(5):344–350. doi: 10.1055/s-0035-1548793.
63. Wolffenbuttel KP. A holistic approach in children with DSD. *J Pediatr Urol*. 2019;15(2):124–125. doi: 10.1016/j.jpuro.2019.02.022.
64. Diamond DA. Commentary to variations of sex development: first German interdisciplinary consensus paper. *J Pediatr Urol*. 2019;15(2):126–127. doi: 10.1016/j.jpuro.2019.03.012.
65. Zeeman L, Sherriff N, Browne K, et al. A review of lesbian, gay, bisexual, trans and intersex (LGBTI) health and healthcare inequalities. *Eur J Public Health*. 2019;29(5):974–980. doi: 10.1093/eurpub/cky226.
66. Meyer-Bahlburg HF. Misrepresentation of evidence favoring early normalizing surgery for atypical sex anatomies: Response to Baratz and Feder (2015). *Arch Sex Behav*. 2015;44(7):1765–1768. doi: 10.1007/s10508-015-0602-5.
67. Rolston AM, Gardner M, van Leeuwen K, et al. Disorders of sex development (DSD): Clinical service delivery in the United States. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017;175(2):268–278. doi: 10.1002/ajmg.c.31558.
68. Nihoul-Fekete C. Surgical management of the intersex patient: An overview in 2003. *J Pediatr Surg*. 2004;39(2):144–145. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2003.12.039.
69. Creighton S. Surgery for intersex. *J R Soc Med*. 2001;94(5):218–220. doi: 10.1177/014107680109400505.
70. Liao LM, Hegarty P, Creighton S, et al. Clitoral surgery on minors: an interview study with clinical experts of differences of sex development. *BMJ Open*. 2019;9:e025821. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025821.
71. Telles-Silveira M, Knobloch F, Kater CE. Management framework paradigms for disorders of sex development. *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59(5):383–390. doi: 10.1590/2359-3997000000084.
72. Diamond DA, Swartz J, Tishelman A, et al. Management of pediatric patients with DSD and ambiguous genitalia: Balancing the child's moral claims to self-determination with parental values and preferences. *J Pediatr Urol*. 2018;14(5):416.e1–416.e5. doi: 10.1016/j.jpuro.2018.04.029.

Рукопись получена: 01.07.2020. Одобрена к публикации: 09.07.2020. Опубликовано online: 10.08.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Каганцов Илья Маркович**, д.м.н. [**Ilya M. Kagantsov**, MD, PhD]; адрес: Россия, 167004, Сыктывкар, ул. Пушкина, д. 116/6 [address: 116/6 Pushkina street, 167004 Syktyvkar, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3957-1615>; eLibrary SPIN: 7936-8722; e-mail: ilkagan@rambler.ru

Ширяев Николай Данилович, д.м.н., профессор [**Nikolay D. Shiryayev**, MD, PhD, Professor]; e-mail: nikshir@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7201-0978>; eLibrary SPIN: 6928-7425;

Сизонов Владимир Валентинович, д.м.н. [**Vladimir V. Sizonov**, MD, PhD]; e-mail: vsizonov@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9145-8671>; eLibrary SPIN: 2155-5534.

ЦИТИРОВАТЬ:

Ширяев Н.Д., Каганцов И.М., Сизонов В.В. Нарушения половой дифференцировки: состояние проблемы через 15 лет после Чикагского консенсуса. // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №3. — С. 70–80. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12514>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shiryayev ND, Kagantsov IM, Sizonov VV. Disorders of sex differentiation: state of the problem 15 years after the Chicago consensus. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(3):70–80. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12514>

МЕТОД НЕПРЕРЫВНОЙ ПОДКОЖНОЙ ИНФУЗИИ АНАЛОГОВ СОМАТОСТАТИНА В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМОМ

© М.А. Меликян, Д.Н. Губаева*, М.А. Карева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) является тяжелым заболеванием с высоким риском развития неврологических осложнений вследствие персистирующей гипогликемии. Применение аналога соматостатина (октреотида) у пациентов с резистентностью к препарату первой линии позволяет избежать хирургического вмешательства. Однако, учитывая незначительную продолжительность действия октреотида, в настоящее время он используется в виде частых дробных инъекций. В данной статье мы приводим собственный опыт применения октреотида в режиме непрерывной подкожной инфузии у пациентов детского возраста с целью улучшения качества жизни.

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность и безопасность режима непрерывной подкожной инфузии октреотида с использованием портативных дозаторов (помп) у детей с диазоксидрезистентным течением ВГИ.

МЕТОДЫ. Проведено наблюдательное одноцентровое динамическое исследование на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ. В исследование были включены пациенты детского возраста с ВГИ и доказанным диазоксидрезистентным течением, исходно получавшие терапию октреотидом в виде дробных подкожных инъекций. Сравнивались показатели эффективности и безопасности терапии на фоне дробных инъекций и после перевода на непрерывную подкожную инфузию препарата. Длительность использования каждого из методов введения препарата составила не менее 2 недель.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Всего в исследовании приняли участие 16 пациентов. Медиана общей продолжительности применения октреотида у обследованных пациентов составила 3 месяца. По результатам работы применения дозаторов для непрерывного подкожного введения октреотида позволило более чем в 4 раза снизить количество пациентов, у которых отмечались эпизоды гипогликемии (13/16 против 3/16; $p=0,001$). Также на фоне непрерывной терапии зафиксировано значимое снижение количества пациентов с эпизодами гипергликемии (4/16 против 0/16; $p=0,000$) и уменьшение дозы вводимой внутривенно глюкозы (6,8 против 5,2 мг/кг/мин; $p=0,042$), что указывает на преимущества плавного непрерывного введения препарата перед разовыми инъекциями. Нами не было выявлено значимых побочных эффектов от проводимого лечения. Повышение уровней печеночных ферментов, диспепсические явления и образование желчных камней у некоторых пациентов не потребовали отмены терапии. Гормональные нарушения в виде гипотиреоза и недостаточности соматотропного гормона на фоне непрерывной инфузии октреотида отсутствовали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, применение октреотида у пациентов с диазоксид-резистентным течением ВГИ в режиме непрерывной подкожной инфузии с применением помп обладает рядом преимуществ перед стандартным методом дробных подкожных инъекций. Данный метод введения позволяет добиться лучшего гликемического контроля и снизить риски от инфузионной терапии высококонцентрированными растворами глюкозы, что, несомненно, положительно влияет на качество жизни пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденный гиперинсулинизм; гипогликемия; октреотид; аналоги соматостатина.

CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INFUSION OF SOMATOSTATIN ANALOGUES IN THE TREATMENT OF CONGENITAL HYPERINSULINISM

© Maria A. Melikyan, Diliara N. Gubaeva*, Maria A. Kareva

Endocrinology research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Congenital hyperinsulinism (CHI) is a severe disease with a high risk of development of neurological complications due to persistent hypoglycemia. The use of an analog of somatostatin (octreotide) in patients with the resistance to the first-line drug allows to avoid surgical intervention. However, the octreotide is currently used in the form of frequent fractional injections due to the short duration of its effect. We present in this article our own experience of using octreotide in continuous subcutaneous infusion in pediatric patients in order to improve the quality of life.

AIM To evaluate the efficiency and safety of the regime of continuous subcutaneous infusion of octreotide with the use of micro-dispensers (pumps) in children with diazoxide-resistant course of CHI.

MATERIALS AND METHODS: An observational single-centre dynamic research was carried out on the basis of the Federal State Budgetary Institution «Endocrinology Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation. The study

included pediatric patients with CHI and proven diazoxide-resistant course who were initially treated with octreotide in the form of intermittent subcutaneous injections. The researches compared the indicants of efficiency and safety of therapy on treatment of intermittent injections and after transfer to continuous subcutaneous infusion of the drug. The duration of each method of administration was at least 2 weeks.

RESULTS: 16 patients took part in the research. The median for the total duration of octreotide usage in the examined patients was 3 months. According to the results of the work, the use of micro-dispensers for continuous subcutaneous administration of octreotide allowed to reduce the number of patients with episodes of hypoglycemia for more than 4 times (13/16 vs. 3/16); $p=0,001$). Also, there was a significant decrease in the number of patients with hyperglycemic episodes (4/16 vs. 0/16); $p=0,000$ and reduced dose of intravenous glucose (6.8 vs 5.2 mg/kg/min; $p=0,042$) as a result of continuous therapy, which indicates the advantages of smooth continuous administration comparing to single injections. We have not detected any significant side effects of the treatment. Elevated liver enzyme levels, dyspeptic symptoms and gallstone formation in some patients did not require cancellation of therapy. There were no hormonal disorders in the form of hypothyroidism and somatotrophic hormone deficiency against the background of continuous octreotide infusion.

CONCLUSIONS: Thus, the use of octreotide in patients with diazoxide-resistant course of CHI in continuous subcutaneous infusion using pumps has a number of advantages over the standard method of intermittent subcutaneous injection. This method of administration allows to achieve better glycemic control and reduce the risks from infusion therapy with highly concentrated glucose solutions, which undoubtedly improves the quality of life of patients.

KEYWORDS: congenital hyperinsulinism; hypoglycaemia; octreotide; somatostatin analogues.

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) является главной причиной персистирующих гипогликемий у детей первых лет жизни. Клиническая картина ВГИ обусловлена повышенной секрецией инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Вследствие неонатальной манифестации данное заболевание негативно влияет как на выживаемость пациентов при несвоевременной диагностике, так и на риск развития тяжелых неврологических осложнений при неадекватной терапии гипогликемий [1, 2].

Частота встречаемости ВГИ в среднем составляет 1:30 000–1:50 000 живых новорожденных [3]. Этиологически ВГИ представляет собой крайне гетерогенную группу, что обуславливает вариабельность клинической картины у пациентов. Течение и выраженность гипогликемического синдрома у пациентов с ВГИ, равно как и чувствительность к терапии, во многом зависят от генетического дефекта, лежащего в основе заболевания.

В настоящее время в научной литературе описано 14 генов, мутации в которых могут приводить к развитию заболевания. Наиболее часто развитие ВГИ обусловлено дефектами генов *KCNJ11* и *ABCC8* (от 40 до 60%, по данным литературы). Данные гены кодируют белки, участвующие в работе АТФ-зависимых калиевых каналов бета-клеток поджелудочной железы, которые необходимы для регуляции секреции инсулина [4–6]. Согласно накопленному опыту, консервативная терапия эффективна у 30–40% пациентов с ВГИ [4, 7, 8]. Терапией первой линии при ВГИ является диазоксид. Данный препарат селективно активирует АТФ-зависимые K^+ -каналы бета-клеток. В случае невозможности компенсации ВГИ на фоне терапии диазоксидом или при наличии противопоказаний к его применению рекомендовано использование препаратов второй линии – синтетических аналогов соматостатина [9]. Октреотид является аналогом соматостатина и действует на соматостатиновые рецепторы типа 2 и 5, расположенные в ткани поджелудочной железы. Снижение секреции инсулина осуществляется опосредованно, через вышеупомянутые рецепторы

и открытие АТФ-зависимых K^+ -каналов [10, 11]. Активация соматостатиновых рецепторов 5 типа подавляет активность промотора гена инсулина и ингибирует действие аденилатциклазы, приводя к снижению продукции цАМФ, что, в свою очередь, дополнительно подавляет экзоцитоз инсулина из бета-клетки [10, 12].

Среди побочных эффектов октреотида частыми являются тахифилаксия, различные диспепсические явления. В литературе имеются описания развития синдрома цитолиза, желчнокаменной болезни и снижения скорости роста у детей на фоне длительного применения октреотида. Также у детей описаны случаи развития острого некротического энтероколита [10, 13, 14]. Его развитие связывают со способностью октреотида нарушать мезентериальное кровообращение. Добиться полной компенсации при применении аналогов соматостатина у детей с ВГИ редко представляется возможным, однако частичный эффект от терапии, позволяющий снизить объемы и концентрации вводимой глюкозы, отмечается у большинства больных.

Октреотид является короткодействующим аналогом соматостатина, период его полужизни составляет порядка 100 минут. Учитывая незначительную продолжительность действия, в настоящее время он используется в виде дробных инъекций (каждые 4–6 ч). Рекомендуемые дозы октреотида для терапии пациентов с ВГИ составляют от 3 до 30 мкг/кг/сут [9, 15]. В данной статье мы приводим свой опыт применения аналогов соматостатина у пациентов детского возраста с диазоксид-резистентными формами ВГИ. Для улучшения качества жизни пациентов мы предлагаем введение препарата в режиме непрерывной подкожной инфузии октреотида с использованием портативных дозаторов (помп).

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность и безопасность режима непрерывной подкожной инфузии октреотида с использованием портативных дозаторов (помп) у детей с диазоксид-резистентным течением ВГИ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено observationalное одноцентровое динамическое исследование, в ходе которого выполнен сравнительный анализ эффективности и безопасности введения октреотида в режиме множественных подкожных инъекций и методом непрерывной подкожной инфузии с использованием помп.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты с гормонально и молекулярно-генетически верифицированным диагнозом ВГИ, доказанным диазоксидрезистентным течением, находящиеся на терапии октреотидом, в возрасте до 18 лет, чьи законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст старше 18 лет, отказ от участия в исследовании, наличие противопоказаний к применению октреотида (холестаз, колит, ранее выявленные аллергические реакции на октреотид или другие компоненты препарата).

Условия проведения

Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ (г. Москва) в условиях стационарного обследования пациентов в отделении опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии.

Продолжительность исследования

Набор пациентов проводился в период с 2014 по 2018 гг. Минимальная запланированная продолжительность наблюдения составляла 4 недели.

Описание медицинского вмешательства

Диагноз ВГИ устанавливался на основании повышенного уровня инсулина плазмы (более 2,0 мкЕд/мл) на фоне лабораторной гипогликемии (менее 3,0 ммоль/л), а также по результатам молекулярно-генетического исследования (наличие патогенных мутаций в генах *KCNJ11*, *ABCC8* или *GCK*).

Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом массового параллельного секвенирования панели генов, включавшей гены *GCG*, *GLUD1*, *WFS1*, *HNFA1A*, *GCK*, *INS*, *HNFB1*, *ABCC8*, *HNFA4*, *RFX6*, *PTF1A*, *NEUROD1*, *AKT2*, *ZFP57*, *INSR*, *EIF2AK3*, *PPARG*, *PAX4*, *PDX1*, *GLIS3*, *KCNJ11*, *SLC16A1*, *FOXP3*, *BLK*, *CEL*, *KLF11*, *SCHAD*, *GCGR*. Исследование проводилось на базе лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ.

Диазоксидрезистентное течение констатировалось по результатам стандартизированной пробы при сохранении гипогликемии менее 3,0 ммоль/л на фоне применения диазоксидина в дозе не менее 14 мг/кг/сут в течение не менее 6 дней.

С целью поддержания эугликемии некоторым пациентам проводилась непрерывная инфузия раствора глюкозы через центральный венозный катетер. Объем инфузии и концентрация раствора подбирались индивидуально до достижения целевых значений уровня глюкозы крови (3,5–8,0 ммоль/л). Гликемия исследовалась портативными глюкометрами в капиллярной крови перед каждым очередным кормлением (не реже 8 раз в сутки).

Титрация дозы вводимого раствора глюкозы осуществлялась после каждого очередного исследования капиллярной крови при выходе уровня гликемии за границы установленного интервала.

Все пациенты изначально получали терапию октреотидом в режиме дробных подкожных инъекций каждые 6 ч, после чего осуществлялся перевод на непрерывное подкожное введение октреотида с помощью помпы Medtronic 715 или 722. Длительность использования каждого из методов введения препарата составила не менее 2 недель. Установка и замена канюли и инфузионной системы выполнялись по общепринятой методике не реже чем 1 раз в 3 дня.

Основной исход исследования

Оценка эффективности терапии основывалась на анализе доли пациентов с гипогликемическими эпизодами. В качестве главного критерия безопасности непрерывной подкожной инфузии октреотида был выбран биохимический анализ крови с оценкой щелочной фосфатазы (ЩФ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и общего билирубина.

Дополнительные исходы исследования

Также проводился сравнительный анализ следующих показателей: доза октреотида (мкг/кг/сут) и потребность во внутривенном введении глюкозы до достижения целевых значений гликемии (мг/кг/мин), наличие эпизодов гипергликемий (выше 8 ммоль/л) у детей при дробном режиме инъекций и на фоне непрерывной подкожной инфузии октреотида.

Дополнительно в рамках скрининга побочных эффектов оценивались показатели гормонального профиля (тиреотропный гормон (ТТГ), Т4 свободный, инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР1)), а также данные ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости на предмет холелитиаза до начала терапии октреотидом и через 1 месяц на фоне лечения.

Методы регистрации исходов

Контроль гликемии в стационаре проводился портативным глюкометром One touch Verio Pro тест-полосками One touch Verio. Биохимические и гормональные исследования проводились на базе лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» на анализаторе Hitachi 912 стандартными наборами La Roche и методом усиленной электрохемилюминесценции на анализаторе Liason DiaSorin соответственно.

Этическая экспертиза

Применение октреотида в качестве второй линии консервативной терапии для лечения ВГИ, в том числе в режиме непрерывной подкожной инфузии с использованием портативных помп, было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ (протокол №1 от 22.01.2014). Законные представители пациентов добровольно подписали информированное согласие на проведение исследования.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием прикладных программ Statistica

(StatSoft Inc., USA, version 10.0). Качественные данные выборки представлялись с указанием абсолютной и относительной частот признака. Относительная частота признака выражалась в процентах. Ширина распределения относительной частоты признака была представлена в виде 95% доверительного интервала (ДИ) с указанием нижней и верхней границы, рассчитанного с помощью хи-квадрата. В связи с ненормальным распределением значений данные представлены в виде Ме [Q1–Q3]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью непараметрических критериев. Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовался критерий Манна–Уитни. Критический уровень значимости различий принимался при значении p менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 16 детей с диазоксидрезистентным течением ВГИ (табл. 1). По результатам молекулярно-генетического исследования у всех пациентов были выявлены мутации в генах АТФ-зависимых калиевых каналов (*ABCC8*, *KCNJ11*). В 9 случаях были выявлены отцовские гетерозиготные мутации в генах калиевых каналов, свидетельствующие в пользу фокальной формы заболевания (56%; 95% ДИ 31–79%). В остальных случаях были выявлены гомозиготные, компаундные гетерозиготные или доминантные гетерозиготные мутации, указывающие на диффузную форму ВГИ.

Все пациенты исходно получали терапию октреотидом в виде дробных подкожных инъекций не менее 1 месяца. У всех обследуемых инъекции проводились с интервалом 6 ч (4 раза в сутки). Доза октреотида корректировалась по уровню гликемии до достижения целевых значений. При переводе пациентов на режим непрерывного подкожного введения препарата с помощью дозаторов использовалась исходная суточная доза,

скорость введения октреотида через дозаторы была равномерно распределена в течение суток. В дальнейшем доза корректировалась по уровню гликемии: контроль гликемического профиля на протяжении всего исследования проводился портативными глюкометрами каждые 2–3 ч перед кормлениями.

Основные результаты исследования

В ходе исследования отмечалось выраженное снижение количества пациентов с эпизодами гипогликемии при использовании дозатора. На фоне применения множественных дробных инъекций эпизоды гипогликемии отмечались у 81% детей (13/16). Переход на непрерывное введение препарата с помощью дозатора позволил снизить данный показатель до 19% (3/16) ($p < 0,001$).

В качестве основных критериев безопасности терапии октреотидом были выбраны биохимические показатели: ЩФ, АЛТ, АСТ и общий билирубин. Повышение уровня печеночных трансаминаз более 2 норм было отмечено у 4 из 16 детей (25%; 95% ДИ 8–53%) в течение 1-й недели с начала терапии октреотидом. Зависимости между дозой октреотида, продолжительностью его применения и развитием синдрома цитолиза выявлено не было (табл. 2). Лабораторные изменения во всех случаях носили транзиторный характер и не требовали отмены терапии. Во всех случаях уровни печеночных ферментов нормализовались к моменту перевода пациентов на непрерывную подкожную инфузию октреотидом. Повышения уровней ЩФ и билирубина за пределы референсных значений на протяжении всего исследования ни у одного из пациентов не отмечалось.

Дополнительные результаты исследования

Помимо снижения количества пациентов с эпизодами гипогликемии, на непрерывном введении октреотида с помощью помп также отмечались отсутствие

Таблица 1. Характеристики пациентов и деятельности терапии, Ме [Q1–Q3]

| | |
|--|------------------|
| М:Ж | 4:12 |
| Возраст манифестации ВГИ, дни | 1 [1–2] |
| Уровень инсулина на фоне гипогликемии на момент постановки диагноза ВГИ, мкЕд/мл | 16,1 [10,1–28,1] |
| Возраст включения в исследование, мес | 2 [2–6] |
| Общая продолжительность применения октреотида, мес | 3 [1–9] |
| Продолжительность терапии октреотидом в режиме множественных инъекций, мес | 1,0 [0,7–1,9] |
| Продолжительность применения помп для введения октреотида, мес | 2,0 [0,5–6,0] |

Таблица 2. Сравнение дозы и продолжительности терапии у пациентов с наличием и отсутствием синдрома цитолиза

| | Наличие синдрома цитолиза | Отсутствие синдрома цитолиза | p |
|--|---------------------------|------------------------------|------|
| Количество пациентов, n | 4 | 12 | |
| Доза октреотида, мкг/кг/сут, Ме [Q1–Q3] | 12,7 [7,9–23] | 12 [10–26] | 0,89 |
| Продолжительность применения октреотида, мес, Ме [Q1–Q3] | 2,5 [1,5–4,5] | 3 [1–18] | 0,60 |

Таблица 3. Сравнительный анализ доз и эффективности лечения на фоне различных режимов введения октреотида (n=16)

| | Дробные подкожные инъекции | Непрерывная подкожная инфузия с помощью помп | p |
|--|----------------------------|--|-------|
| Количество пациентов с эпизодами гипогликемии, n, % (95% ДИ) | 13/16, 81 (54–95) | 3/16, 19 (5–46) | 0,001 |
| Количество пациентов с эпизодами гипергликемии, n, % (95% ДИ) | 4/16, 25 (7–52) | 0/16, 0 (0–21) | 0,000 |
| Количество пациентов с потребностью в инфузионной терапии, n, % (95% ДИ) | 7/16, 44 (21–69) | 7/16, 44 (21–69) | 1 |
| В/в дотация глюкозы, мг/кг/мин, Me [Q1–Q3] | 6,8 [4,8–8,7] | 5,15 [2,54–8,1] | 0,042 |
| Доза октреотида, мкг/кг/сут, Me [Q1–Q3] | 18,3 [12,8–28,95] | 12 [9,7–27,1] | 0,051 |

гипергликемии, меньшая потребность во внутривенном введении глюкозы и некоторое снижение суточной дозы препарата (табл. 3). Тем не менее у детей, изначально получавших инфузию растворами глюкозы, полностью отменить данную терапию не удалось даже на фоне максимальных доз октреотида (15–30 мкг/кг/сут), так как попытки отмены приводили к гипогликемии.

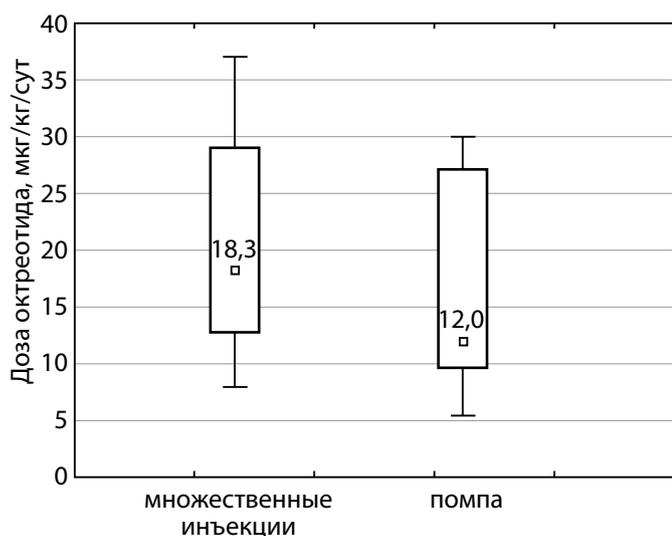
По результатам исследования было отмечено, что при непрерывном подкожном введении октреотида через помповый дозатор отмечалось некоторое снижение эффективной дозы (рис. 1). Более того, наблюдалось значимое снижение потребности во внутривенном введении глюкозы (рис. 2) и уменьшалось количество гипер- и гипогликемических эпизодов.

Помимо биохимических показателей, безопасность терапии октреотидом оценивалась по субъективным жалобам, УЗИ органов брюшной полости и гормональным исследованиям (ТТГ, Т4 свободный, инсулиноподобный фактор роста-1). Явления диспепсии (снижение аппетита, тошнота, рвота) отмечались у 6 из 16 пациентов (38%; 95% ДИ 16–64%) еще на начальном этапе многократных подкожных инъекций октреотидом.

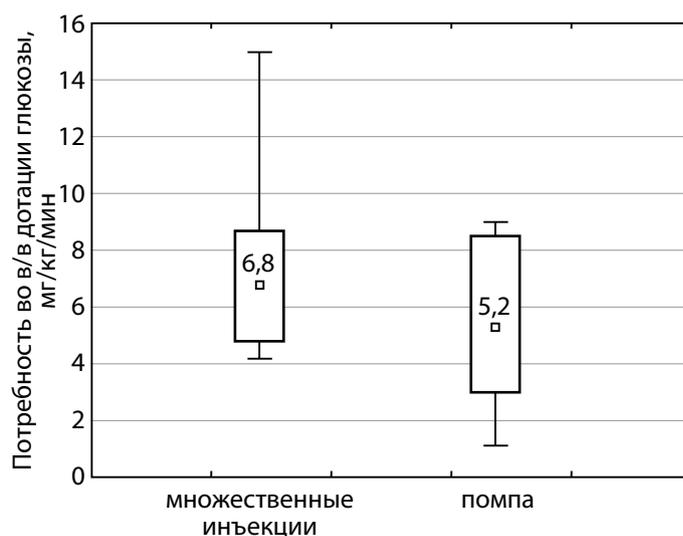
Ультразвуковые признаки камнеобразования в желчном пузыре были выявлены у 3 детей (19%; 95% ДИ 4–46%). Медиана длительности терапии октреотидом при выявлении холелитиаза была равна 2 месяцам [0,5–6]. Показатели тиреоидного профиля и уровня ИФР1 оставались в пределах референсных значений у всех пациентов на всем протяжении исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с диазоксидрезистентными формами ВГИ представляют собой наиболее сложную категорию больных. Необходимость длительной непрерывной инфузии высококонцентрированных растворов глюкозы обуславливает целый ряд осложнений (склонность к инфекциям, анемия, гипопропротеинемия) у данной когорты пациентов [16, 17]. Применение октреотида в качестве инсулиностатической терапии является целесообразным в случае неэффективности диазоксидов, так как позволяет уменьшить объем инфузионной терапии, нормализовать уровень гликемии и тем самым снизить риски неврологических осложнений.



□ Median □ 25–75% | Min-Max



□ Median □ 25–75% | Min-Max

Рисунок 1. Доза октреотида на фоне дробного режима введения и на фоне непрерывной подкожной инфузии с помощью помпы

Рисунок 2. Потребность во внутривенном введении глюкозы (мг/кг/мин) у пациентов на фоне разных режимов введения октреотида

Особенностью фармакокинетики октреотида является его короткий период полужизни, что требует частых подкожных инъекций и ведет к резким изменениям концентрации препарата в крови. В своем исследовании мы продемонстрировали преимущества режима непрерывного подкожного введения октреотида с помощью помпового дозатора. Данный метод позволяет не только минимизировать количество инъекций и улучшить гликемический профиль, но и обладает рядом терапевтических преимуществ. В первую очередь необходимо отметить, что при переходе на непрерывное введение октреотида количество пациентов с гипогликемическими эпизодами снизилось более чем в 4 раза. Снижение рисков гипогликемии является наиболее важной задачей при лечении пациентов с ВГИ, так как это неизменно связано с улучшением неврологического прогноза [18, 19]. Более того, на фоне непрерывной терапии с помощью дозаторов отмечалось значимое снижение количества пациентов с эпизодами гипергликемии, что указывает на преимущества плавного непрерывного введения препарата перед разовыми инъекциями. В научной литературе описано только одно исследование с данными по использованию помп для непрерывной подкожной инфузии октреотида у 15 пациентов [20]. Таким образом, в настоящее время отмечается дефицит информации по эффективности и безопасности данного метода введения препарата.

Несмотря на невозможность полной отмены инфузионной терапии растворами глюкозы у ряда пациентов, нами было отмечено снижение потребности в дополнительном введении глюкозы. Известно, что высокие концентрации глюкозы повышают риски инфицирования в области катетера, а большие объемы инфузии увеличивают нагрузку на сердечно-сосудистую систему. Таким образом, снижение объема вводимой глюкозы является дополнительным бонусом при применении помпы для введения октреотида. Более того, нами было отмечено некоторое снижение дозы октреотида в случае перехода на непрерывную подачу препарата, что также было продемонстрировано в ранее опубликованной работе [20].

По результатам проведенного исследования нами не было выявлено значимых побочных эффектов от проводимого лечения. У 25% пациентов отмечался синдром цитолиза. Тем не менее повышение уровней печеночных ферментов не являлось жизнеугрожающим и не требовало отмены терапии. Данные литературы касательно развития нарушения функции печени разнятся, доля пациентов детского возраста с синдромом цитолиза на фоне терапии октреотидом варьирует от 0 до 47% [10, 15]. Тем не менее у подавляющего большинства пациентов показатели печеночных ферментов вернулись к нормальным значениям без необходимости в отмене терапии как по результатам представленного исследования, так и по данным других исследований [15]. Октреотид-индуцированный гепатит описан в единичных случаях [21, 22]. Явления диспепсии, наиболее вероятно, были связаны с побочными явлениями самого октреотида, а не с методами его введения, так как их манифестация отмечалась примерно на 1–2-е сутки от начала терапии и имела транзиторный характер. В нашем исследовании при-

знаки билиарного сладжа или образования желчных камней были зафиксированы у 19% пациентов, что соответствует ранее опубликованным данным [15]. Сделать однозначные выводы о риске развития холелитиаза у детей на фоне помповой терапии октреотидом представляется сложным ввиду недостаточной длительности наблюдения на фоне каждого из режимов введения аналога соматостатина.

В нашей группе пациентов не отмечалось гормональных нарушений на фоне непрерывного подкожного введения октреотида. Теоретически применение октреотида у пациентов с ВГИ может привести к подавлению ТТГ, СТГ и ИФР1. Однако на практике такие явления у пациентов с ВГИ описываются редко [20, 23].

Ограничениями исследования являлись небольшая выборка и малая продолжительность наблюдения. Стоит также отметить, что непрерывная терапия аналогом соматостатина проводилась нами в стационаре под контролем медицинского персонала. В условиях же повседневного использования вне стационара могут возникнуть некоторые трудности, принимая во внимание возраст пациентов. Высокая подвижность и естественное любопытство детей первого года жизни могут привести к отказу родителей от использования помповых дозаторов. Родители пациентов данного возраста обоснованно опасаются, что ребенок может нечаянно повредить инфузионную систему помпы, что приведет к приостановке подачи лекарства и развитию гипогликемии. В настоящий момент представляется актуальным проведение более масштабных исследований по двум направлениям. Во-первых, требуется продолжить изучение непрерывного подкожного введения октреотида. Во-вторых, необходимо изучить использование аналогов соматостатина пролонгированного действия у пациентов с диазоксидрезистентным течением ВГИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение октреотида у пациентов с диазоксидрезистентным течением ВГИ в режиме непрерывной подкожной инфузии с применением помп обладает рядом преимуществ перед стандартным методом мелких подкожных инъекций. Данный метод введения позволяет добиться лучшего гликемического контроля и снизить риски инфузионной терапии высококонцентрированными растворами глюкозы, что, несомненно, положительно влияет на качество жизни пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Данная научная работа проведена в рамках государственного задания.

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

Участие авторов. Все авторы принимали непосредственное участие в диагностике и лечении пациентов, включенных в исследование, а также в проведении непосредственно самого исследования и подготовке статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Щедеркина И.О., Меликян М.А., Заваденко А.Н., и др. Неврологические пароксизмальные нарушения у детей с гипогликемией на фоне врожденного гиперинсулинизма: полиморфизм клинических проявлений // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2015. — Т.7. — №2. — С. 49–52. [Shchederkina IO, Melikyan MA, Zavadenko AN, et al. Neurological paroxysmal disorders in children with hypoglycemia in congenital hyperinsulinism: polymorphism of clinical implications. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2015;7(2):49–52. (In Russ.)]. doi: 10.17749/2077-8333.2015.7.2.049-058.
- Muukkonen L, Männistö J, Jääskeläinen J, et al. The effect of hypoglycaemia on neurocognitive outcome in children and adolescents with transient or persistent congenital hyperinsulinism. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(4):451–457. doi: 10.1111/dmcn.14039.
- De León DD, Stanley CA. Mechanisms of Disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(1):57–68. doi: 10.1038/ncpendmet0368.
- Snider KE, Becker S, Boyajian L, et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):E355–363. doi: 10.1210/jc.2012-2169.
- Kapoor RR, Flanagan SE, Arya VB, et al. Clinical and molecular characterisation of 300 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(4):557–564. doi: 10.1530/EJE-12-0673.
- Vajravelu ME, de León DD. Genetic characteristics of patients with congenital hyperinsulinism. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(4):568–575. doi: 10.1097/MOP.0000000000000645.
- Salomon-Estebanez M, Flanagan SE, Ellard S, et al. Conservatively treated Congenital Hyperinsulinism (CHI) due to K-ATP channel gene mutations: reducing severity over time. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):163. doi: 10.1186/s13023-016-0547-3.
- Stanley CA, de Leon DD, ed. Monogenic hyperinsulinemic hypoglycemia disorders. *Frontiers in Diabetes*. 2012. doi: 10.1159/isbn.978-3-8055-9944-3.
- Banerjee I, Salomon-Estebanez M, Shah P, et al. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. *Diabet Med*. 2019;36(1):9–21. doi: 10.1111/dme.13823.
- McMahon AW, Wharton GT, Thornton P, de Leon DD. Octreotide use and safety in infants with hyperinsulinism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(1):26–31. doi: 10.1002/pds.4144.
- Katz MD, Erstad BL. Octreotide, a new somatostatin analogue. *Clin Pharm*. 1989;8(4):255–273.
- Doyle ME, Egan JM. Pharmacological agents that directly modulate insulin secretion. *Pharmacol Rev*. 2003;55(1):105–131. doi: 10.1124/pr.55.1.7.
- Laje P, Palladino AA, Bhatti TR, et al. Pancreatic surgery in infants with Beckwith-Wiedemann syndrome and hyperinsulinism. *J Pediatr Surg*. 2013;48(12):2511–2516. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.05.016.
- Van der Steen I, van Albada ME, Mohnike K, et al. A multicenter experience with long-acting somatostatin analogues in patients with congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(2):82–89. doi: 10.1159/000485184.
- Demirbilek H, Hussain K. Congenital hyperinsulinism: diagnosis and treatment update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(Suppl 2):69–87. doi: 10.4274/jcrpe.2017.S007.
- Yau D, Salomon-Estebanez M, Chinoy A, et al. Central venous catheter-associated thrombosis in children with congenital hyperinsulinism. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019;2019(1). doi: 10.1530/EDM-19-0032.
- Edelson JB, Orenstein EW, Zaoutis LB, Copelovitch L. Intravenous fluid management in the pediatric hospital setting: is isotonic fluid the right approach for all patients? *Curr Treat Options Pediatr*. 2015;1(1):90–99. doi: 10.1007/s40746-014-0006-0.
- Avatapalle B, Padidela R, Randell T, Banerjee I. Drug-induced hepatitis following use of octreotide for long-term treatment of congenital hyperinsulinism. *BMJ Case Rep*. 2012;2012:bcr2012006271. doi: 10.1136/bcr-2012-006271.
- Jack M, Greer R, Thomsett M, et al. The outcome in Australian children with hyperinsulinism of infancy: Early extensive surgery in severe cases lowers risk of diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58:355–364. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01725.x.
- Yorifuji T, Kawakita R, Hosokawa Y, et al. Efficacy and safety of long-term, continuous subcutaneous octreotide infusion for patients with different subtypes of KATP-channel hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(6):891–897. doi: 10.1111/cen.12075.
- Koren I, Riskin A, Barthlen W, Gillis D. Hepatitis in an infant treated with octreotide for congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2013;26(1-2):183–185. doi: 10.1515/jpem-2012-0372.
- Ben-Ari J, Greenberg M, Nemet D, et al. Octreotide-induced hepatitis in a child with persistent hyperinsulinemia hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2013;26(1-2):179–182. doi: 10.1515/jpem-2012-0349.
- Glaser B, Hirsch HJ, Landau H. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term octreotide treatment without pancreatectomy. *J Pediatr*. 1993;123(4):644–650. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80970-9.

Рукопись получена: 05.05.2020. Одобрена к публикации: 13.07.2020. Опубликовано online: 27.08.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Губаева Диляра Наилевна [Diliara N. Gubaeva, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3922-2869>; eLibrary SPIN: 3431-3323; e-mail: gubaevadn@gmail.ru

Меликян Мария Арменаковна, к.м.н., в.н.с. [Maria A. Melikyan, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1491-2460>; eLibrary SPIN: 4184-4383; e-mail: melikian.maria@gmail.com.

Карева Мария Андреевна, д.м.н., в.н.с. [Maria A. Kareva, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1320-6561>; eLibrary SPIN: 5089-0310; e-mail: i_marusya@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Меликян М.А., Губаева Д.Н., Карева М.А. Метод непрерывной подкожной инфузии аналогов соматостатина в терапии пациентов с врожденным гиперинсулинизмом // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №3. — С. 81–87. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12421>

TO CITE THIS ARTICLE:

Melikyan MA, Gubaeva DN, Kareva MA. Continuous subcutaneous infusion of somatostatin analogues in the treatment of congenital hyperinsulinism. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(3):81–87. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12421>

