

TOM 66 N°4 2020
2020 VOL. 66 ISS. 4

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, №4

Июль-Август

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 «Печатный 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 14.09.2020 г.
Подписано в печать 14.10.2020 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 standards 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 – Council 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 4 July-August 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. Romyantsev, 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 |
|--|--|
| <p>Е.А. Трошина ИММУНОЭНДОКРИНОЛОГИЯ — ВОПРОСЫ И ВЫЗОВЫ СЕГОДНЯШНЕГО ДНЯ</p> | <p>Troshina E.A. IMMUNOENDOCRINOLOGY – ISSUES AND CHALLENGES OF TODAY</p> |
| КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ CLINICAL ENDOCRINOLOGY | |
| <p>Е.А. Трошина, М.Ю. Юкина, Н.Ф. Нуралиева, Н.Г. Мокрышева РОЛЬ ГЕНОВ СИСТЕМЫ HLA: ОТ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДО COVID-19</p> | <p>Troshina E.A., Yukina M.Y., Nuralieva N.F., Mokrysheva N.G. THE ROLE OF HLA GENES: FROM AUTOIMMUNE DISEASES TO COVID-19</p> |
| <p>Н.В. Молашенко, Е.А. Трошина, Д.М. Бабаева, Л.В. Никанкина, Н.М. Малышева, Ф.А. Бостанова ИНСТРУМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА ВЛИЯНИЕ АНДРОГЕННОГО СТАТУСА И АНТИАНДРОГЕННОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ COVID-19 У МУЖЧИН У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫМ СИНДРОМОМ 2, 3 ТИПОВ</p> | <p>Molashenko N.V., Troshina E.A., Babaeva D.M., Nikankina L.V., Malysheva N.M., Bostanova F.A. INSTRUMENTAL AND LABORATORY PARAMETERS OF MYOCARDIAL FUNCTION IN ADULT PATIENTS WITH AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME TYPE 2, 3</p> |
| ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИЯ ONCOENDOCRINOLOGY | |
| <p>Е.Е. Баранова, Н.А. Бодунова, М.В. Воронцова, Г.С. Захарова, М.В. Макарова, П.О. Румянцев, И.Е. Хатьков НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ: СОВРЕМЕННАЯ ПАРАДИГМА</p> | <p>Baranova E.E., Bodunova N.A., Vorontsova M.V., Zakharova G.S., Makarova M.V., Rumyantsev P.O., Hat'kov I.E. HEREDITARY CANCER SYNDROMES: A MODERN PARADIGM</p> |
| НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА CARBOHIDRATES METABOLISM DISTURBANCIES | |
| <p>Е.Н. Дудинская, О.Н. Ткачева, Н.В. Браилова, И.Д. Стражеско, М.В. Шестакова БИОЛОГИЯ ТЕЛОМЕР И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ: РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА</p> | <p>Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N., Brailova N.V., Strazhesko I.D., Shestakova M.V. TELOMERE BIOLOGY AND METABOLIC DISORDERS: THE ROLE OF INSULIN RESISTANCE AND TYPE 2 DIABETES</p> |
| ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY | |
| <p>Н.Ю. Калинин, Ю.В. Касьянова, А.Н. Тюльпак ДИЗИГОТНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ КАК ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ ВЫНАШИВАНИЯ ПЛОДА С БИАЛЛЕЛЬНОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ CYP11A1: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ</p> | <p>Kalinchenko N.Y., Kasyanova Y.V., Tiulpakov A.N. DIZYGOTIC PREGNANCY AS A POSSIBLE MECHANISM OF FETAL GESTATION WITH A BIALLEL MUTATION IN THE CYP11A1 GENE: CLINICAL CASE DESCRIPTION</p> |
| <p>Д.Н. Лаптев, А.О. Емельянов, Ю.Г. Самойлова, Е.Б. Храмова, Е.Е. Петрайкина, И.Г. Рыбкина, А.Ю. Филимонова, В.А. Петеркова ДИСТАНЦИОННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА</p> | <p>Laptev D.N., Emelyanov A.O., Samoylova Y.G., Khramova E.B., Petriaikina E.E., Rybkina I.G., Filimonova A.Y., Peterkova V.A. REMOTE MONITORING AND TREATMENT OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES</p> |
| <p>А.В. Болмасова, М.А. Меликян, Н.А. Крылова, О.В. Ионов, И.И. Рюмина, Е.Л. Бокерия, Н.А. Пекарева, А.В. Дегтярева ТРАНЗИТОРНЫЕ ВАРИАНТЫ ВРОЖДЕННОГО ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ</p> | <p>Bolmasova A.V., Melikian M.A., Krylova N.A., Ionov O.V., Ruymina I.I., Bockeria E.L., Pekareva N.A., Degtyareva A.V. TRANSIENT HYPERINSULINISM IN NEONATES</p> |
| <p>П.О. Румянцев, В.А. Саенко, Д.С. Дзейтова, А.А. Трухин, М.С. Шеремета, К.Ю. Слащук, М.В. Дегтярев, С.С. Серженко, В.С. Ясученя, С.М. Захарова, Я.И. Сирота ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ</p> | <p>Rumyantsev P.O., Saenko V.A., Dzeytova D.S., Trukhin A.A., Sheremeta M.S., Degtyarev M.V., Slashchuk K.Y., Serzhenko S.S., Yasuchenia V.S., Zakharova S.M., Sirota Y.I. PREDICTORS OF THE EFFICACY OF RADIOIODINE THERAPY OF GRAVES' DISEASE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS</p> |
| РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY | |
| <p>Р.В. Роживанов, Е.Н. Андреева, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева ВЛИЯНИЕ АНДРОГЕННОГО СТАТУСА И АНТИАНДРОГЕННОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ COVID-19 У МУЖЧИН</p> | <p>Rozhivanov R.V., Andreeva E.N., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G. ANDROGENS AND ANTIANDROGENS INFLUENCE ON COVID-19 DISEASE IN MEN</p> |
| ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ LETTER TO THE EDITOR | |
| <p>Берштейн Л.М. ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ ЖУРНАЛА «ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ» В СВЯЗИ С ВЫХОДОМ РЕДАКЦИОННОЙ СТАТЬИ ПРОФ. П.О. РУМЯНЦЕВА «ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИЯ – ИННОВАЦИОННАЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПЛАТФОРМА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ»</p> | <p>Lev Berstein LETTER TO THE EDITORIAL OFFICE OF THE JOURNAL «PROBLEMS OF ENDOCRINOLOGY» IN CONNECTION WITH THE PUBLICATION OF AN EDITORIAL BY PROF. P.O. RUMYANTSEV «ONCOENDOCRINOLOGY – AN INNOVATIVE INTERDISCIPLINARY PLATFORM FOR PERSONALIZED MEDICINE»</p> |

ИММУНОЭНДОКРИНОЛОГИЯ — ВОПРОСЫ И ВЫЗОВЫ СЕГОДНЯШНЕГО ДНЯ

© Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила текущее столетие веком аутоиммунных заболеваний. В их число входит и целый спектр эндокринных расстройств, причем сахарный диабет 1 типа, тиреопатии, аутоиммунные полигланулярные синдромы (АПС), надпочечниковая недостаточность и прочие относятся к числу наиболее тяжелых хронических неинфекционных болезней человека. Как этиология, так и патогенез аутоиммунных эндокринопатий активно изучаются, уже сформированы концепции манифестации и прогрессирования этих болезней, получены данные о генетической предрасположенности к тому или иному аутоиммунному поражению органов эндокринной системы, активно развивается и внедряется пренатальная диагностика АПС, предпринимаются попытки редактирования генома в целях предотвращения их развития. Несмотря на это остается достаточно «белых пятен» в понимании процессов индукции и реализации механизмов аутоиммунитета у конкретного человека. Тесная связь иммунной и эндокринной систем очевидна. Ключевым является вопрос, что же все-таки первично, генетическая предрасположенность к «поломке» иммунной системы, приводящая к развитию аутоиммунного эндокринного заболевания, или некое внешнее воздействие, которое может быть причиной непосредственного поражения эндокринного органа (вплоть до его деструкции), ведущее в итоге к срыву иммунной толерантности и запуску каскада аутоиммунных процессов, усугубляющих эндокринное расстройство? Современные достижения не только эндокринологии, но и иммунологии, молекулярной генетики, клеточной биологии и т.д. абсолютно необходимы для уточнения взаимосвязи иммуновоспалительных, гормональных и метаболических нарушений в патогенезе эндокринных заболеваний на клеточном и молекулярном уровне и разработки новых методов профилактики, ранней диагностики, прогнозирования течения и эффективности терапии аутоиммунных эндокринопатий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндокринология; иммунология; аутоантитела, интерлейкины; COVID-19; эндокринопатии.

IMMUNOENDOCRINOLOGY – ISSUES AND CHALLENGES OF TODAY

© Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The World Health Organization has declared this century to be the century of autoimmune diseases. These include a whole spectrum of endocrine disorders, with type 1 diabetes mellitus, thyropathies, autoimmune polyglandular syndromes (APS), adrenal insufficiency and others, are among the most severe chronic non-infectious diseases in humans. Both the etiology and pathogenesis of autoimmune endocrinopathies are being actively studied, the concepts of the manifestation and progression of these diseases have already been formed, data on the genetic predisposition to one or another autoimmune damage to the endocrine system organs have been obtained, prenatal diagnosis of APD is being actively developed and introduced, attempts are being made to edit the genome in order to prevent their development. Despite this, there are still enough «white spots» in understanding the processes of induction and implementation of the mechanisms of autoimmunity in a particular person. The close connection of the immune and endocrine systems is obvious. The key question is: what is still primary, a genetic predisposition to «breakdown» of the immune system, leading to the development of an autoimmune endocrine disease, or some external influence that can cause direct damage to the endocrine organ (up to its destruction), leading in the end to the breakdown of immune tolerance and the launch of a cascade of autoimmune processes that aggravate an endocrine disorder? Modern advances not only in endocrinology, but also in immunology, molecular genetics, cell biology, etc. are absolutely necessary to clarify the relationship of immuno-inflammatory, hormonal and metabolic disorders in the pathogenesis of endocrine diseases at the cellular and molecular level and to develop new methods of prevention, early diagnosis, predicting the course and effectiveness of therapy for autoimmune endocrinopathies.

KEYWORDS: Endocrinology; immunology; autoantibodies; interleukins; COVID-19; endocrinopathies.

ВОЗ объявила текущее столетие веком аутоиммунных заболеваний. В их число входит и целый спектр эндокринных расстройств, причем сахарный диабет 1 типа, тиреопатии, аутоиммунные полигланулярные синдромы (АПС), надпочечниковая недостаточность и прочие относятся к числу наиболее тяжелых хронических неинфекционных болезней человека.

Как этиология, так и патогенез аутоиммунных эндокринопатий активно изучаются, уже сформированы концепции манифестации и прогрессирования этих болезней, получены данные о генетической предрасположенности к тому или иному аутоиммунному поражению органов эндокринной системы, активно развивается и внедряется пренатальная диагностика АПС, предпринимаются

попытки редактирования генома в целях предотвращения их развития. Несмотря на это остается достаточно «белых пятен» в понимании процессов индукции и реализации механизмов аутоиммунитета у конкретного человека.

Иммунитет представляет собой многокомпонентную систему со сложной системой регуляции. Патологические изменения на любом этапе формирования иммунного ответа могут спровоцировать развитие аутоиммунного процесса. Предполагается, что, несмотря на разные клинические проявления, аутоиммунные заболевания (в том числе эндокринные) имеют общие звенья патогенеза.

Тесная связь иммунной и эндокринной систем очевидна. Известно, что тимус обеспечивает формирование нейроэндокринных структур на самых ранних этапах эмбриогенеза, а пептидные нейроэндокринные гормоны, в свою очередь, оказывают модулирующее воздействие на иммунную систему, синтез и реализацию функций биологических продуктов тимуса. Многие медиаторы, синтезируемые иммунокомпетентными клетками, — лимфокины, интерфероны, интерлейкины — обладают свойствами гормонов, а гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система контролирует продукцию антител и выход зрелых В-лимфоцитов из костного мозга. Кроме того, обнаружено влияние отдельных нейропептидов на развитие иммунного ответа, рецепторы к ним выявлены на мембране клеток иммунной системы. Нет сомнений и в том, что всякие нарушения иммунной системы неизбежно влекут за собой изменения функций эндокринной системы, и наоборот. Важно и то, что большинство аутоиммунных болезней, как и болезней эндокринной системы, — полигенны.

Исходя из вышеизложенного, ключевым вопросом является — что же все-таки первично, генетическая предрасположенность к «поломке» иммунной системы, приводящая к развитию аутоиммунного эндокринного заболевания, или некое внешнее воздействие, которое может быть причиной непосредственного поражения эндокринного органа (вплоть до его деструкции), ведущее в итоге к срыву иммунной толерантности и запуску каскада аутоиммунных процессов, усугубляющих эндокринное расстройство? Последнее, кстати, могло бы объяснить факт вовлечения в патологический процесс так называемых барьерных антигенов, многие из которых как раз и представлены эндокринными структурами. Генетическая же предрасположенность, вероятно, делает отдельных индивидуумов более чувствительными к ряду внешних влияний и обеспечивает предрасположенность к аутоиммунным эндокринопатиям. Сегодня уже известно, что наибольший вклад в этот процесс отмечается для генов системы HLA (Human Leukocyte Antigen), играющих важнейшую роль в функционировании иммунной системы.

Выделяют три класса генов: I, II и III. Функция молекул HLA II класса заключается в презентации антигенов экзогенных пептидов. В классическом представлении патологическая активация иммунной системы у пациентов с генетической предрасположенностью может приводить к развитию аутоиммунных заболеваний. В последнее время рассматривается влияние этой системы и на развитие неаутоиммунных заболеваний, в том числе на их тяжесть и прогноз, поскольку молекулы HLA обеспечивают презентацию и различных возбудителей инфекционных заболеваний тоже. Поскольку HLA-гены кодируют особенности иммунного статуса и могут определять предрас-

положенность к возникновению аутоиммунных заболеваний, в т.ч. эндокринных, можно высказать предположение о взаимосвязи инфекционных, аутоиммунных и эндокринных расстройств. Каковы же механизмы? Известно, что молекулы HLA класса I, встроенные в мембрану всех ядерных клеток человека, соединяются с собственными цитозольными белками и служат сигналом, благодаря которому иммунная система отличает «свои» клетки от «чужих». Кроме того, молекулы HLA-I способны «выставлять» на мембране клеток процессированные чужеродные внутриклеточные антигены, например, вирусные антигены. В этом случае, равно как и при представлении измененных собственных белков, они распознаются Т-киллерами и клетка уничтожается. Во-вторых, молекулы HLA класса II презентуют чужеродные внеклеточные антигены, проникающие в организм, поглощенные антигенпредставляющей клеткой, клеткам иммунной системы для его распознавания и запуска процесса иммунного ответа. Таким образом, гены системы HLA – «ключевые игроки» в формировании аутоиммунных реакций.

Другие гены влияют на аутореактивные лимфоциты и развитие ауто толерантности. Например, показано, что наивные CD4⁺ Т-клетки могут активироваться дендритными клетками и далее дифференцироваться в различные подмножества, которые характеризуются различными цитокинами и специфическими факторами транскрипции. Баланс этих иммунных клеток необходим для поддержания иммунного гомеостаза. В норме подмножества Т-клеток имеют обычные функции, и в организме человека существует иммунный гомеостаз, который может поддерживать иммунную толерантность и избегать необоснованных иммунных воздействий на ткани многих органов эндокринной системы. Как некоторые генетические факторы, так и факторы окружающей среды могут приводить к дисфункциям этих подмножеств Т-, В- и антигенпредставляющих клеток, которые могут разрушить иммунный гомеостаз и вызвать аутоиммунные эндокринные заболевания.

Существует достаточно много теорий, которые могли бы лечь в основу понимания механизмов формирования иммунного ответа. Например, теория фетального микрохимеризма рядом исследователей обсуждается в качестве основы для аутоиммунных поражений щитовидной железы, а также папиллярного тиреоидного рака. Показано, что микрохимерные клетки способны длительно сохраняться в организме и могут быть обнаружены в крови и тканях спустя десятилетия после завершения беременности. Внедряясь в тимус и костный мозг, фетальные клетки обретают способность пролиферировать, и с течением времени повторно появляться в крови и инфильтрируют другие ткани. Выявлена способность фетальных клеток приобретать характеристики определенных клеточных линий организма-хозяина с экспрессией специфических тканевых маркеров. Так, поражение щитовидной железы (ЩЖ) при микрохимеризме объясняется вовлечением фетальных клеток, представленных цитотоксичными CD8⁺, CD4 Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами в индукцию аутоиммунного процесса в тиреоидной ткани.

Большой пул исследований патогенеза аутоиммунных тиреопатий касается и возможной роли микроРНК (miRNAs) и длинных некодирующих РНК (lncRNAs), которые могут «нацеливаться» на некоторые гены, участвующие в иммунном ответе или функции иммунных

клеток. Измененная экспрессия miRNAs или lncRNAs может изменить нормальную функцию иммунных клеток, нарушить иммунный гомеостаз и привести к иммунным атакам на ЩЖ. Например, miR-146a-5p может подавлять ассоциированную с IL-1R киназу 1 (IRAK1) и ассоциированный с TNF-рецептор фактор 6 (TRAF6), а его снижение, в свою очередь, приводит к активации дендритных клеток, презентующих антиген. Другие miRNAs, такие как miR-125-3p, miR-346 и miR-155-5p, также могут регулировать иммунные функции Th-клеток или дендритных клеток путем воздействия на ряд факторов транскрипции и играя роль в развитии тиреоидита Хашимото. Доказано, что miR-21-5p может стимулировать экспрессию коллагена I и суммарную продукцию коллагена, индуцированную TGF- β 1 в орбитальных фибробластах, и увеличение экспрессии miR-21-5p, таким образом, может способствовать офтальмопатии Грейвса.

Так или иначе, аутоиммунный генез заболеваний органов эндокринной системы подтверждается основными принципами иммунологии, а именно – у пациента всегда будут выявляться:

1. аутоантитела или аутореактивные Т-клетки со специфичностью, направленной по отношению к пораженному органу;
2. аутоантитела и/или Т-клетки в участке тканевого повреждения;
3. тот уровень аутоантител или отвечающих на антиген Т-клеток, который отражает активность болезни.

Кроме того, подавление аутоиммунного ответа будет приводить к улучшению состояния больного.

На примере ЩЖ можно проиллюстрировать и возможное влияние факторов внешней среды на развитие аутоиммунной патологии. Так, избыток йода (длительное сверхфизиологическое поступление йода) может приводить к повышенной экспрессии внутриклеточных молекул адгезии на фолликулярных клетках ЩЖ, индуцировать дифференцировку Т-хелперов в сторону Т-хелперов-1 (Th1), снижать уровень CD4⁺/CD25⁺, транскрипционного белка-фактора р3 (FOXP3) и Т-регуляторных клеток (Treg), усиливать секрецию цитокинов, индуцировать апоптоз через аномальную экспрессию апоптоз-индуцирующих лигандов и опосредовать разрушение ЩЖ с запуском каскада аутоиммунных реакций. В свою очередь, дефицит селена повышает активацию Т-клеток, причем нарушение соотношения Т-хелперов-1 (Th1)/Т-хелперов-2 (Th2) может привести к реакции Th1-типа с увеличением выработки таких цитокинов, как интерлейкин-2 (ИЛ-2), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерферон гамма (ИФ- γ), тем самым уменьшая число (Treg) и FOXP3 и параллельно ингибируя активацию дендритных клеток и макрофагов через Toll-подобные рецепторы клеток.

Таким образом, не исключено, что аутоиммунные реакции могут быть запущены различными факторами окружающей среды (в т.ч. средовыми и инфекционными агентами) у генетически предрасположенных людей. Существует теория, не лишенная доказательств, что аутоиммунитет — это физиологическая реакция нормальной иммунной системы на аутоантиген, выработанный в результате воспалительного ответа на вирусную инфекцию или на какой-то другой антиген, экспрессируемый в ткани-мишени, либо на повреждение ткани какой-то другой природы.

Например, вирусный антиген, обладающий молекулярной мимикрией (сходство с аутоантигеном), может запускать выработку аутоантител, которые вступают в перекрестную реакцию с аутоантигеном, после чего иммунный ответ вступает в реакцию с соответствующими структурами аутологичных клеток. Однако для реализации данного механизма в развитие аутоиммунного заболевания необходима, с одной стороны, генетическая предрасположенность, с другой — для течения собственно заболевания — предрасположенность к выраженности степени иммунного ответа, в т.ч. к уровню продукции цитокинов. В этом контексте ряд исследователей рассматривают и патогенез особой группы аутоиммунных эндокринопатий — АПС, которые характеризуются клиническим разнообразием с возможностью развития аутоиммунных заболеваний различной тяжести как эндокринной, так и неэндокринных систем.

Очевидно, что в основе иммунологического расстройства лежат презентация антигена антигенпрезентирующими клетками (АПК) (моноцитами, макрофагами, дендритными клетками и, возможно, тироцитами) и ответ на нее со стороны Т- и В-лимфоцитов. Эти клеточные взаимодействия определяются рядом участвующих в них молекул, которые поддерживают этот ответ. Действительно, завершающим патофизиологическую картину важнейшим компонентом является координированная выработка элементами иммунной системы различных цитокинов в непосредственной близости к клеткам-мишеням. Причем, хелперные Т-лимфоциты подразделяются на подгруппы Th1 и Th2 в зависимости от способа выработки ими цитокинов: клетки Th1 выбрасывают ИФ- γ , ФНО- α и ИЛ-2 и создают воспалительный эффект, тогда как клетки Th2 «помогают» В-лимфоцитам, в первую очередь вырабатывая ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-6.

ИЛ-1 считается костимулирующей молекулой, которая вырабатывается АПК после взаимодействия с Т-лимфоцитами и необходима для активации «дремлющих» Т-клеток (клетки памяти). ИФ- γ вырабатывается клетками CD4⁺ в качестве реакции на антиген и является основным стимулом для экспрессии HLA-DR.

Исследования роли ИЛ в патогенезе аутоиммунных эндокринопатий активно ведутся и в контексте изучения микробиоты кишечника. Так, выявлена взаимосвязь между уровнями ИЛ-6, ИЛ-8 и количеством грамотрицательных бактерий, между уровнем CD14 и количеством грамположительных бактерий. Дискутируется вопрос относительно ассоциаций состава микробиоты с количеством Т-регуляторных клеток (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10/ИЛ-12), осуществляющих супрессорные функции и между микробиотой кишечника, и Treg (CD4, CD25) и FoxP3. Изучаются возможные уровни сывороточного амилоидного белка и его корреляции с ИЛ-1 и экспрессией ФНО- α .

Внимание к цитокиновому звену иммунитета связано и с реалиями сегодняшнего дня, новым вызовом которого стала коронавирусная инфекция — COVID-19. Клинические особенности ее течения, вероятные осложнения, внедряемые и апробируемые схемы лечения, плейотропные и нежелательные эффекты различных лекарственных препаратов, длительность реабилитации пациентов — все это исключительно важно для пациентов с эндокринной патологией, в т.ч. аутоиммунного генеза. Кроме того, существует и очевидная возможность

индуцирующей роли коронавируса в развитии аутоиммунных заболеваний органов эндокринной системы. Может ли коронавирус стать триггером для развития аутоиммунных эндокринопатий? Вполне.

Скорее всего, определенные варианты генов HLA II класса могут обуславливать формирование «цитокинового шторма» у пациентов с COVID-19. Не исключается, что гиперактивация иммунитета, приводящая к развитию «цитокинового шторма», определяется аллелями генов системы HLA. Не исключено, что индивидуальные генетические вариации, влияющие на иммунную толерантность, могут помочь объяснить различный ответ на вирусную инфекцию в популяции. Так или иначе, ситуация «цитокинового шторма», которая наблюдается при тяжелых формах течения коронавирусной инфекции, может стать в дальнейшем биологической моделью для изучения возможного влияния цитокинов на индукцию аутоиммунных заболеваний, в том числе эндокринопатий (например, АПС), которые характеризуются клиническим разнообразием с возможностью развития аутоиммунных заболеваний не только эндокринной системы, но и ряда других органов и систем.

Данные о поражении непосредственно коронавирусом органов эндокринной системы пока очень немногочисленны, тем не менее, возможная индукция аутоиммунных эндокринных заболеваний у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию, особенно протекающую с явлениями избыточной продукции цитокинов, весьма очевидна, так как при COVID-19 в ряде случаев наблюдается выраженная активация процессов иммунного воспаления, приводящая, в свою очередь, к нарушению регуляции образования цитокинов, и далее — нарушению функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Сам по себе «цитокиновый шторм» — системная воспалительная реакция в организме, при которой уровень цитокинов в периферической крови превышает их нормальную концентрацию в десятки, сотни и более раз. Почему эта ситуация развивается у одного пациента и не характерна для другого? Каковы в итоге последствия для органов и систем человека, перенесшего цитокиновый шторм, как он скажется на эндокринной системе? На все эти вопросы человечеству еще предстоит дать ответ.

С точки зрения влияния гормонов на аутоиммунные процессы наиболее полно изучены глюкокортикоиды (ГК), что, кстати, сделало возможным их использование и в алгоритмах терапии коронавирусной инфекции.

Известно, что ИЛ-1 и ИЛ-6 являются стимуляторами эндокринной системы посредством синтеза адренокортикотропного гормона (АКТГ), однако длительная стимуляция ИЛ-6 не гарантирует устойчивого повышения уровня АКТГ, а стимуляция 11β -гидроксистероиддегидрогеназы (11β -ГСД) 1 типа в значительной степени осуществляется ФНО и другими провоспалительными цитокинами. Индукция 11β -ГСД и обусловленное ею увеличение концентрации активных гормонов могут провоцировать отрицательную обратную реакцию и вызывать дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, снижая сопротивляемость организма. Применение же ГК в высоких дозах в ряде случаев позволяет преодолеть этот «барьер» и реализовать необходимые эффекты. Так, кортизол регулирует уровни нескольких циркулирующих в крови провоспалительных цитокинов,

таких как ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ФНО- α и ИФ- γ . Кроме того, он влияет на активность и жизнеспособность клеток иммунной системы. За счет иммуносупрессивного эффекта ГК снижают количество и активность воспалительных клеток, особенно тканевых макрофагов, и ограничивают их способность реагировать на поступающие антигены. Подавление активности иммунных клеток нарушает их дегрануляцию и высвобождение разрушающих ткани ферментов (матриксных металлопротеиназ, протеаз, нуклеаз и др.), хемоаттрактантов, адгезивных молекул.

Фармакологические дозы ГК снижают количество дендритных клеток, что может быть результатом запуска апоптоза и перераспределения в тканях. ГК также могут тормозить активацию Т-лимфоцитов, вмешиваясь в Т-клеточный сигналинг. Внегенное действие ГК приводит к снижению пролиферативного ответа и уменьшению продукции цитокинов, включая снижение секреции ИЛ-2. ГК снижают выработку цитокинов, хемокинов, производных арахидоновой кислоты количество базофилов, а также выработку гистамина. Если при низкой концентрации ГК происходит активация макрофагов (адгезия, хемотаксис, фагоцитоз и выработка цитокинов), то эффект высокой их концентрации носит иммунодепрессивный характер. Подавление иммунного ответа под действием кортизола связано с ослаблением процессинга антигенов, снижением выработки антител, нарушением различных звеньев лимфопозеза. Под действием кортизола снижается гиперчувствительность организма к различным антигенам. ГК эффективны в лечении целого ряда аутоиммунных заболеваний, однако механизмы взаимодействия между сигнальными путями рецепторов ГК и рецепторов В-лимфоцитов пока недостаточно изучены.

Фармакологическое лечение с использованием ГК связано со снижением концентрации иммуноглобулинов в крови, а его эффективность — с тем, что ГК усиливают генные пути, связанные с врожденным иммунитетом, но избирательно подавляют пути, вовлеченные в адаптивный иммунитет. Таким образом, ГК оказывают иммуностимулирующие эффекты в низких концентрациях и подавляющие иммунитет — эффекты в высоких, сдерживают иммунный ответ, в т.ч. путем ограничения распространения сигналов цитокинов, сокращая таким образом продолжительность иммунного ответа.

Протективные эффекты в отношении воспалительных реакций иммунного и неиммунного генеза характерны для многих гормонов, что в очередной раз является подтверждением тесной связи между эндокринной и иммунной системами, а также предметом дальнейших исследований.

В целом же дальнейшее изучение фундаментальных закономерностей развития аутоиммунных эндокринных заболеваний, безусловно, диктуется необходимостью персонализации медицинской помощи пациентам. Современные достижения не только эндокринологии, но и иммунологии, молекулярной генетики, клеточной биологии и т.д. абсолютно необходимы для уточнения взаимосвязи иммуновоспалительных, гормональных и метаболических нарушений в патогенезе эндокринных заболеваний на клеточном и молекулярном уровне и разработки новых методов профилактики, ранней диагностики, прогнозирования течения и эффективности терапии аутоиммунных эндокринопатий.

Подготовлено в рамках НИР «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий как основа профилактики осложнений и персонализации лечения».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Здор В.В., Маркелова Е.В., Гельцер Б.И. Новые участники нарушения толерантности к антигенам щитовидной железы: к концепции иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (обзор литературы) // Медицинская иммунология. — 2016. — Т.18. — №3. — С. 209–220. [Zdor VV, Markelova EV, Geltser BI. New players in altered tolerance to thyroid gland antigens: an immunopathogenesis concept of autoimmune thyroid disease (review). *Medical Immunology (Russia)*. 2016;18(3):209–220. (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2016-3-209-220.
2. Трошина Е.А., Ванушко В.Э. Заболевания щитовидной железы. Аутоиммунные полиглангулярные синдромы. Глава 2. В кн.: Дедов И.И. Персонализированная эндокринология в клинических примерах. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — С. 9–84. [Troshina EA, Vanushko VE. Zabolevaniya shchitovidnoy zhelezy. Autoimmunnyye poliglandulyarnyye sindromy. Chapter 2. In: Dedov I.I. Personalizirovannaya endokrinologiya v klinicheskikh primerakh. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. P. 9–84. (In Russ.)]
3. Трошина Е.А., Никонова Т.В., Свитич О.А., Юкина М.Ю. Аутоиммунный полиглангулярный синдром взрослых / Под ред. И.И. Дедова, Е.А. Трошиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 264 с. [Troshina EA, Nikonova TV, Svitich OA, Yukina M.Yu. Autoimmunnyy poliglandulyarnyy sindrom vzroslykh. Ed. by I.I. Dedov, E.A. Troshina. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 264 p. (In Russ.)]
4. Мокрышева Н.Г., Галстян Г.Р., Киржаков М.А., и др. Пандемия COVID-19 и эндокринопатии // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т.66. — №1. — С. 7–13. [Mokrysheva NG, Galstyan GR, Kirzhakov MA, et al. COVID-19 pandemic and endocrinopathies. *Problemy endokrinologii*. 2020;66(1):7–13. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl12376.
5. Lin M, Tseng HK, Trejaut JA, et al. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *BMC Med Genet*. 2003;4:9. doi: 10.1186/1471-2350-4-9.
6. Jacobson EM, Huber A, Tomer Y. The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology. *J Autoimmun*. 2008;30(1-2):58–62. doi: 10.1016/j.jaut.2007.11.010.
7. Desailoud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology*. 2009;6:5. doi: 10.1186/1743-422X-6-5.
8. Cirello V, Fugazzola L, Cirello V, et al. Novel insights into the link between fetal cell microchimerism and maternal cancers. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(8):1697–1704. doi: 10.1007/s00432-015-2110-3.
9. Boelaert K, Visser WE, Taylor PN, et al. Endocrinology in the Time of COVID-19: Management of hyper- and hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(1):G33–G39. doi: 10.1530/EJE-20-0445.

Рукопись получена: 30.08.2020. Одобрена к публикации: 31.08.2020. Опубликовано online: 28.09.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; e-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990

ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А. Иммуноэндокринология — вопросы и вызовы сегодняшнего дня // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №4. — С. 4–8. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12615>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA. Immunoendocrinology — issues and challenges of today. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):4–8. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12615>

РОЛЬ ГЕНОВ СИСТЕМЫ HLA: ОТ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДО COVID-19

© Е.А. Трошина, М.Ю. Юкина*, Н.Ф. Нуралиева, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Гены системы HLA (Human Leukocyte Antigen) играют важную роль в нормальном функционировании иммунной системы. Различают три класса генов: I, II и III. Функция молекул HLA I класса заключается в презентации на поверхности клетки антигенов пептидов из цитоплазмы Т-лимфоцитам, а II класса — в презентации антигенов пептидов из внеклеточного пространства. В классическом представлении патологическая активация иммунной системы у пациентов с генетической предрасположенностью может приводить к развитию аутоиммунных заболеваний. Однако в последнее время рассматривается влияние этой системы и на развитие неаутоиммунных заболеваний, в том числе на их тяжесть и прогноз. Кроме того, молекулы HLA обеспечивают презентацию различных возбудителей инфекционных заболеваний. В связи с чем локусы главного комплекса гистосовместимости могут рассматриваться как кандидаты для определения генетической предрасположенности как к самим инфекционным заболеваниям, так и определять их течение. В данном обзоре выдвигается гипотеза, что определенные варианты генов HLA могут обуславливать формирование «цитокинового шторма» у пациентов с COVID-19. Выявление группы пациентов с особыми генетическими вариациями, обуславливающими нарушения иммунной толерантности и гиперактивный ответ на фоне вирусной инфекции, поможет оптимизировать алгоритм профилактики заболевания и лечения таких больных и, как следствие, ослабить напряженность эпидемиологической ситуации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; SARS-CoV-2; гены HLA; полиорганная недостаточность.

THE ROLE OF HLA GENES: FROM AUTOIMMUNE DISEASES TO COVID-19

© Ekaterina A. Troshina, Marina Yu. Yukina*, Nurana F. Nuralieva, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Genes of HLA system (Human Leukocyte Antigen) play an essential role in the normal functioning of the immune system. There are three classes of genes: I, II, and III. The function of HLA molecules class I is to present antigens of peptides from the cytoplasm to T-lymphocytes on the cell surface, and class II — to present antigens of peptides from the extracellular space. In the classical view, the pathological activation of the immune system in patients with a genetic predisposition can result in the development of autoimmune diseases. However, the influence of this system on the development of non-autoimmune diseases, their severity and prognosis, has been recently considered. Besides, HLA molecules provide a presentation of various infectious agents. In this connection, the loci of the main histocompatibility complex can be considered candidates for determining the genetic predisposition to infectious diseases themselves and their course. This review hypothesizes that specific variants of HLA genes may cause the formation of a «cytokine storm» in patients with COVID-19. Identification of a group of patients with particular genetic variations that cause violation of immune tolerance and hyperresponse in the setting of viral infection will help to optimize the algorithm for disease prevention and treatment of such patients and, as a result, to reduce the severity of the epidemiological situation.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; HLA genes; multiple organ failure.

ГЛАВНЫЙ КОМПЛЕКС ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ

Как известно, гены главного комплекса гистосовместимости HLA (Human Leukocyte Antigen), или МНС (Major Histocompatibility Complex), локализованы на коротком плече хромосомы 6 и кодируют молекулы HLA (МНС) на поверхности клетки [1]. HLA является самой полиморфной генетической системой человека (сообщается о более чем 9000 аллелей) [2]. Название Human Leukocyte Antigen обусловлено тем, что впервые данные антигены были идентифицированы и охарактеризованы при помощи аллоантител к лейкоцитам [1].

Различают три класса генов: I, II и III (рис. 1). К I классу относятся 3 классических: HLA-A, -B и -C, 3 неклассических: HLA-E, -F и -G и 12 не кодирующих, или псевдогенов:

HLA-S/17, -X, -N/30, -L/92, -J/59, -W/80, -U/21, -K/70, -16, -H/54, -90 и -75 [3]. Классические гены кодируют α-полипептидные цепи молекул МНС I класса: HLA-A, -B и -C соответственно (структура молекул HLA I и II класса представлена на рисунке 2). При этом различные домены цепи (α1, α2 и α3) кодируются различными экзонами гена. Общая цепь молекул МНС I класса — β2-микроглобулин — кодируется геном, который локализован вне комплекса HLA на хромосоме 15 [2]. Неклассические гены отличаются от классических низким полиморфизмом и ограниченной тканевой экспрессией [3].

К генам II класса относятся семейства генов: HLA-DR, -DP, -DQ, кодирующих молекулы HLA-DR, -DP и -DQ соответственно [1, 2]. Семейство DR включает ген DRA (кодирующий α-полипептидную цепь соответствующей

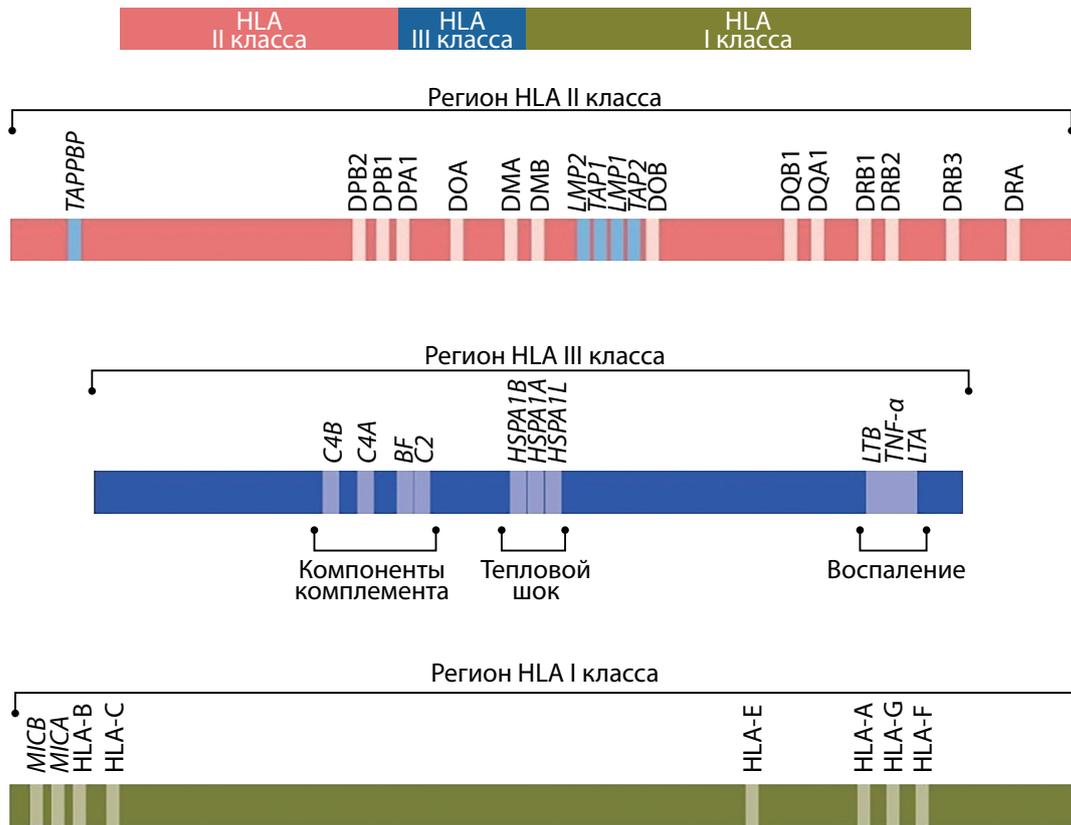


Рисунок 1. Гены главного комплекса гистосовместимости HLA [2]. Адаптировано авторами.

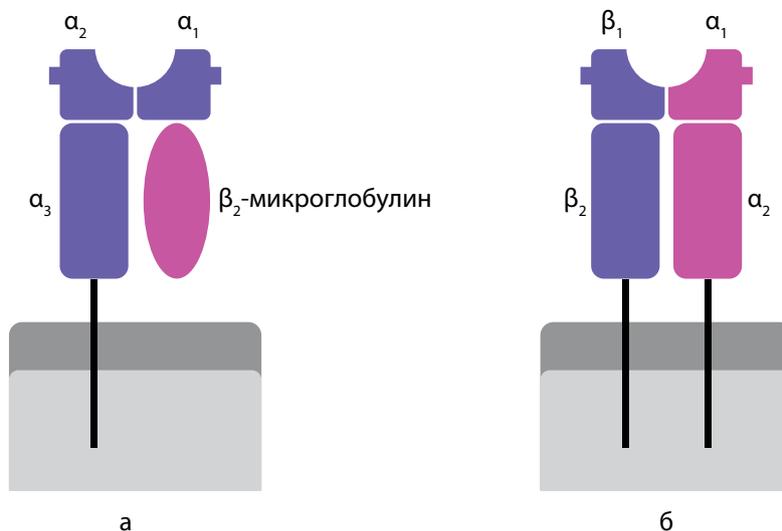


Рисунок 2. Структура молекулы MHC I (а) класса и II (б) класса [4]. Адаптировано авторами.

молекулы) и до девяти генов *DRB* (от *DRB1* до *DRB9*). β -Полипептидную цепь кодируют гены *HLA-DRB1*, *-DRB3*, *-DRB4* и *-DRB5* [1]. *HLA-DPA1* и *-DQA1* кодируют α -цепи молекул HLA-DP и -DQ соответственно, а *HLA-DPB1* и *HLA-DQB1* кодируют β -цепи молекул HLA-DP и -DQ соответственно [4]. Также различают неклассические гены HLA II класса: *-DM* и *-DO*, а также другие гены [3].

Более 50 [2] генов III класса (включая гены компонентов комплемента, 21-гидроксилазы, факторов некроза опухоли) не кодируют молекулы HLA [1].

Наследование гаплотипов HLA подчиняется законам Менделя. Кроме того, для генов HLA характерен феномен

неравновесного сцепления (linkage disequilibrium) — неслучайных комбинаций генов в разных локусах, которые наследуются как гаплотипические блоки [3]. Это приводит к более высокой распространенности определенных гаплотипов в некоторых популяциях. Так, например, наиболее частыми (5%) гаплотипами среди представителей европеоидной расы являются HLA-A1, -B8, -DR17 [1].

Молекулы HLA I класса экспрессируются на поверхности практически всех ядродержащих клеток, II класса — на поверхности В-лимфоцитов, антигенпрезентирующих клеток и активированных Т-лимфоцитов. Функция молекул HLA I и II класса заключается в презентации антигенов

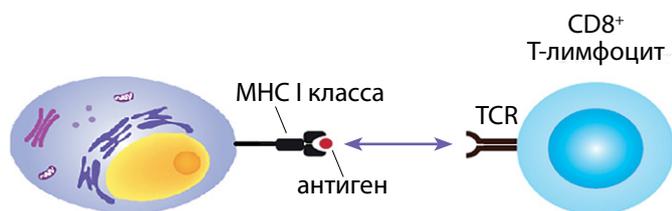


Рисунок 3. Схема презентации эндогенного антигена CD8⁺ Т-лимфоцитам. TCR — рецептор Т-лимфоцита.
Адаптировано авторами.

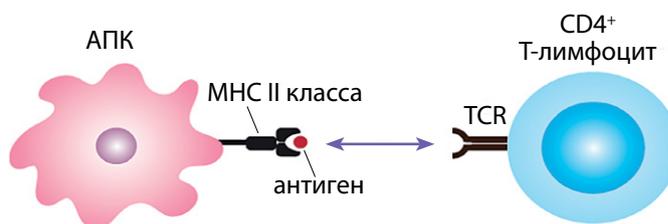


Рисунок 4. Схема презентации экзогенного антигена CD4⁺ Т-лимфоцитам. АПК — антигенпрезентирующая клетка; TCR — рецептор Т-лимфоцита. *Адаптировано авторами.*

пептидов (I класс — эндогенных, II класса — экзогенных), прошедших процессинг [1]. При этом молекулы HLA I класса презентуют пептиды CD8⁺ Т-лимфоцитам (рис. 3), а II класса — CD4⁺ Т-лимфоцитам (рис. 4) [5]. Таким образом, гены системы HLA играют важную роль в нормальном функционировании иммунной системы.

АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНОВ СИСТЕМЫ HLA С НЕИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Патологическая активация иммунной системы у пациентов с генетической предрасположенностью (в том числе определяемой генами HLA) может приводить к формированию аутоиммунных реакций, обуславливать развитие, влиять на тяжесть и прогноз неаутоиммунных заболеваний (таблица). В частности, определенные аллели генов системы HLA увеличивают риск развития аутоиммунных эндокринопатий: сахарного диабета 1 типа (СД1) [6], болезни Грейвса [7], аутоиммунного тиреоидита [7], первичной надпочечниковой недостаточности [8], идиопатического гипопаратиреоза [9], лимфоцитарного гипопизита [10], в том числе в составе аутоиммунных полигландулярных синдромов [11]. Кроме того, обнаружена ассоциация аллелей HLA с риском развития неэндокринных аутоиммунных заболеваний: анкилозирующего спондилоартрита [1], ревматоидного артрита (РА) [12], системной красной волчанки [13], целиакии [1], рассеянного склероза [14]. Более того, при СД1 [15] определенные аллели HLA увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а при РА [16] — смерти от ССЗ. Также выявлена связь между гаплотипом HLA-DRB1*0101-DQA1*01-DQB1*05 и аллелем HLA-DRB1*0101 и острым инфарктом миокарда (вне зависимости от других факторов сердечно-сосудистого риска) [17]. Таким образом, гены системы HLA могут определять предрасположенность и к развитию патогенетически отличающихся неаутоиммунных заболеваний. В частности, некоторые аллели ассоциированы с неаутоиммунными эндокринопатиями, например, сахарным диабетом 2 типа (СД2) [18]; более высоким индексом массы тела (ИМТ) [19]. Кроме того, обнаружена высокая частота носительства аллеля HLA-DRB1*04 у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы по сравнению со здоровой когортой [20]. Вариабельность генов главного комплекса гистосовместимости также может быть ассоциирована с развитием других новообразований: рака шейки матки [21], желудка [22], а также играть роль в определении прогноза при раке легких [23] и меланоме кожи [24].

АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНОВ СИСТЕМЫ HLA С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ВЫЗВАННЫМИ ВИРУСАМИ СЕМЕЙСТВА КОРОНАВИРУСОВ

Учитывая, что молекулы HLA обеспечивают презентацию антигенов, в том числе различных возбудителей, локусы главного комплекса гистосовместимости являются кандидатами для определения генетической предрасположенности к инфекционным заболеваниям [25]. Существует даже гипотеза, что полиморфизм генов HLA обусловлен эпидемиями инфекционных заболеваний, приводящими к селекции аллелей с различной пептидсвязывающей способностью [2]. При этом не исключается, что в условиях окружающей среды с множеством возбудителей гетерозиготы с различными молекулами HLA являются более приспособленными к формированию иммунного ответа по сравнению с гомозиготами [26].

Так, известно, что с предрасположенностью к гриппу H1N1 ассоциированы HLA-A*11, HLA-B*35 и HLA-DRB1*10 [25], а при ВИЧ-1 у носителей HLA-A*02:05 снижен риск сероконверсии. Также предполагается, что различные генотипы HLA по-разному индуцируют Т-клеточно-опосредованный противовирусный ответ, что влияет на течение заболевания. Например, определенные аллели HLA ассоциированы с увеличением степени тяжести вторичной формы инфекции Денге среди этнических тайцев [27].

В настоящее время в условиях пандемии инфекции, вызванной вирусом семейства коронавирусов — SARS-CoV-2 (COVID-19), представляется актуальным поиск генетических факторов, определяющих тяжесть данного заболевания. С целью систематизации современных данных по этому вопросу мы провели анализ публикаций, найденных в базах данных Pubmed, в которых встречались термины «HLA», «COVID-19», «SARS-CoV-2», «SARS-CoV-1».

Как известно, при COVID-19 может отмечаться бессимптомное носительство [28], а спектр клинических проявлений варьирует от легкого (приблизительно у 80% инфицированных [27]) до тяжелого течения с развитием полиорганной недостаточности, вызванной гиперпродукцией цитокинов («цитокиновый шторм») [29]. Пожилой возраст и сопутствующие заболевания, включая эндокринные [30], сердечно-сосудистые и легочные заболевания, ассоциированы с увеличением степени тяжести заболевания и смертности от COVID-19. Индивидуальные генетические вариации, влияющие на функционирование иммунной системы, могут помочь объяснить

Таблица. Аллели генов системы HLA, предрасполагающие к развитию различных заболеваний [1, 6–27, 32].

| Заболевание | Предрасполагающие аллели |
|--|---|
| Аутоиммунные эндокринные заболевания | |
| Сахарный диабет 1 типа | HLA-A24, -B8, -B18, -B60, -B62 |
| Болезнь Грейвса | HLA-DR3 |
| Аутоиммунный тиреоидит | HLA-DR3, -DR4, -DQw7 |
| Первичная надпочечниковая недостаточность | HLA-DRB1*0403, -DR3-DQ2, -DQB1*0302-DRB1*0404 |
| Идиопатический гипопаратиреоз | HLA-DRB1*01, -DRB1*09 |
| Лимфоцитарный гипопаратиреоз | HLA-DQ8, -DR53 |
| Аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых | HLA-DRB1*04-DQB1*0302, -DRB1*03-DQB1*0201 |
| Неэндокринные аутоиммунные заболевания | |
| Анкилозирующий спондилоартрит | HLA-B27 |
| Ревматоидный артрит | HLA-DRB1*04:01, -DRB1*04:04, -DRB1*01:01, -DRB1*10:01, -DRB1*04:05, -DRB1*14:02 |
| Системная красная волчанка | HLA-DR3, -DR15 |
| Целиакия | HLA-DQB1*02 |
| Рассеянный склероз | HLA-DRB1*15:01 |
| Сердечно-сосудистые заболевания | |
| Сердечно-сосудистые заболевания при сахарном диабете 1 типа | HLA-(DR1/10)-DQB1*05:01, -(DR1/10)-DQB1*05:01/DRB1*04:01-DQB1*03:02 |
| Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите | HLA-DRB1*01/*04 |
| Острый инфаркт миокарда | HLA-DRB1*0101-DQA1*01-DQB1*05, -DRB1*0101 |
| Неаутоиммунные эндокринные заболевания | |
| Сахарный диабет 2 типа | HLA-DRB1*04:01:01, -DRB1*07:01:01, -DRB1*04:01:01-DQB1*03:02, -DRB1*07:01:01-DQB1*02:01, -DRB1*07:01:01-DQB1*05:01:01, -DRB1*15:01:01-DQB1*06:01:01 |
| Высокий индекс массы тела | HLA-B*07, -DRB1*07, -DRB1*12 ¹ |
| Папиллярный рак щитовидной железы | HLA-DRB1*04 |
| Злокачественные новообразования неэндокринной природы | |
| Рак шейки матки | HLA-A*01:01 |
| Рак желудка | HLA-DRB1*1601 |
| Рак легких (<i>неблагоприятный прогноз</i>) | HLA-A24(9), -B53, -B63(15), -B64(14), -B65(14), -CW5 |
| Меланома кожи (<i>неблагоприятный прогноз</i>) | HLA-B*50, -DRB1*12 |
| Инфекционные заболевания | |
| Грипп H1N1 | HLA-A*11, -B*35 -DRB1*10 |
| Вторичная инфекция денге (тяжелые формы) | HLA-A*02:07, -B*51 |
| SARS-CoV-1 | HLA-B*4601, -B*07:03, -C*08:01, -DRB1*12:02 |
| SARS-CoV-2 | HLA-B*46:01, -A*25:01, -C*01:02 |

¹ Представлены аллели с наибольшей корреляционной связью

различный ответ на вирусную инфекцию в популяции. Кроме того, предполагается наличие связи между встречаемостью определенных аллелей в разных странах с напряженностью эпидемиологической ситуации в этих регионах.

Таким образом, определение влияния вариаций генов HLA на течение COVID-19 может помочь идентифицировать индивидуумов с более высоким риском тяжелых форм заболевания [27]. Также крайне актуален поиск локусов HLA, ассоциированных с формированием протективного иммунитета при этом заболевании [25, 27]. Данная информация имеет крайне важное значение для: 1) разработки стратегий лечения пациентов, 2) определения эффективности вакцинации у отдельных лиц в популяции, 3) подбора команды специалистов для работы с больными COVID-19 [25]. Некоторые авторы даже предлагают одновременно проводить HLA-типирование и тестирование на COVID-19, а также вакцинировать в первую очередь лиц высокой группы риска в соответствии с данными генетического исследования [27].

В этой связи большой интерес представляет работа Nguyen A. и соавт. ([27] 2020 г.), которые выполнили анализ *in silico* по определению аффинности 145 генотипов HLA-A, -B и -C ко всем пептидам SARS-CoV-2. Далее авторы изучили потенциал к перекрестному защитному иммунитету после предшествующей экспозиции с 4 человеческими коронавирусами. Ученые обнаружили, что HLA-B*46:01 обладает наименьшей прогнозируемой связывающей способностью с пептидами SARS-CoV-2. Так, HLA-B*46:01 связывается с наименьшим (из 32,257 проанализированных) числом пептидов SARS-CoV-2. Таким образом, носители данных аллелей могут быть отнесены к особо уязвимым группам с развитием тяжелых клинических проявлений заболевания. К другим аллелям с низкой прогнозируемой связывающей способностью относятся: HLA-A*25:01 и HLA-C*01:02. Напротив, HLA-B*15:03 продемонстрировал наибольшую способность презентировать пептиды SARS-CoV-2, которые являются общими для человеческих коронавирусов, что предполагает его способность обеспечить перекрестный защитный Т-клеточный иммунитет. К другим аллелям с высокой прогнозируемой связывающей способностью относятся: HLA-A*02:02 и HLA-C*12:03.

Необходимо отметить, что в данной работе [27] исследовались исключительно аллели генов HLA I класса. Действительно, молекулы MHC I класса обеспечивают презентацию CD8⁺ Т-лимфоцитам пептидов, которые образуются при распаде протеина вируса, синтезированного в клетке. Однако молекулы MHC II класса также играют важную роль в развитии противовирусного иммунитета. Так, при захвате внеклеточного вирусного протеина клеткой путем эндоцитоза происходит его деградация до пептидов и связывание с молекулами MHC II класса. Затем эти пептиды распознаются CD4⁺ Т-лимфоцитами [5]. Также ранее упоминалось о предрасположенности к гриппу H1N1 у носителей HLA-DRB1*10 [25]. Кроме того, обнаружено, что у американцев европеоидной расы некоторые генотипы HLA II класса (HLA-DQB1*03, DRB1*11 и DRB3*02) коррелируют с клиренсом вируса гепатита С. Точный механизм ассоциации

неизвестен, так как влияние данных генотипов HLA не обусловлено противовирусным CD4⁺ Т-клеточным ответом [31]. С учетом вышесказанного, мы считаем целесообразным изучение при COVID-19 также и аллелей генов HLA II класса.

Принимая во внимание структурное сходство (~50%) SARS-CoV-2 с другим представителем семейства коронавирусов — SARS-CoV-1, необходимо учитывать также результаты генетических исследований, выполненных на когорте пациентов, инфицированных данным вирусом. Инфекция, вызванная SARS-CoV-1, стала причиной эпидемии в странах Восточной Азии в 2002–2003 гг. Для определения аллелей HLA, предрасполагающих к развитию заболевания, было проведено несколько исследований. Необходимо отметить, что результаты данных исследований (иногда даже выполненные одними и теми же авторами через определенные промежутки времени) зачастую противоречат друг другу [26]. Так, в выборке Lin и соавт. ([32], 2003 г.) с тяжелым течением инфекции был ассоциирован аллель HLA-B*46:01. Однако эти данные не были подтверждены другими учеными. Также результаты некоторых авторов предполагали, что предрасполагающими аллелями являются: HLA-B*07:03, -C*08:01 и -DRB1*12:02, в то время как протективными — HLA-C*15:02 и -DRB1*03:01 [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, не исключается, что гиперактивация иммунитета, приводящая к развитию «цитокинового шторма», или «цитокинового каскада», определяется аллелями генов системы HLA. Учитывая более частое развитие тяжелых форм пневмоний у пациентов с отягощенным анамнезом (в том числе с эндокринопатиями), возможно, существуют общие предрасполагающие аллели при данных заболеваниях. С другой стороны, отсутствие тяжелых форм пневмоний у ряда пациентов с эндокринопатиями предполагает наличие у них неких протективных аллелей. С учетом вышесказанного, целесообразен поиск предрасполагающих и протективных аллелей HLA в отношении COVID-19, в том числе в контексте сопутствующих патологий и популяционных особенностей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи осуществлена в рамках реализации научной программы, поддержанной Российским научным фондом (грант РНФ №17-75-30035).

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

Информация о вкладе каждого автора.

Трошина Е.А. — концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Юкина М.Ю. — сбор и обработка материалов, написание текста, редактирование рукописи; Нуралиева Н.Ф. — сбор и обработка материалов, написание текста, подготовка статьи к печати; Мокрышева Н.Г. — концепция статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J.* 2007;48(1):11–23. doi: 10.3349/yjmj.2007.48.1.11.
- Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al. Autoimmunity from bench to bedside. Bogota: El Rosario University Press. School of de Medicine and Health Sciences, CREA; 2013. 856 p.
- Shiina T, Hosomichi K, Inoko H, Kulski JK. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet.* 2009;54(1):15–39. doi: 10.1038/jhg.2008.5.
- Mahdi BM. Introductory chapter: concept of human leukocyte antigen (HLA). In: Mahdi BM, editor. Human leukocyte antigen (HLA). IntechOpen; 2019. P. 1–8. doi: 10.5772/intechopen.83727.
- Navarro JM, Perez-ruiz M. Antiviral Immunity. *Current Immunology Reviews.* 2011;7(1):19–24. doi: 10.2174/157339511794474244.
- Sia C, Weinem M. The Role of HLA class I gene variation in autoimmune diabetes. *Rev Diabet Stud.* 2005;2(2):97–109. doi: 10.1900/RDS.2005.2.97.
- Jacobson EM, Huber A, Tomer Y. The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology. *J Autoimmun.* 2008;30(1-2):58–62. doi: 10.1016/j.jaut.2007.11.010.
- Gombos Z, Hermann R, Kiviniemi M, et al. Analysis of extended human leukocyte antigen haplotype association with Addison's disease in three populations. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(6):757–761. doi: 10.1530/EJE-07-0290.
- Goswami R, Brown EM, Kochupillai N, et al. Prevalence of calcium sensing receptor autoantibodies in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2004;150(1):9–18. doi: 10.1530/eje.0.1500009.
- Heaney AP, Sumerel B, Rajalingam R, et al. HLA Markers DQ8 and DR53 are associated with lymphocytic hypophysitis and may aid in differential diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4092–4097. doi: 10.1210/jc.2015-2702.
- Fourati H, Mahfoudh N, Abida O, et al. HLA-DRB1/DQB1 susceptibility for autoimmune polyglandular syndrome type II and III in south of Tunisia. *Ann Endocrinol (Paris).* 2011;72(3):232–238. doi: 10.1016/j.ando.2011.04.004.
- Van Drongelen V, Holoshitz J. HLA-disease associations in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(3):363–376. doi: 10.1016/j.rdc.2017.04.003.
- Xue K, Niu WQ, Cui Y. Association of HLA DR3 and HLA DR15 Polymorphisms with risk of systemic lupus erythematosus. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(23):2844–2851. doi: 10.4103/0366-6999.246058.
- Stamatelos P, Anagnostouli M. HLA-genotype in multiple sclerosis: the role in disease onset, clinical course, cognitive status and response to treatment: a clear step towards personalized therapeutics. *Immunogenetics: Open Access.* 2017;2:116.
- Söderlund J, Forsblom C, Ilonen J, et al. HLA class II is a factor in cardiovascular morbidity and mortality rates in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2012;55(11):2963–2969. doi: 10.1007/s00125-012-2670-6.
- Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H, et al. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(2):359–369. doi: 10.1002/art.23149.
- Lavant EH, Fredrikson GN, Melander O, et al. Weak associations between human leukocyte antigen genotype and acute myocardial infarction. *J Intern Med.* 2010;268(1):50–58. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02209.x.
- Motala AA, Busson M, Al-harbi EM, et al. Susceptible and protective human leukocyte antigen class II alleles and haplotypes in Bahraini type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus patients. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005;12(1):213–217. doi: 10.1128/CDLI.12.1.213-217.2005.
- Shen J, Guo T, Wang T, et al. HLA-B*07, HLA-DRB1*07, and HLA-C*03:02 strongly associate with BMI: data from 1.3 million healthy Chinese adults. *Diabetes.* 2018;67(5):861–871. doi: 10.2337/db17-0852.
- Amoli MM, Yazdani N, Amiri P, et al. HLA-DR association in papillary thyroid carcinoma. *Dis Markers.* 2010;28(1):49–53. doi: 10.3233/DMA-2010-0683.
- Alifu M, Hu YH, Dong T, Wang RZ. HLA A*30:01 and HLA A*33:03 are the protective alleles while HLA A*01:01 serves as the susceptible gene for cervical cancer patients in Xinjiang, China. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(6):1266–1272. doi: 10.4103/0973-1482.199430.
- Enroth H, Cullman I. Gastric cancer and human leukocyte antigen: distinct dq and dr alleles are associated with development of gastric cancer and infection by helicobacter pylori. *Cancer Res.* 2001;61(6):2684–2689.
- Ozbek N, Birinci A, Karaoglanoglu O, et al. HLA alleles and lung cancer in a Turkish population. *Ann Saudi Med.* 2004;24(2):106–111. doi: 10.5144/0256-4947.2004.106.
- Dhall A, Patiyal S, Kaur H, et al. Computing skin cutaneous melanoma outcome from the HLA-Alleles and clinical characteristics. *Front Genet.* 2020;11:221. doi: 10.3389/fgene.2020.00221.
- Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020;27(5):1451–1454. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3.
- Sanchez-Mazas A. HLA Studies in the context of coronavirus outbreaks. *Swiss Med Wkly.* 2020;150:w20248. doi: 10.4414/sm.w.2020.20248.
- Nguyen A, David JK, Maden SK, et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2. *J Virol.* 2020;94(13):e00510-20. doi: 10.1128/JVI.00510-20.
- Hu Z, Chen W, Lin Y, Hu Z. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Science China.* 2020;63(5):706–711. doi: 10.1007/s11427-020-1661-4.
- Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med.* 2020;8(6):e46–e47. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2.
- Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine.* 2020;68(1):2–5. doi: 10.1007/s12020-020-02294-5.
- Harris RA, Sugimoto K, Kaplan DE, et al. Human leukocyte antigen Class II associations with hepatitis C virus clearance and virus-specific CD4 T cell response among caucasians and African Americans. *Hepatology.* 2008;48(1):70–79. doi: 10.1002/hep.22287.
- Lin M, Tseng HK, Trejaut JA, et al. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *BMC Med Genet.* 2003;4:9. doi: 10.1186/1471-2350-4-9.

Рукопись получена: 05.06.2020. Одобрена к публикации: 22.07.2020. Опубликовано online: 28.09.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Юкина Марина Юрьевна, к.м.н. [Marina Yu. Yukina, MD, PhD]; адрес: 117036 Москва, Россия, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; eLibrary SPIN: 4963-8340; e-mail: kuronova@yandex.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; e-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна [Nurana F. Nuralieva]; e-mail: Dr.NuralievaNF@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6876-3336>; eLibrary SPIN: 7373-2602

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; e-mail: nm70@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875

ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А., Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Мокрышева Н.Г. Роль генов системы HLA: от аутоиммунных заболеваний до COVID-19 // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №4. — С. 9–15. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12470>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Yukina MY, Nuralieva NF, Mokrysheva NG. The role of HLA genes: from autoimmune diseases to COVID-19. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):9–15. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12470>

ИНСТРУМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫМ СИНДРОМОМ 2, 3 ТИПОВ

© Н.В. Молашенко*, Е.А. Трошина, Д.М. Бабаева, Л.В. Никанкина, Н.М. Малышева, Ф.А. Бостанова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) характеризуется поражением двух и более эндокринных желез, приводящим со временем к развитию их гормональной недостаточности. В некоторых клинических наблюдениях описано развитие поражения миокарда на фоне сочетанной аутоиммунной эндокринной патологии. Впервые в РФ проведено обследование состояния миокарда у взрослых пациентов с АПС 2, 3 типов.

ЦЕЛЬ. Оценить структуру и функциональное состояние миокарда по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), провести анализ изменений спектра специфических аутоантител к миокарду и маркеров его повреждения у пациентов с АПС 2, 3 типов.

МЕТОДЫ. Обследовано 50 пациентов с АПС 2, 3 типов. 45 из них проведена МРТ сердца с отсроченным контрастированием. Всем 50 пациентам методом непрямого иммуноферментного анализа (ИФА) проведено определение антител IgG к антигенам сердечной мышцы, методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) — тропонина I, натрийуретического пептида, методом NAC (N-ацетил-L-цистеин) — креатинфосфокиназы (КФК), методом иммунотурбидиметрии — С-реактивного белка (СРБ).

РЕЗУЛЬТАТЫ. По результатам МРТ сердца (n=45) у 91% выявлены признаки функциональных изменений миокарда левого желудочка (ЛЖ), признаков миокардита не выявлено. У 38 из 45 обследованных определялось отклонение 2 и более показателей функционального состояния ЛЖ, $M_{фв}$ $68,9 \pm 6,6\%$, Me_{mm} — 86 [75; 99] г, Me_{yo} — 60,9 [50; 66] мл, $Me_{кдои}$ — 52 [44; 59] мл/м², $Me_{ксои}$ — 17 [15,3; 18] мл/м², $Me_{ксо}$ — 26 [23; 31] мл, $Me_{кдо}$ — 85 [70; 92] мл. По данным определения антител (АТ) к антигенам (АГ) сердечной мышцы положительный результат выявлен у 1 пациента (2%). Показатели тропонина I не превышали референсных значений. Уровень КФК превысил референсные значения у 3 пациентов (6%), повышение СРБ, NT-proBNP отмечено у 7 пациентов (14%), из них сочетанное повышение — в 1 случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У пациентов с АПС 2, 3 типов получены МРТ-данные, свидетельствующие о функциональных изменениях миокарда. Аутоиммунная причина данных изменений по результатам определения АТ к миокарду не подтверждена у большинства обследованных пациентов, показатели «повреждения» миокарда (тропонин I и NT-proBNP) не имели отклонений от референсного диапазона.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутоиммунный полигландулярный синдром, миокардит, антитела к миокарду, МРТ сердца.

INSTRUMENTAL AND LABORATORY PARAMETERS OF MYOCARDIAL FUNCTION IN ADULT PATIENTS WITH AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME TYPE 2, 3

© N.V. Molashenko*, E.A. Troshina, D.M. Babaeva, L.V. Nikankina, N.M. Malysheva, F.A. Bostanova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: Autoimmune polyglandular syndrome (APS) it is characterized by damage to two or more endocrine glands, which eventually results in the hormonal failure. Some clinical studies describe the development of myocardial lesion in the setting of combined autoimmune endocrine pathology. In Russia the myocardial condition in adult patients with APS types 2 and 3 was examined for the first time.

AIM: To evaluate the structure and functional state of the myocardium according to magnetic resonance imaging (MRI), to analyze changes in the spectrum of specific antiheart autoantibodies and markers of heart lesion in patients with APS types 2 and 3.

MATERIALS AND METHODS: 50 patients with APS types 2, 3 were studied. 45 of them were performed with delayed contrast heart MRI. All 50 patients were tested for IgG antibodies to heart muscle antigens by indirect enzymatic immunoassay (EIA), for troponin I and natriuretic peptide by chemiluminescence immunoassay (CLIA), for creatine phosphokinase (CPK) by NAC (N – acetyl-L-cysteine), and for C-reactive protein (CRP) by immunoturbidimetry.

RESULTS: According to the results of heart MRI (n=45), 91% showed signs of functional changes in the left ventricular (LV) myocardium without any signs of myocarditis. 38 of 45 examined patients had deviation of 2 or more indicants of the LV functional state, M_{EF} $68.9 \pm 6.6\%$, IU_{Mm} — 86 [75; 99] g, IU_{SV} — 60.9 [50; 66] ml, IU_{EDVi} — 52 [44; 59] ml/m², IU_{ESVi} — 17 [15.3; 18] ml/m², IU_{ESV} — 26 [23; 31] ml, IU_{EDV} — 85 [70; 92] ml. 1 patient (2%) had positive result according to the determination of antibodies (AB) to heart muscle antigens (AG). Troponin 1 indicants did not exceed the reference values. The level of CPK exceeded the reference values in 3 patients (6%), an increase of CRP, NT-proBNP was observed in 7 patients (14%), and a combined increase was observed in 1 case.

CONCLUSIONS: We obtained MRI data indicating functional changes in the myocardium in patients with APS types 2 and 3. The autoimmune cause of these changes according to the results of determining of antiheart antibodies was not confirmed in most of the examined patients, the indicants of «damage» to the myocardium (troponin 1 and NT-proBNP) did not deviate from the reference range.

KEYWORDS: autoimmune polyglandular syndromes, myocarditis, antibodies to a myocardium, MRI of the heart.

ОБОСНОВАНИЕ

Аутоиммунный полигланулярный синдром взрослых (АПС) характеризуется поражением двух и более эндокринных желез, приводящим со временем к развитию их гормональной недостаточности. В состав АПС, помимо поражения органов эндокринной системы, может входить аутоиммунное поражение других органов.

АПС 2, 3 типов — полигенное заболевание. У пациентов с рождения существует генетическая предрасположенность к аутоиммунному поражению ткани в результате наличия специфических генов системы HLA (например, DR3, DR4, B8, DQA1). АПС 2 типа, как правило, характеризуется наличием первичной хронической надпочечниковой недостаточности (1-ХНН) и аутоиммунного поражения щитовидной железы — болезни Грейвса (БГ) или гипотиреоза в исходе аутоиммунного тиреоидита (АИТ). АПС 3 типа — это сочетание аутоиммунных поражений, исключая 1-ХНН и гипопаратиреоз. Зачастую, если у пациента есть одно аутоиммунное заболевание, другие составляющие АПС проявляются после латентного периода [1].

В основе патогенеза АПС 2, 3 типов лежит лимфоидная и макрофагальная инфильтрация органа-мишени в результате нарушения Т-клеточного иммунитета, дефекта регуляторных Т-лимфоцитов. Возникают деструкция ткани органа-мишени и гормональная недостаточность. В-лимфоциты при АПС продуцируют аутоантитела чаще всего к ферментам, участвующим в синтезе гормонов [1, 2].

Поражение миокарда не выделено в состав АПС, но в некоторых клинических наблюдениях описано его развитие на фоне сочетанной аутоиммунной эндокринной патологии. На сегодняшний день достаточно много работ посвящено поражению миокарда при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, особенно БГ, в меньшей степени изучена проблема при ХНН или сахарном диабете 1 типа. Изменения миокарда при тиреотоксикозе аутоиммунной природы могут быть связаны с аутоиммунным миокардитом, хотя механизмы, лежащие в основе развития данного состояния, до конца не изучены. У пациентов с аутоиммунными причинами гипо- и гипертиреоза дегенерация клапанного аппарата сердца встречается до 25 и 35% случаев соответственно, при многоузловом токсическом зобе — в 7,5% [3–5].

В литературных источниках описан высокий процент сопутствующих аутоиммунных заболеваний у больных миокардитом: в 19% случаев при гигантоклеточном миокардите, в 11% случаев — морфологически верифицированном миокардите, таким образом, возможно, нарушение именно аутореактивности является причиной развития воспалительных заболеваний миокарда [6]. Описаны его сочетания с болезнью Крона (Cooper et al., 1995, 1997), неспецифическим язвенным колитом (Cooper et al., 1997; Ariza et al., 1995; McKeon 1986), миозитом орбитальных мышц и скелетной мускулатуры (Leib et al., 1994; Klein et al., 1998), АИТ (Benish and Josephson, 1973; Davies et al., 1975) и артериитом Такаясу (Kennedy et al., 1971; Roberts 1966), ревматоидным артритом, тотальной алопецией.

Распространенность легких или латентных форм миокардита установить трудно, так как заболевание может протекать бессимптомно [7].

Лабораторная диагностика миокардита проводится с помощью определения антител (АТ) к антигенным структурам сердца, С-реактивного белка (СРБ), МВ-изоформы креатинкиназы, цитокинового профиля (интерлейкин-10, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α)) [8–10]. Хотя инструментальная диагностика миокардита — сложный процесс, магнитно-резонансная томография (МРТ) доказала свою высокую диагностическую значимость, независимо от причины заболевания [11].

Цель исследования — оценить структурно-функциональное состояние миокарда у взрослых пациентов с АПС, имеющих различные аутоиммунные компоненты заболевания, определить наличие у них признаков пограничного или манифестного миокардита.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое одномоментное выборочное неконтролируемое исследование.

Критерии соответствия

В исследование включались пациенты с верифицированным АПС 2, 3 типов 18–55 лет. Условием включения являлось подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения/исключения: наличие в анамнезе острого инфаркта миокарда, кардиомиопатии иного генеза, тяжелые сопутствующие заболевания (декомпенсация хронической сердечной недостаточности, хроническая обструктивная болезнь легких, почечная, печеночная недостаточность), онкологические заболевания в анамнезе, период беременности и лактации.

Условия проведения

Набор группы пациентов с АПС взрослых проводился среди пациентов-славян, имеющих различные комбинации эндокринных и неэндокринных заболеваний аутоиммунного генеза, находящихся на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Способ формирования выборки — сплошной набор.

Продолжительность исследования

Исследование продолжалось с января 2017 г. по июль 2020 г.

Описание медицинского вмешательства

У всех пациентов, включенных в исследование, проводились биохимические и иммунологические анализы крови: определение АТ IgG к антигенам (АГ) сердечной мышцы, общей фракции креатинфосфокиназы (КФК), СРБ, тропонина I, натрийуретического пептида (N-терминального фрагмента натрийуретического мозгового пропептида, NT-proBNP). 45 пациентам проведено МРТ сердца с отсроченным контрастированием.

Основной исход исследования

«Суррогатными конечными точками» исследования являлись наличие/отсутствие АТ к антигенам сердечной мышцы, показатели состояния миокарда по результатам МРТ: фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), %, масса миокарда ЛЖ (Мм), г, ударный объем сердца (УО), мл, индекс конечного диастолического объема ЛЖ (КДОИ), мл/м², индекс конечного систолического объема ЛЖ (КСОИ), мл/м², конечный систолический объем ЛЖ сердца (КСО), мл, конечный диастолический объем ЛЖ сердца (КДО), мл, размеры предсердий сердца, мм, визуальная оценка характера накопления контрастного вещества миокардом для выявления очаговых и диффузных воспалительных и фиброзных изменений, характерных для миокардита, в виде появления зон отека и накопления контрастного вещества в отсроченную фазу.

Дополнительные исходы исследования

Для оценки маркеров «повреждения миокарда» проведено исследование концентрации в крови пациентов с АПС общей фракции КФК, Ед/л, СРБ, мг/л, тропонина I, нг/мл, NT-proBNP, пг/мл.

Анализ в подгруппах

В ходе исследования методом сплошного набора сформирована и обследована одновременно 1 группа пациентов из 50 человек с верифицированным диагнозом АПС 2, 3 типов.

Методы регистрации исходов

Определение антител IgG к антигенам сердечной мышцы проводилось методом непрямого иммунофлюо-

ресцентного анализа (CMF IFA, Medipan, Германия), уровни общей фракции КФК исследовали методом NAC (N-ацетил-L-цистеин), фотометрия при 340 нм, реагент Creatine Kinase (Abbott Diagnostics, США), на биохимическом автоматическом анализаторе Architect c8000, референсный интервал (РИ) (30–200), СРБ — методом иммунотурбидиметрии на анализаторе Abbott Architect c8000, реагенты и калибраторы Abbott Diagnostics, США, РИ (0,1–5), тропонина I и NT-proBNP — методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа с использованием стандартных коммерческих наборов Elecsys Troponin T hs STAT (Германия) и Elecsys proBNPII (Германия) на иммунохимическом автоматическом анализаторе Cobas 6000, РИ (0–0,03) и (0–125) соответственно.

МРТ проводилась на аппарате General Electric Optima MR450w 1.5 T (General Electric Healthcare, USA) с использованием поверхностной корональной радиочастотной катушки, с применением контрастного вещества с содержанием активного вещества гадобутрола 1 ммоль/мл, в дозировке 0,15 мл/кг для отсроченного контрастирования. Синхронизация с сердечным ритмом проводилась в стандартных VCG отведениях. Исследование пациентов выполнялось в стандартных плоскостях (по короткой оси, четырехкамерной оси, двухкамерной оси), а также выводящих трактов левого и правого желудочков, с применением последовательностей с кинопетлей во время задержек дыхания. Для расчета стандартных функциональных показателей ЛЖ: ФВ, УО, КДО, КСО, индексы КДО и КСО, Мм ЛЖ использовалась программа постобработки Cardiac VX рабочей станции AW GE Healthcare. МРТ сердца выполнялась всем пациентам с отсроченным контрастированием (10–15 минут от начала введения контрастного вещества). Визуализация отека миокарда желудочков проводилась при помощи последовательностей T2-взвешенных изображений (T2-VI) «black blood» с подавлением и без подавления сигнала от жировой ткани в плоскостях короткой оси и в 4-камерной плоскости.

Этическая экспертиза

Локальный этический комитет при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России постановил одобрить возможность проведения Гранта РФФИ № 17-75-30035 «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация» (протокол заседания № 17 от 27.09.17).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: потенциальная репрезентативность выборки оценивалась по отношению к таковой в европейской популяции. Репрезентативность по отношению к российской популяции выявить не удалось в связи с отсутствием эпидемиологических исследований по данной теме.

Методы статистического анализа данных

Статистический анализ проводился на ПЭВМ с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft, USA, версия 13.3). Проверка на нормальность распределения данных выполнялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для параметров с нормальным распределением

Таблица 1. Характеристика группы пациентов с аутоиммунным полигланулярным синдромом 2, 3 типов.

| Показатели группы пациентов (n=50) | Значение |
|---|---------------|
| Возраст, годы, Me [X1/4; X3/4] | 39,5 [29; 53] |
| Число мужчин в группе, n (%) | 9 (18) |
| Число женщин в группе, n (%) | 41 (82) |
| Число пациентов с ХНН как компонента АПС, n (%) | 45 (90) |
| Длительность первичной ХНН, годы, Me [X1/4; X3/4] | 5 [3;10] |
| Дозы препаратов глюкокортикостероидов в заместительной терапии первичной ХНН, в пересчете на гидрокортизон, мг, Me [X1/4; X3/4] | 20 [15; 30] |
| Число пациентов без ХНН как компонента АПС, n (%) | 5 (10) |
| Число пациентов с ревматологическими заболеваниями как компонента АПС, n (%), | 2 (4) |
| Число пациентов с первичным гипотиреозом вследствие аутоиммунного тиреоидита как компонента АПС, n (%) | 42 (84) |
| Число пациентов с диффузным токсическим зобом как компонента АПС, n (%) | 5 (10) |
| Число пациентов с сахарным диабетом 1 типа как компонента АПС, n (%) | 2 (4) |
| Число пациентов с витилиго как компонента АПС, n (%) | 4 (8) |

рассчитывали среднюю величину (M) ± стандартную ошибку средней (m), количественные признаки, не имеющие приближенно нормального распределения, описывались в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей, Me [X1/4; X3/4].

РЕЗУЛЬТАТЫ

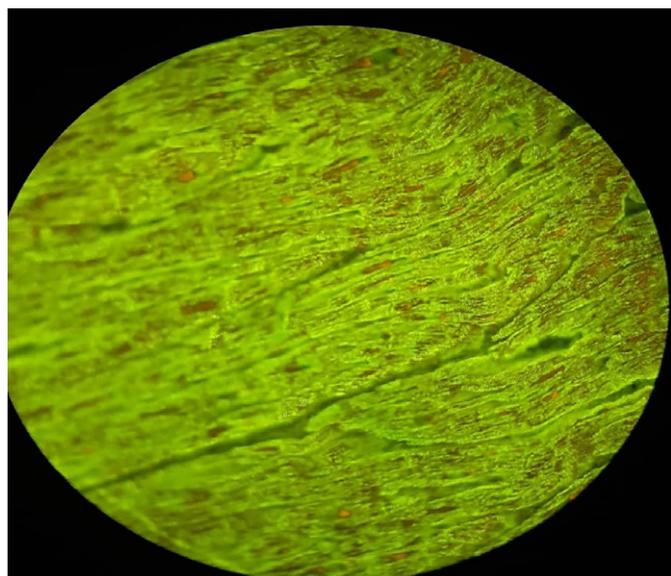
Объекты (участники) исследования

Характеристика группы пациентов с АПС 2, 3 типов (всего 50 человек) представлена в таблице 1.

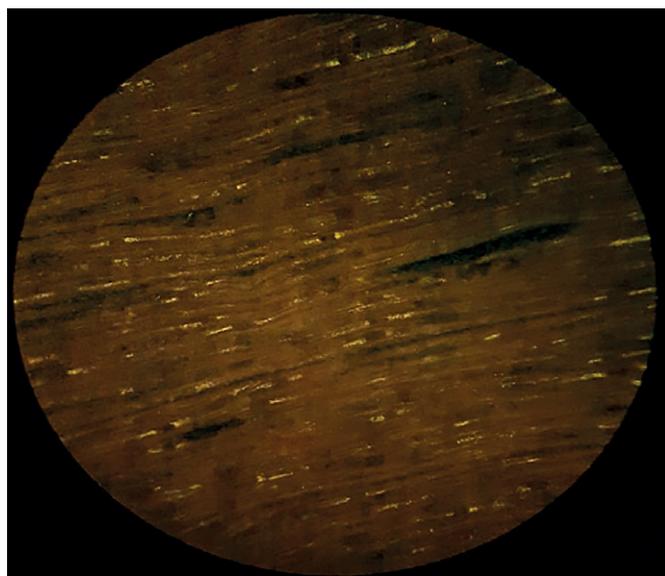
Основные результаты исследования

Всем 50 пациентам с АПС 2, 3 типов проведено определение уровня АТ к антигенам (АГ) сердечной мышцы. У 49 обследованных (98%) результат был отрицательным. В одном случае (2%) выявлены положительные АТ к АГ

сердечной мышцы (рис. 1). У пациента имелось сочетание 1-ХНН первичного гипотиреоза и ревматологический компонент (дерматомиозит). У пациента, несмотря на среднестатистические росто-весовые показатели (рост 178 см, вес 80 кг, ИМТ 27,8 кг/м²), по результатам МРТ сердца имелись особенности: размеры сердца были ниже нормальных значений и большинство функциональных показателей имели отклонение от референсного интервала: УО — 38 мл (60–116), КДОИ 30 мл/м² (61–95), КСОИ 11,7 мл/м² (17–35), КДО 63 мл (90–174), КСО 25 мл (25–63), левое предсердие (ЛП) 44×29 мм (41–69/31–51), правое предсердие (ПП) 45×37 (43–67/36–58), Мт 93 г (70–142), ФВ 60%. После введения контрастного препарата в отсроченную фазу накопления контрастного препарата не выявлено, что свидетельствует об отсутствии рубцового, фиброзного, воспалительного изменения миокарда.



А. Положительный результат (n=1)



Б. Отрицательный результат (n=49)

Рис. 1. Результаты определения антител к антигенам сердечной мышцы у пациентов с аутоиммунным полигланулярным синдромом 2, 3 типов (n=50) методом непрямого иммунофлуоресцентного анализа. В 1 случае (А) выявлен положительный результат, в 49 случаях (Б) антитела не определялись.

Таблица 2. Основные МРТ-характеристики исследования сердца у пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом 2, 3 типов (n=45).

| Показатель | Значение, |
|--|--|
| | Me [X1/4; X3/4] либо $M \pm m$, min/max |
| ФВ,% | 68,9 \pm 6,6, min 59 max 85 |
| M_m , г | 86 [75; 99], min 54 max 124 |
| УО, мл | 60,9 [50; 66], min 31 max 98 |
| КДОИ _{лж} , мл/м ² | 52 [44; 59], min 26,7 max 76 |
| КСОИ _{лж} , мл/м ² | 17 [15,3; 18], min 9,4 max 26,4 |
| КСО,мл | 26 [23; 31], min 9,4 max 53,2 |
| КДО, мл | 85 [70; 92], min 51,9 max 146 |
| ЛП, мм | поперечный 48 [41; 53], min 30 max 65 |
| | переднезадний 40 [35; 43], min 29 max 51 |
| ПП, мм | поперечный 48 [44; 52], min 33 max 63 |
| | переднезадний 41 [38; 44], min 20 max 55 |

Данные по показателям МРТ сердца, проведенного 45 пациентам с АПС 2, 3 типов, представлены в таблице 2. Среди обследованных лиц у 91% пациентов выявлены признаки функциональных изменений миокарда левого желудочка, признаков перенесенного или текущего миокардита сердца не выявлено. У 38 из 45 обследованных (84%) определялось отклонение 2 и более показателей функционального состояния миокарда ЛЖ. Снижение показателей УО сердца ниже референсного интервала определялось у 19 пациентов (42%), КДО ЛЖ — у 36 человек (80%), КСО ЛЖ — у 22 пациентов (49%), КДОИ ЛЖ сердца — у 29 пациентов (64%), КСОИ ЛЖ сердца — у 13 обследованных (29%). Увеличения размеров камер сердца выявлено не было.

Дополнительные результаты исследования

Дополнительно в группе пациентов с АПС 2, 3 типов определялись показатели, которые можно отнести к параметрам диагностики воспалительного процесса миокарда и его функционального резерва. Медиана общей фракции КФК составила $Me_{(КФК)}$ 56,5 [39; 90], min 27, max 251, отклонение показателя выше референсного интервала определялось у 3 пациентов (6% случаев). При определении СРБ в 14% случаев (7 пациентов) выявлялось его повышение, максимально до 9 мг/л, в одном случае — в сочетании с повышением общей фракции КФК, в 1 случае — с повышением NT-proBNP, $Me_{(СРБ)}$ 1,65 [0,7; 3,8], min 0,2, max 9,0. Показатели тропонина I не превышали референсные значения ни в одном случае, $M_{(I)}$ 0,007 \pm 0,003, min 0,004, max 0,018. Повышение NT-proBNP выявлено у 7 пациентов (14%), $Me_{(NT-proBNP)}$ 19,4 [5; 83], min 5, max 247,1.

Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

По результатам проведенного инструментально-лабораторного обследования состояния миокарда у пациентов с АПС 2, 3 типов получены МРТ-показатели, свидетельствующие о его функциональных изменениях (в 91% случаев), убедительных данных за аутоиммунную причину выявленных изменений по результатам определения АТ к миокарду не получено (у большинства обследованных пациентов (98%) — результат анализа отрицательный). Биохимические маркеры «повреждения» миокарда (КФК, тропонин I, СРБ) и сердечной недостаточности (натрийуретический пептид) в 72% случаев (n=36) не превышали референсные значения, изолированное повышение показателей КФК, СРБ, NT-proBNP определялось у 6–14% обследованных, повышение 2 показателей — в 4% случаев (n=2).

Обсуждение основного результата исследования

В РФ впервые проведено обследование состояния сердца у взрослых пациентов с АПС, большинство из которых имели 1-ХНН как компонент заболевания. На момент обследования состояния миокарда все пациенты были компенсированы по имеющимся у них компонентам АПС. В литературе имеются единичные описания случаев фатального поражения миокарда при ХНН. Так, в статье A. Sezaı, M. Hata приведен клинический пример сочетания гипертрофической кардиомиопатии, потребовавшей хирургического вмешательства у пациента с синдромом Шмидта [12]. Nielsen и соавт. описали случай развития прогрессирующей аутоиммунной кардиомиопатии у 32-летнего мужчины с АПС 2 типа, потребовавшей пересадки сердца [13]. В литературных источниках есть примеры развития кардиомиопатии Такоцубо и гигантоклеточного миокардита на фоне АПС, в клинической картине которых превалировала надпочечниковая недостаточность [14–16].

Много работ посвящено исследованию миокарда у пациентов с гипертиреозом. В качестве основного инструментального метода многие авторы выбирают МРТ сердца. Для диагностики воспалительных заболеваний миокарда используют МРТ с поздним контрастным усилением, когда исследование проводят через 15–20 минут после введения контрастного вещества. В норме миокард быстро накапливает и равномерно выводит контрастное вещество. Если в отсроченную фазу мы видим наличие контраста в ткани, это свидетельствует о фибротических процессах в миокарде [11, 17, 18].

Золотым стандартом, позволяющим верифицировать диагноз миокардита на основании гистологических и иммуногистохимических критериев, по рекомендациям Национального общества по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда (2016 г.), по-прежнему остается эндомиокардиальная биопсия. В связи с риском развития осложнений при проведении эндомиокардиальной биопсии широкое ее применение в клинической практике ограничено.

В статье Mavrogeni S. и соавт. было проведено обследование 250 пациентов с тиреотоксикозом,

у 15 (6%) из них по результатам МРТ и эндомиокардиальной биопсии было подтверждено наличие аутоиммунного миокардита. В работе Fatourechli V. и соавт. 11 пациентам с БГ проводилась биопсия миокарда, в 18% случаев выявлена лимфоидная инфильтрация, верифицирующая аутоиммунное поражение миокарда [19, 20].

По нашим данным, мы не выявили ни одного случая миокардита у пациентов с АПС 2, 3 типов. Возможно, это связано с размером выборки (50 человек), только 5 человек имели диффузный токсический зоб в анамнезе (10% пациентов). Среди обследованных нами пациентов лишь 2 имели ревматический компонент АПС, в 1 случае выявлены положительные АТ к миокарду, при отсутствии признаков воспалительного поражения миокарда по данным МРТ.

В лабораторных параметрах диагностики миокардита трудно выделить специфические маркеры. В основном используют общепринятые показатели воспалительного процесса — скорость оседания эритроцитов, СРБ, биомаркеры некроза (тропонин I, тропонин, КФК (особенно МВ-фракцию)), сердечной недостаточности (уровни натрийуретических пептидов). Дополнительно рекомендуется определение АТ к АГ миокарда в крови, специфичных для миокардита. У пациентов с миокардитом в настоящее время можно определять более 20 аутоантител к кардиальным и мышечным АГ (β 1-адренорецепторам и холинергическим рецепторам, антимитохондриальные АТ, антисаркоплазматические АТ, АТ к Ca^{2+} -АТФазе, антимикросомальные АТ, АТ к миофибриллам — актину и миозину, АТ к компонентам межклеточного пространства).

Их обнаружение может позволить диагностировать аутоиммунную причину заболевания, определить оптимальную тактику лечения [6–8, 10, 18]

В нашей работе при определении АТ к миокарду в 98% случаев результат был отрицательным. Нами также проанализированы дополнительные показатели диагностики миокардита. Уровни КФК, СРБ, тропонина I и NT-proBNP могут свидетельствовать об отсутствии острого/хронического воспалительного процесса у обследуемой группы пациентов.

Ограничения исследования

К ограничениям в исследовании относится малое число обследованных пациентов с ревматоидными компонентами АПС. У данной когорты пациентов, возможно, имеется более частое поражение сердца. Также к ограничению исследования можно отнести отсутствие в протоколе эндомиокардиальной биопсии как наиболее надежного показателя наличия воспалительного процесса. Ограниченный объем выборки пациентов не позволил экстраполировать полученные данные на всю популяцию пациентов с АПС 2, 3 типов в РФ в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с АПС взрослых начинают наблюдаться у эндокринолога в молодом или среднем возрасте. Необходимо учитывать потенциальную возможность развития у них аутоиммунного поражения миокарда, особенно при сочетании эндокринной и ревматологической патологии. По результатам нашей работы у пациентов с АПС 2 типа получены МРТ-данные, свидетельствующие о функциональных изменениях миокарда (91% случаев). Аутоиммунная причина данных изменений по результатам определения АТ к миокарду не подтверждена у большинства обследованных пациентов. Положительный результат выявлен у 1 пациента (2%), у которого имелось сочетание эндокринных (первичная ХНН, первичный гипотиреоз) и ревматологического компонентов (дерматомиозит) АПС. Ни в одном случае не выявлено одновременного повышения показателей «повреждения» миокарда (тропонин I и NT-proBNP), изолированно NT-proBNP был повышен у 14% пациентов. Показатели КФК имели отклонение в 6%, а СРБ — в 14% случаев, при отсутствии признаков миокардита у пациентов по результатам МРТ. Таким образом, вопрос о необходимости проведения рутинного лабораторно-инструментального обследования сердечно-сосудистой системы у взрослых больных АПС при отсутствии клинических признаков поражения миокарда остается открытым и нуждается в дальнейшем изучении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Грант РФФИ № 17-75-30035 «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация»

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

Участие авторов. Трошина Е.А., Молашенко Н.В. — концепция и дизайн исследования; Молашенко Н.В., Бабаева Д.М., Малышева Н.М., Бостанова Ф.А. — сбор и обработка материала; Молашенко Н.В. — написание текста; Трошина Е.А., Бабаева Д.М., Никанкина Л.В., Малышева Н.М. — редактирование.

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

БЛАГОДАРНОСТИ

Коллектив авторов выражает благодарность врачу-ревматологу ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России Паневину Тарасу Сергеевичу за методическую помощь в работе, ООО «Центр лечения суставов и сердца», г. Москва, за проведение в лаборатории центра анализов на антитела IgG к антигенам сердечной мышцы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ларина А.А., Трошина Е.А., Иванова О.В. Аутоиммунные полигланулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики // *Проблемы эндокринологии*. — 2014. — Т.60. — №3. — С. 43–52. [Larina AA, Troshina EA, Ivanova ON. Autoimmune polyglandular syndromes in the adults: the genetic and immunological diagnostic criteria. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(3):43–52. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201460343-52.
2. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinology*. 2009;161(1):11–20. doi: 10.1530/eje09-0044.
3. Шульгина В.Ю., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Поражения миокарда при тиреотоксикозе: особенности течения, исходы, отдаленный прогноз // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2006. — Т.2. — №4. — С. 21–30. [Shulgina VYu, Fadeyev VV, Melnichenko GA. Myocardial lesion in hyperthyroidism: natural history, outcomes, prognosis. *Clinical and experimental thyroidology*. 2006;2(4):21–30. (In Russ.)].
4. Marvisi M, Brianti M, Marani G, et al. Hyperthyroidism and pulmonary hypertension. *Resp Med*. 2002;96(4):215–220. doi: 10.1053/rmed.2001.1260.
5. Li JH, Safford RE, Aduen JF, et al. Pulmonary hypertension and thyroid disease. *Chest*. 2007;132(3):793–797. doi: 10.1378/chest.07-0366.
6. Моисеева О.М., Митрофанова Л.Б., Пахомов А.В., и др. Спорные вопросы диагностики миокардитов // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. — 2010. — Т.9. — №4. — С. 234–241. [Moiseeva OM, Mitrofanova LB, Pahomov AV, et al. Spornyye voprosy diagnostiki miokarditov. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachey*. 2010;9(4):234–241. (In Russ.)].
7. Дерюгин М.В., Бойцов С.А. *Хронические миокардиты*. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. — 288 с. [Deryugin MV, Boytsov SA. *Khronicheskiye miokardity*. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2005. 288 p. (In Russ.)].
8. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Чернюк С.В. Миокардит: современный взгляд на этиологию и патогенез заболевания // *Украинский кардиологический журнал*. — 2012. — №2. — С. 84–91. [Kovalenko VN, Nesukai YeG, Cherniuk SV. Myocarditis: a contemporary look on the etiology and pathogenesis of the disease. *Ukrainskii kardiologicheskii zhurnal*. 2012;(2):84–91. (In Russ.)].
9. Caforio AL, Goldman JH, Baig MK, et al. Cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy become undetectable with disease progression. *Heart*. 1997;77(1):62–67. doi: 10.1136/hrt.77.1.62.
10. Полятаев А.Б. *Новые подходы в раннем выявлении патологических изменений в организме человека (иммунохимический скрининг как основа стратегии перехода от лечебной к превентивной медицине)*. Методические рекомендации для врачей. 2-е изд. — М.: МИЦ Иммунокулус, 2011. — 64 с. [Poletaev AB. *Novyye podkhody v ranem vyavlenii patologicheskikh izmeneniy v organizme cheloveka (immunokhimicheskiy skрининг kak osnova strategii perekhoda ot lechebnoy k preventivnoy meditsine)*. Metodicheskiye rekomendatsii dlya vrachey. 2nd ed. Moscow: MIC Immunkulus; 2011. 64 p. (In Russ.)].
11. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(23):2614–2662. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.011.
12. Sezai A, Hata M, Minami K. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy with Schmidt's syndrome. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;58(5):309–316. doi: 10.1055/s-0029-1185884.
13. Nielsen TD, Steenbergen C, Russell SD. Nonischemic cardiomyopathy associated with autoimmune polyglandular syndrome type II. *Endocr Pract*. 2005;13(1):59–62. doi: 10.4158/EP.13.1.59.
14. De Giorgi A, Fabbian F, Tiseo R, et al. Takotsubo cardiomyopathy and endocrine disorders: a mini-review of case reports. *Am J Emerg Med*. 2014;32(11):1413–1417. doi: 10.1016/j.ajem.2014.07.030.
15. Cardio KN, Chhabra L, Ahmad SA, et al. Case report: autoimmune polyglandular syndrome Type 2 complicated by acute adrenal crisis and pericardial tamponade in the setting of normal thyroid function. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2015;11(4):250–252. doi: 10.14797/mdcj-11-4-250.
16. Campean R, Hasun M, Stöller Berger C, et al. Takotsubo-like syndrome triggered by fludrocortisone overdose for Addison's disease: a case report. *J Med Case Rep*. 2016;10(1):281. doi: 10.1186/s13256-016-1074-5.
17. Мочула О.В. *Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением в оценке повреждения миокарда при некоронарогенных поражениях сердца*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2017. — 27 с. [Mochula OV. *Magnitno-rezonansnaya tomografiya s kontrastnym usileniyem v otsenke povrezhdeniya miokarda pri nekoronarogennykh porazheniyakh serdtsa*. [dissertation abstract] Tomsk; 2017. 27 p. (In Russ.)].
18. Диагностика и лечение миокардитов. Проект клинических рекомендаций // *Евразийский кардиологический журнал*. — 2019. — №2. — С. 22–44. [Diagnosis and treatment of myocarditides. Draft clinical guidelines. *Eurasian heart journal*. 2019;(2):22–44. (In Russ.)].
19. Mavrogeni S, Markussis V, Bratis K, et al. Hyperthyroidism induced autoimmune myocarditis. Evaluation by cardiovascular magnetic resonance and endomyocardial biopsy. *Int J Cardiol*. 2012;158(1):166–168. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.04.089.
20. Fatourechi V, Edwards WD. Graves' disease and low-output cardiac dysfunction: implications for autoimmune disease in endomyocardial biopsy tissue from eleven patients. *Thyroid*. 2000;10(7):601–605. doi: 10.1089/thy.2000.10.601.

Рукопись получена: 30.07.2020. Одобрена к публикации: 25.08.2020. Опубликовано online: 30.09.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Молашенко Наталья Валерьевна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация [Natalya V. Molashenko, MD, PhD]; адрес 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia], ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-1210>; eLibrary SPIN: 5679-2808; e-mail: molashenko@mail.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, prof.]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

Бабаева Диана Мажлумовна, врач-рентгенолог [Diana M. Babaeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2812-7017>; eLibrary SPIN: 6431-9855; e-mail: dianababaeva1@yandex.ru

Мальшева Наталья Михайловна, к.б.н. [Natalia M. Malysheva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7321-9052>; eLibrary SPIN: 5793-2550, e-mail: natalya.m@list.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.б.н. [Larisa V. Nikankina, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8380-3825>; eLibrary SPIN: 2794-0008, e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru

Бостанова Фатима Аслановна, клинический аспирант [Fatima A. Bostanova, Research fellow]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5824-9536>; eLibrary SPIN: 4595-5832; e-mail: fabostanova@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Молашенко Н.В., Трошина Е.А., Бабаева Д.М., Малышева Н.М., Никанкина Л.В., Бостанова Ф.А. Инструментально-лабораторные показатели состояния миокарда у взрослых пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом 2, 3 типов // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №4. — С. 16–23. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12554>

TO CITE THIS ARTICLE:

Molashenko NV, Troshina EA, Babaeva DM, Nikankina LV, Malysheva NM, Bostanova FA. Instrumental and laboratory parameters of myocardial function in adult patients with autoimmune polyglandular syndrome type 2, 3. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):16–23. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12554>

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ: СОВРЕМЕННАЯ ПАРАДИГМА

© Е.Е. Баранова^{1,2*}, Н.А. Бодунова³, М.В. Воронцова⁴, Г.С. Захарова⁴, М.В. Макарова^{2,5}, П.О. Румянцев⁴, И.Е. Хатьков³

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

²Медико-генетическая лаборатория ООО «Эвоген», Москва, Россия

³Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова, Москва, Россия

⁴Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

⁵Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Около 5–10% злокачественных новообразований (ЗНО) являются наследственными. Носители мутаций, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами (НОС), подвержены высокому риску развития опухолей в детском и молодом возрасте, а также синхронных и метасинхронных множественных опухолей. При этом данная группа заболеваний остается в основном онкологической проблемой, а клинические решения принимаются только при выявлении ЗНО у носителей патогенных мутаций.

Для носителей мутаций, ассоциированных с НОС, должны быть разработаны индивидуальные рекомендации по скринингу, лечению и профилактике онкологических заболеваний, чтобы предотвратить неблагоприятный исход заболевания. Важна идентификация пациентов группы риска врачами всех специальностей для дальнейшего направления на медико-генетическое консультирование с молекулярно-генетическим тестированием (при наличии показаний). Остаются открытыми вопросы стандартизации критериев отбора для проведения генетических тестов, дальнейшей тактики профилактики, скрининга и лечения большого количества наследственных онкологических заболеваний.

Этот обзор создан с целью информирования врачей разных специальностей, в том числе эндокринологов, о НОС. Он позволит ознакомиться с основными клиническими особенностями некоторых синдромов, облегчит понимание разницы между наследственным и ненаследственным раком, распознавание признаков наследственного рака, а также познакомит с показаниями для генетического обследования и генетического консультирования больного. Вместе с тем существенные различия между международными и отечественными рекомендациями по скрининговым мероприятиям, диагностике и лечению НОС определяют необходимость пересмотра существующих и разработки новых алгоритмов медицинского сопровождения пациентов с НОС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: наследственные опухолевые синдромы; моногенные заболевания; молекулярно-генетическая диагностика; генетическое консультирование; скрининг; полногеномное секвенирование.

HEREDITARY CANCER SYNDROMES: A MODERN PARADIGM

© Elena E. Baranova^{1,2*}, Natalia A. Bodunova³, Maria V. Vorontsova⁴, Galina S. Zakharova⁴, Maria V. Makarova^{2,5}, Pavel O. Romyantsev⁴, Igor E. Hat'kov³

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²LLC Evogen, Moscow, Russia

³The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

⁴Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

⁵Russian People's Friendship University (RUDN University), Moscow, Russia

About 5–10% of malignant neoplasms (MN) are hereditary. Carriers of mutations associated with hereditary tumor syndromes (HTS) are at high risk of developing tumors in childhood and young age and synchronous and metachronous multiple tumors. At the same time, this group of diseases remains mainly an oncological problem, and clinical decisions are made only when MNs are detected in carriers of pathogenic mutations.

Individual recommendations for cancer screening, treatment, and prevention should be developed for carriers of mutations associated with HTS to prevent an adverse outcome of the disease. It is essential to identify patients at risk by doctors of all specialties for further referral to medical and genetic counseling with molecular genetic testing (in case of indications). The problems of standardization of enrollment criteria for genetic tests, further tactics of prevention, screening, and treatment of many hereditary oncological diseases remain unsolved.

This review was created to inform doctors of various specialties, including endocrinologists, about the HTS. This allows them to get acquainted with main clinical features of specific syndromes, helps to understand the difference between hereditary and non-hereditary cancer, recognize signs of hereditary cancer, and introduce the indications for genetic examination and genetic counseling of the patient. Also, significant differences between international and domestic recommendations

on screening measures, diagnosis, and treatment of HTS underline the need to review the existing and develop new algorithms for medical support of patients with HTS.

KEYWORDS: *hereditary cancer syndromes; single-gene defects; genetic testing; genetic counseling; genetic carrier screening; next generation sequencing.*

Врачи практически любых специальностей на протяжении своей карьеры сталкиваются с наследственными опухолевыми синдромами (НОС). На наследственные формы рака приходится 5–10% всех злокачественных новообразований (ЗНО) [1, 2]. Важно идентифицировать этих пациентов, поскольку им требуется особое долгосрочное медицинское сопровождение. Необходимым является наблюдение родственников, у которых может быть повышенный риск развития рака. Поэтому врач соответствующей специальности и врач-генетик должны подробно информировать пациентов и их кровнородственных членов семьи, обратившихся на консультацию, о генетически детерминированных рисках развития ЗНО и о конкретных скрининговых обследованиях. Пациенты, у которых есть подозрение на НОС, всегда должны быть под наблюдением целого ряда специалистов, то есть им необходим широкий междисциплинарный подход.

ПРИЧИНЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

При НОС человек из-за наследуемой мутации имеет повышенный риск развития определенных опухолей, которые могут манифестировать в молодом или детском возрасте. Чаще всего опухоль возникает на 20–25 лет раньше, чем в случае спорадического рака той же локализации. Как правило, повышенный риск развития рака обусловлен мутацией одного гена (моногенные наследственные заболевания). Соответствующие гены обычно выполняют контрольные функции в регуляции клеточного цикла, восстановления повреждений ДНК или клеточной гибели. Опухоли, характерные для НОС, часто имеют определенные морфологические и иммуногистохимические особенности.

Спорадически возникающие (ненаследственные) опухоли могут быть вызваны мутациями в тех же генах, что и НОС, однако в этом случае генетические изменения в клетках соответствующей ткани развиваются в течение жизни конкретного пациента. В отличие от наследственных, соматические мутации (мутации в отдельных клетках организма, но не в половых) не передаются потомству.

Большинство наследственных онкологических заболеваний связаны с «мутацией зародышевой линии», герминальной мутацией, которая попадает в зиготу с яйцеклеткой или сперматозоидом и, следовательно, присутствует в каждой клетке нового организма. Таким образом, первый шаг в развитии рака уже сделан. Это объясняет, почему пациенты с НОС имеют чрезвычайно высокий риск развития заболевания и преимущественно в молодом возрасте. По одной из гипотез, это связано с 2-ступенчатой инактивацией гена. Злокачественная трансформация происходит тогда, когда в клетках организма возникают вовлеченные в онкологический процесс соматические мутации в том же гене, где и герминальная [3]. Вместе с тем в настоящее время существуют и другие объяснения патогенеза НОС [4]. Большинство НОС имеют аутосомно-доминантный тип наследования, при котором существует 50%

вероятность передачи патогенной мутации потомству.

Поскольку ЗНО широко распространены в популяции, необходимо сформировать показания для проведения скрининга НОС и молекулярно-генетического анализа.

АНАМНЕЗ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

Тщательный сбор анамнеза крайне важен для выявления пациентов с повышенным риском НОС.

Информация, требующаяся для клинико-генеалогического анализа, обязательно должна содержать данные о случаях рака у пробанда и у его кровных родственников (1 и 2 степени родства); о возрасте, в котором опухоли были диагностированы; данные о дополнительных факторах, повышающих риск НОС (например, принадлежность к ашкеназским евреям повышает вероятность наличия мутаций в *BRCA1* и *BRCA2*).

Основные признаки НОС (особенно если отмечается одновременно несколько):

- семейный анамнез, обуславливающий высокий риск развития злокачественной опухоли у конкретного человека или членов семьи (кровных родственников), в частности, диагностированный у нескольких прямых родственников такой же тип рака (особенно в случае редких заболеваний), как у пациента, или различные типы рака у нескольких родственников;
- развитие нескольких типов опухолей (синхронно или метахронно);
- двустороннее поражение органов;
- необычно ранний возраст начала заболевания у пациента (например, колоректальный рак до 30 лет) или случаи детского рака у его сиблингов;
- предрасположенность к определенным типам опухолей в одной этнической группе;
- врожденные дефекты, ассоциированные с НОС (например, определенные пигментные пятна на коже и костные аномалии, ассоциированные с развитием нейрофиброматоза I типа);
- несвойственный для данного пола тип рака (например, рак молочной железы у мужчин).

Также по каждому типу рака существуют признаки, которые повышают вероятность наличия НОС [5].

В этих случаях целесообразно направить пациента и его родственников к врачу-генетику для более тщательного сбора анамнеза. При необходимости врач-генетик порекомендует дополнительные диагностические процедуры и предложит индивидуальные схемы скрининга для ранней диагностики. Скрининговые мероприятия могут облегчить раннюю диагностику рака и лечение предраковых состояний, тем самым улучшая прогноз.

Стоит отметить, что зачастую наличие в семье нескольких членов с опухолями одного типа связано не с генетическими факторами, а с общими для них вредными факторами среды или образом жизни (например, курение или

ожирение). Поэтому при описании семейной истории необходимо оценить и наличие негенетических факторов риска.

ДИАГНОСТИКА И СКРИНИНГ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

Методы визуализации играют важную роль в скрининге и диагностике НОС. Многие опухоли, ассоциированные с НОС, имеют характерные черты [6, 7]. Если врач-радиолог знаком с данными признаками, он может заподозрить опухоль, связанную с НОС.

Для скрининга подобных опухолей используют различные типы визуализации. Для щитовидной железы, яичников, яичек и почек применяют ультразвуковую диагностику. Для молочных желез, мозга, шеи и брюшной полости — магнитно-резонансную томографию (МРТ) с контрастированием. Также применяется МРТ всего тела, например, для пациентов с мутациями *TP53* [8]. В работе Aupurindi S.A. и соавт. продемонстрировано, что чувствительность и специфичность такой МРТ достигает 100 и 94% соответственно для детей с НОС [9]. В настоящее время проводится клиническое МРТ-тестирование всего тела для раннего выявления различных НОС [10]. Функциональная визуализация с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) применяется для оценки степени заболевания и для наблюдения после лечения. Альтернативой молекулярной визуализации ПЭТ с ^{18}F -ФДГ при диагностике опухолей с низким метаболизмом глюкозы (например, рака щитовидной железы) может выступать диффузионная МРТ, которая не требует использования контраста [11]. Компьютерная томография (КТ) и ПЭТ/КТ также применяются для онкологической визуализации, однако имеют ограничения для педиатрических пациентов в связи с кумулятивным облучением [12].

Ключевой частью скрининга НОС является генетический анализ. Выявление патогенной мутации у больного дает возможность подтвердить, что наблюдаемое состояние является следствием НОС или рассчитать риск развития заболевания и определить прогноз для родственников пациента, которые могут быть проверены на статус носительства мутации.

Крупные проспективные исследования эффективности существующих программ раннего выявления продемонстрировали преимущества регулярного скрининга людей из групп риска [13, 14].

КОНСУЛЬТАЦИЯ ГЕНЕТИКА

Консультация врача-генетика, специализирующегося в области онкогенетики, является обязательной при подозрении НОС. В противном случае существует вероятность ошибочного выбора методов тестирования и неверной интерпретации полученных данных [15, 16].

Вначале врач-генетик описывает индивидуальную и семейную историю для определения вероятности наличия НОС, а также возможные варианты НОС. После этого определяются генетические тесты и другие исследования (лабораторные и инструментальные), необходимые для подтверждения диагноза.

Генетическое тестирование может быть более информативным при наличии прямого родственника с ранее выявленным или текущим диагнозом рака. Если у одного

члена семьи будет подтвержден НОС, то все родственники (имеющие или нет опухолевые заболевания или другие симптомы), которые могут унаследовать его, должны рассмотреть возможность генетического тестирования. Знание существующих рисков развития рака позволит выбрать тактику ведения пациентов для предотвращения или раннего выявления заболевания.

После получения результатов генетических тестов в обязательном порядке проводится еще одна консультация врача-генетика для корректной интерпретации выявленных мутаций и формирования рекомендаций по дальнейшему наблюдению пациента. Врач должен разъяснить генетические и клинические аспекты заболевания (имеющегося или потенциального), донести плюсы и минусы генетического тестирования для кровных родственников пациента [17].

Необходимо помнить, что при любом генетическом тестировании существует ряд неопределенностей, затрудняющих индивидуальный прогноз (именно поэтому важно наличие опыта у врача, интерпретирующего данные). Во-первых, не у всех носителей патогенных мутаций развивается рак. Важным критерием является так называемая пенетрантность выявленных вариантов генов. Во-вторых, существуют различия в экспрессивности, когда люди, следующие один вариант, могут различаться по степени проявления признаков и симптомов синдрома, включая развитие ассоциированного рака [18]. В частности, на это влияют образ жизни и экологические факторы. В-третьих, результаты тестирования могут оказаться неинформативными, например, у пациента выявлены мутации с неизвестным клиническим значением (*variant of uncertain significance, VUS*). Некоторые VUS впоследствии могут быть реклассифицированы как ассоциированные с повышенным риском развития рака, поэтому генетической лаборатории важно поддерживать связь с пациентом для информирования о возможных изменениях в интерпретации результатов его теста. В-четвертых, даже отрицательный результат не означает отсутствие НОС, т.к. тестирование могло затрагивать не все патогенные мутации (например, если некоторые из них пока неизвестны) [19]. В последнем случае, когда известные патогенные мутации не выявлены, но семейный анамнез четко указывает на наличие НОС, целесообразно применять меры профилактики и вести наблюдение.

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Для анализа на герминальные мутации может быть использован различный биологический материал, однако чаще всего это кровь пациента, собранная в пробирку с антикоагулянтом (этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА), цитратом натрия) или высушенная на фильтре.

Изначально генетическое тестирование при подозрении на НОС проводилось для отдельных генов с использованием метода секвенирования по Сэнгеру. Например, для подтверждения синдрома Линча анализировались гены системы репарации ДНК — *MLH1*, *MSH2* и *MSH6* [20]. При использовании метода Сэнгера для минимизации стоимости тестирование проводится последовательно, при этом врачу необходимо определить порядок проверки патогенных вариантов от наиболее вероятных к менее вероятным.

С постепенным открытием большего числа патогенных мутаций, а также с развитием технологий высокопроизводительного секвенирования (Next Generation Sequencing, NGS) все большее практическое значение приобретает мультигенное тестирование с одновременным анализом множества генов [21]. Это сокращает время до получения результатов, когда необходимо проанализировать три и более генов. Так как тестирование включает анализ генов с разной пенетрантностью, в отдельных случаях даже низкой или неизвестной, при более широком его использовании в клинической практике происходит интенсивное накопление информации о новых патогенных вариантах, а также уточнение пенетрантности уже известных [22]. Кроме того, применение метода NGS позволяет сопоставить определенные сочетания мутаций с наблюдаемым при НОС фенотипом, выявить новые корреляции мутаций и повышенного риска рака (например, повышение вероятности рака молочной железы при наличии мутации в гене *PMS2*) [23]. В то же время повышается вероятность обнаружения мутаций с неизвестным клиническим значением. Это, а также отсутствие клинических рекомендаций при выявлении вариантов со средней или низкой пенетрантностью затрудняет интерпретацию данных [24].

Еще больше информации и одновременно неопределенности дает использование полноэкзомного и полногеномного секвенирования. Таким способом могут быть получены данные о новых патогенных вариантах, но для определения их пенетрантности требуется исследование больших групп пациентов на протяжении длительного времени [25]. С учетом высокой стоимости анализа такой подход редко применяется в клинической практике, однако потенциально имеет перспективы более широкого использования, в том числе ввиду постепенного снижения цены. Применение полноэкзомного и полногеномного секвенирования целесообразно, если другие генетические методы не позволяют выявить причину НОС [26].

Вне зависимости от того, какой был получен результат, генетическое тестирование может быть полезно в следующих случаях [27]:

- если результат является положительным, пациент будет иметь возможность управлять рисками (например, смена образа жизни, регулярное прохождение обследований или превентивное хирургическое вмешательство могут повысить шансы на благополучный исход);
- если рак уже диагностирован, результаты генетического тестирования могут быть полезны при выборе методов терапии;
- если результат является информативным отрицательным, пациент будет знать, что не унаследовал патогенный вариант гена, что важно для психологического спокойствия;
- при положительном результате члены семьи также будут иметь возможность узнать о своих рисках НОС.

Однако возможны и негативные последствия генетического тестирования [28]. В первую очередь это психологический стресс при обнаружении патогенного варианта или при получении неинформативного результата (например, при обнаружении *VUS*). При отрицательном результате тестирования возможно чувство вины перед родственниками, у которых были выявлены генетические нарушения. Надо отметить и то, что стоимость генетического тестирования, хоть и постоянно снижается,

остается высокой. Поэтому очень важно, чтобы пациент давал информированное согласие на генетическое тестирование, осознавая как его возможную пользу, так и существующие ограничения.

ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

После подтверждения НОС к пациентам должны применяться особые подходы для профилактики и терапии заболевания. В случае если заболевание еще не манифестировало, основой профилактики является регулярное прохождение осмотров и определение уровней биомаркеров (таблица). При выявлении некоторых мутаций рекомендованы профилактические операции по удалению органа, подверженного высокому риску развития рака. Например, при отдельных мутациях гена *RET* пациентам с синдромом множественных эндокринных неоплазий показана тиреоидэктомия в течение первого года жизни [29]. При мутациях в *TP53*, *BRCA1*, *BRCA2*, связанных с повышенным риском развития рака молочной железы, – контралатеральная профилактическая мастэктомия [30].

Все больше данных свидетельствует о необходимости использования персонализированного подхода к выбору специфических методов терапии НОС, к которым относятся:

- таргетная терапия, например, использование ингибиторов тирозинкиназы *RET* для больных с наследственным раком щитовидной железы, имеющих нарушения в гене *RET* [31], и применение ингибиторов *PARP* для пациентов с раком молочной железы и мутациями *BRCA* [32];
- решение вопроса об исключении радиотерапии, например, при мутациях *TP53* (т.к. в этом случае риск новых постлучевых новообразований выше, чем риск от наличия регионарных метастазов) [33];
- изменение схем лечения, например, связанных с повышенной чувствительностью опухоли к определенным препаратам (например, к цисплатину у пациентов с мутациями *BRCA1*) [34].

Таким образом, знание генетического портрета пациента имеет диагностическое, прогностическое и терапевтическое значение.

РАСПРОСТРАНЕННЫЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ

Наследственный неполипозный колоректальный рак (ННКР, синдром Линча, ННПСС)

Рак ободочной (толстой) кишки является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний.

По данным за 2018 г., в мире диагностировано 1 800 977 случаев ЗНО толстой кишки, умерли 861 663 больных, что составило около 9% от общего количества смертей от ЗНО [35]. В России зарегистрировано около 72 000 новых случаев колоректального рака (КРР) в 2017 г., для 35 267 больных заболевание стало причиной смерти. В структуре заболеваемости ЗНО среди пациентов обоих полов рак толстой кишки занимал 2-е место в 2017 г. [36]. Около 3–5% случаев КРР связано с одним из наследственных синдромов, ассоциированных с раком толстой кишки [37, 38, 39, таблица].

Таблица. Международные рекомендации по скринингу и лечению наследственных опухолевых синдромов в зависимости от выявленных генетических изменений (начало)

| Ген | Синдром/вовлечение эндокринной системы | Сообщество | Рекомендованный возраст начала скрининговых мероприятий/лечения |
|------------------------------|---|--------------------|---|
| <i>BRCA1/BRCA2</i> | Наследственный рак молочной железы и яичников/ рак поджелудочной железы | NCCN, CAPS | Самообследование молочных желез (18 лет), обследование у врача-маммолога (25 лет), МРТ молочных желез (25 лет), маммография (30 лет), мастэктомия (индивидуально с учетом клиничко-анамнестических данных), СА-125 и трансвагинальное УЗИ (30 лет), удаление яичников и труб (35–40 лет — <i>BRCA1</i> , 35–45 лет — <i>BRCA2</i>), обследование грудной железы у мужчин (35 лет), скрининг рака простаты (40 лет) |
| <i>MLH1</i> | | | |
| <i>MSH2</i> | Синдром Линча (семейный неполипозный рак толстой кишки)/ рак поджелудочной железы, яичников | NCCN, CAPS, USMSTF | Колоноскопия (20–25 лет), гистерэктомия и сальпингоофорэктомия (после рождения детей), исследования эндометрия, СА-125 и трансвагинальное УЗИ (30–35 лет), уринолизис (25–35 лет), прием аспирина, колоректальные исследования, скрининг, обследования поджелудочной железы |
| <i>MSH6</i> | | | |
| <i>PMS2</i> | | | |
| <i>EPCAM</i> | | | |
| <i>APC</i> | Семейный аденоматозный полипоз/ дифференцированный рак щитовидной железы (часто папиллярный); рак поджелудочной железы | NCCN | Колоноскопия/сигмоидоскопия (10–15 лет), колоректальные обследования, МРТ/КТ (20–25 лет), пальпация щитовидной железы + УЗИ (поздний пубертат), пальпация живота, МРТ/КТ по показаниям |
| <i>MUTYH</i> (2 копии) | <i>MUTYH</i> -ассоциированный полипоз/ рак яичников | NCCN | Колоноскопия (25–30 лет), колоректальные исследования, эндоскопия (30–35 лет) |
| <i>MUTYH</i> (1 копия) | <i>MUTYH</i> -ассоциированный колоректальный рак/ рак яичников | NCCN | Колоноскопия (40 лет) |
| <i>CDKN2A</i> <i>CDK4</i> | Меланома/ рак поджелудочной железы | MGC | Защита кожи, обследование у дерматолога (10 лет) |
| <i>PTEN</i> | Синдром <i>PTEN</i> -гамартом/ дифференцированный рак щитовидной железы (особенно фолликулярный); многоузловой зоб | NCCN | Самообследование молочных желез (18 лет), МРТ молочных желез (30–35 лет), маммография (30–35 лет), мастэктомия (индивидуально), биопсия эндометрия/УЗИ (30–35 лет), гистерэктомия, УЗИ щитовидной железы (с момента постановки диагноза), колоноскопия (35 лет), УЗИ почек (40 лет) |
| <i>TP53</i> | Ли-Фраумени/ адренокортикальная карцинома; дифференцированный рак щитовидной железы | NCCN | Комплексное клиническое обследование в детстве, самообследование молочных желез (18 лет), обследования у маммолога (20–25 лет), МРТ всего тела (индивидуально), МРТ молочных желез (20 лет), маммография (30 лет), мастэктомия (индивидуально), колоноскопия (25 лет), обследования кожи |
| <i>STK11</i> | Синдром Пейтца–Егерса/ рак поджелудочной железы; стромальные опухоли яичников; рак яичек (крупноклеточная кальцифицирующая опухоль клеток Сертоли) | NCCN, CAPS | Маммография и МРТ молочных желез (25 лет), колоноскопия и эзофагогастродуоденоскопия (поздний пубертат), КТ или МРТ (8–10 лет), обследование поджелудочной железы и другие виды скрининга (30–35 лет), УЗИ органов малого таза (18–20 лет), обследования яичек (10 лет) |

Таблица. Международные рекомендации по скринингу и лечению наследственных опухолевых синдромов в зависимости от выявленных генетических изменений (окончание)

| Ген | Синдром/вовлечение эндокринной системы | Сообщество | Рекомендованный возраст начала скрининговых мероприятий/лечения |
|---------------|---|------------|---|
| <i>CDH1</i> | Наследственный диффузный рак желудка/ карцинома вилочковой железы; рак яичников | NCCN | Эндоскопия с биопсией, гастрэктомия (18 лет), колоноскопия (40 лет), лечение <i>Helicobacter pylori</i> , самообследование молочных желез (18 лет), обследование у врача-маммолога (25 лет), МРТ молочных желез (25 лет); маммография (30 лет), мастэктомия (индивидуально) |
| <i>BMPR1A</i> | Синдром ювенильного полипоза/ рак поджелудочной железы | NCCN | Колоноскопия и эндоскопия верхних отделов (15 лет), обследования прямой кишки |
| <i>SMAD4</i> | Синдром ювенильного полипоза (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT))/ рак поджелудочной железы | NCCN, HHT | Колоноскопия и эндоскопия верхних отделов (15 лет), обследования прямой кишки; контроль анемии; МРТ головного мозга; могут быть рекомендованы Эхо-КГ и КТ органов грудной полости |
| <i>PALB2</i> | <i>PALB2</i> -ассоциированный риск развития рака/ рак поджелудочной железы | NCCN | Маммография и МРТ молочных желез (30 лет); обследование поджелудочной железы; возможна мастэктомия; скрининг рака грудной железы у мужчин |
| <i>CHEK2</i> | <i>CHEK2</i> -ассоциированный риск развития рака/ рак щитовидной железы | NCCN | Маммография и МРТ молочных желез (40 лет); мастэктомия с учетом семейного анамнеза; колоноскопия (40 лет); скрининг рака грудной железы у мужчин |
| <i>ATM</i> | <i>ATM</i> -ассоциированный риск развития рака/ рак поджелудочной железы | NCCN, CAPS | Маммография и МРТ молочных желез (40 лет); обследование поджелудочной железы; др. виды скрининга |
| <i>NBN</i> | <i>NBN</i> -ассоциированный риск развития рака/ рак яичников | NCCN, AUA | Скрининг рака простаты (45 лет); маммография и МРТ молочных желез (40 лет) |
| <i>BARD1</i> | <i>BARD1</i> -ассоциированный риск развития рака | | Индивидуальный план скрининга рака молочной железы |
| <i>BRIP1</i> | <i>BRIP1</i> -ассоциированный риск развития рака/ рак яичников | NCCN | Двусторонняя сальпингооариэктомия; индивидуальный скрининг рака молочной железы и яичников, мероприятия по снижению риска |
| <i>RAD51C</i> | <i>RAD51C</i> -ассоциированный риск развития рака/ рак яичников | NCCN | Двусторонняя сальпингооариэктомия; индивидуальный скрининг рака молочной железы и яичников, мероприятия по снижению риска |
| <i>RAD51D</i> | <i>RAD51D</i> -ассоциированный риск развития рака/ рак яичников | NCCN | Двусторонняя сальпингооариэктомия; индивидуальный скрининг рака молочной железы и яичников, мероприятия по снижению риска |
| <i>POLD1</i> | Предрасположенность к колоректальному раку (Polymerase proofreading-associated syndrome/ polyposis) | NCCN | Колоноскопия (25–30 лет), инструментальное обследование толстой и прямой кишки |
| <i>POLE</i> | Предрасположенность к колоректальному раку (Polymerase proofreading-associated syndrome/ polyposis) | NCCN | Колоноскопия (25–30 лет), инструментальное обследование толстой и прямой кишки |

NCCN — National Comprehensive Cancer Network; CAPS — Cancer of the Pancreas Screening; AUA — American Urological Association; HHT — HHT Foundation International — Guidelines Working Group; USMSTF — US Multisociety Task Force on Colorectal Cancer.

ННКР является наиболее частой причиной наследственного колоректального рака. Этот синдром вызван мутациями в генах репарации неспаренных оснований ДНК. Характерным признаком аутосомно-доминантного наследственного синдрома является раннее возникновение преимущественно правосторонних колоректальных карцином, часто синхронных и метакронных злокачественных образований в эндометрии, почечной лоханке, мочевыводящих путях, тонкой кишке, желудке, яичниках, поджелудочной железе, желчных протоках, головном мозге и коже. Степень пенетрантности для этого заболевания составляет 80–90% [40, 41]. Примерно каждый 500-й человек в общей популяции является носителем мутаций, характерных для ННКР [42].

Клинический диагноз ННКР ставится при соблюдении критериев Amsterdam II [41]. Поскольку многие семьи не могут строго соответствовать этим критериям ввиду небольшого количества родственников и неполной пенетрантности, дополнительно установлены следующие критерии Bethesda.

Диагностические критерии для ННКР (требуется соблюдение всех)*:

1. три и более случаев гистологически подтвержденных ЗНО в семье: KPP, рак эндометрия, тонкой кишки, мочеточника или почечной лоханки; один из членов семьи является родственником I степени родства относительно двух других; должен быть исключен семейный аденоматозный полипоз;
2. в двух и более последовательных поколениях встречается ЗНО;
3. диагноз в возрасте до 50 лет по крайней мере у одного члена семьи.

Соответствие этим критериям может указывать на наличие ННКР, но не является окончательным диагнозом. Дальнейшая генетическая диагностическая оценка для ННКР должна быть выполнена в следующих случаях (критерии Bethesda [42, 43]):

1. пациенты с раком толстой кишки в возрасте до 50 лет;
2. пациенты с двумя или более опухолями в анамнезе, ассоциированными с ННКР;
3. пациенты с раком толстой кишки, имеющие по крайней мере одного родственника I степени с опухолью, ассоциированной с ННКР, в возрасте до 50 лет;
4. пациенты с раком толстой кишки, имеющие как минимум двух родственников с опухолью, ассоциированной с ННКР;
5. пациенты с колоректальными аденомами в возрасте до 40 лет без признаков полипозной болезни;
6. лица с родственником I степени, который удовлетворяет одному из первых пяти критериев.

Для новообразований, связанных с синдромом Линча, характерна микросателлитная нестабильность (накопление клетками большого количества мутаций вследствие нарушения системы репарации ДНК), что может быть определено с помощью тестирования ДНК.

Семейный аденоматозный полипоз (САП, FAP) обычно характеризуется развитием от сотен до тысяч аденоматозных полипов по всей ободочной кишке. Рост аденом, как правило, начинается на втором десятилетии жизни в ректосигмоидальном отделе. При отсутствии

лечения пациенты умирают от рака в среднем в возрасте 40 лет.

Помимо классического САП, существует также более легкое течение заболевания — аттенуированная форма, при которой у пациентов обычно развивается менее 100 аденом. Манифестация заболевания, как правило, на 10–15 лет позже, чем при классическом САП. Аденомы часто локализуются в проксимальном отделе толстой кишки. У некоторых пациентов также выявляются опухоли за пределами кишечника, особенно аденомы дна желудка, остеомы нижней и верхней челюстей, длинных трубчатых костей, рак щитовидной и поджелудочной желез, а также десмоидные опухоли (примерно в 13% случаев). Патогномичным признаком для этого заболевания является характерная врожденная гипертрофия пигментного эпителия сетчатки (congenital hypertrophy of the retinal pigment — CHRPE), которая присутствует примерно у 85% пациентов, но не влияет на зрение.

Риск смерти пациентов с САП от KPP может быть уменьшен с помощью усиленной программы раннего выявления и профилактической колэктомии.

Дифференциальная диагностика при САП:

- классический семейный аденоматозный полипоз (САП, FAP);
- аттенуированная форма семейного аденоматозного полипоза (АСАП, AFAP);
- MUTYH-ассоциированный полипоз.

Частота заболевания в общей популяции составляет 1:33 000, пенетрантность близка к 100%. САП вызывается герминальной мутацией в гене-супрессоре опухоли APC. Лица, подверженные риску САП, должны ежегодно проходить ректосигмоидоскопию с 10 лет. Решение о необходимости операции принимается на основании клинических данных. После сохраняющей прямую кишку колэктомии риск развития карциномы культи прямой кишки составляет около 13% в течение 25 лет после оперативного лечения [44]. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что вероятность смерти пациентов с САП от KPP была заметно снижена благодаря программе регулярного скрининга и профилактической колэктомии [37].

MUTYH-ассоциированные опухоли клинически сопоставимы с аттенуированной формой САП. Заболевание вызвано герминальными мутациями и является одним из немногих НОС с аутосомно-рецессивным типом наследования. Эти пациенты, соответственно, получили материнскую и отцовскую поврежденные копии гена MUTYH. Наличие MUTYH-ассоциированного рака следует заподозрить, если рак диагностируется в молодом возрасте у отдельных пациентов или у братьев и сестер, чьи родители здоровы, и/или при наличии от 15 до 20 аденом толстой кишки. Описаны неколоректальные проявления в виде рака яичников [45].

В России у всех пациентов с гистологически подтвержденным KPP рекомендовано проанализировать семейный анамнез. При диагностированном метастатическом процессе или подозрении на него рекомендовано выполнять анализ опухолевой ткани на мутации экзонов 2–4 генов KRAS и NRAS, поскольку выявленные генетические особенности могут влиять на тактику лечения (выбор таргетного агента) при наличии отдаленных метастазов.

* на основе критериев Amsterdam II [41].

Проведение генетического тестирования рекомендовано при подозрении на ННКР (анализ мутаций в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*); САП (анализ мутаций в гене *APC*); АСАП и *MUTYH*-ассоциированный полипоз (анализ мутаций в гене *MUTYH*).

Большинство НОС, связанных с развитием КРР, наследуются по аутосомно-доминантному типу. Исключениями являются *MUTYH*-ассоциированный полипоз и синдром Блума. Если САП и ННКР не подтверждены, показано медико-генетическое консультирование с целью выявления более редких синдромов: Пейтца–Егерса, Ли–Фраумени, Коудена, Блума и других [46, таблица].

Наследственный рак молочной железы и яичников (НВОС syndrome)

Приблизительно у каждой двенадцатой женщины развивается рак молочной железы в течение жизни.

Основными этиопатогенетическими факторами наследственного рака молочной железы и яичников (РМЖ и РЯ) являются изменения в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Около 5% случаев РМЖ обусловлены мутацией в одном из двух генов [47]. Известны и другие гены, мутации в которых ассоциированы с наследственными формами РМЖ и РЯ [48, таблица]. У носителей мутаций в генах *BRCA1* или *BRCA2* риск развития РМЖ и РЯ в течение жизни составляет в среднем 80% и 20–40% соответственно [49, 50]. Мужчины-носители мутации обычно не заболевают, но имеют повышенный риск рака грудной железы и могут передавать мутацию своему потомству. У мужчин-носителей мутации *BRCA1* в большей степени повышен риск рака простаты, с мутацией *BRCA2* высока вероятность рака грудной железы.

Выявление наиболее частых наследственных дефектов в генах *BRCA1* и *BRCA2* стало рутинным компонентом обследования пациенток с карциномами молочной железы и яичника. Целью подобных мероприятий является не только поиск условно здоровых родственниц-носительниц мутаций *BRCA1/2*, но и модификация схемы лекарственного лечения уже имеющегося онкологического заболевания.

Несмотря на интенсивную динамику формирования и изменения критериев для поиска мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* в международной и российской практике, можно выделить основные из них:

1. РМЖ выявлен в возрасте до 50 лет;
2. билатеральный РМЖ;
3. РМЖ и РЯ у того же самого пациента или в одной семье;
4. два или более типов рака, которые могут быть связаны с мутациями *BRCA1/2*, у одного и того же члена семьи;
5. случаи РМЖ у мужчин;
6. этническая принадлежность к евреям Ашкенази.

Патогенная мутация в генах *BRCA1/BRCA2* может быть обнаружена примерно в 50% семей с подозрением на наследственные формы РМЖ и РЯ. Если наличие в семье РМЖ и/или РЯ сопровождается выявлением мутации, родственникам из группы риска рекомендуется регулярно проходить скрининг для раннего диагностирования заболевания. Следует учитывать, что отрицательный результат тестирования на частые мутации не исключает наличия патогенных изменений в генах *BRCA1/2* или

мутаций других генов, ассоциированных с повышенным риском развития опухолей. Программа раннего выявления лиц с повышенным риском развития наследственного РМЖ и РЯ:

1. регулярное самообследование, пальпаторное обследование молочной железы у маммолога раз в 6 месяцев;
2. УЗИ молочных желез раз в 6 месяцев;
3. МРТ молочных желез раз в год.

Множественная эндокринная неоплазия типа 2 (МЭН2, MEN2)

МЭН2 встречается в субформах МЭН2а и МЭН2b [51]. Характерной чертой МЭН2а является развитие почти в 100% случаев медуллярного рака щитовидной железы (С-клеточный рак), феохромоцитомы (40–60%) и гиперпаратиреоза, обусловленного аденомой, гиперплазией или раком околощитовидных желез, которые отмечаются у 20–60% больных.

При типе МЭН2b медуллярный рак щитовидной железы может встречаться уже в раннем детстве. Пациенты с МЭН2 обычно имеют марфаноподобный тип телосложения, а также грубые черты удлиненного лица и выпуклые губы.

Мутации в протоонкогене *RET* ответственны за все субформы. Медуллярный рак щитовидной железы относительно редко встречается в популяции. Поскольку от 25 до 33% случаев заболевания развивается в рамках МЭН2, установленный диагноз медуллярного рака щитовидной железы уже, по сути, является показанием к проведению молекулярно-генетического анализа для МЭН2 [52].

С учетом высокого риска развития ЗНО щитовидной железы у носителей некоторых мутаций нередко рекомендуется профилактическая тиреоидэктомия [53]. Операция может быть рекомендована уже на первом году жизни из-за очень раннего возраста начала заболевания и практически 100% пенетрантности [54]. Для других сопутствующих заболеваний следует проводить регулярный клинический скрининг.

Синдром Ли–Фраумени

Для синдрома Ли–Фраумени является характерным высокий риск развития злокачественных опухолей в детском и молодом возрасте: РМЖ, саркомы, опухоли головного мозга, лейкемии, рак почек и надпочечников. Также он связан с повышенным риском развития опухолей других локализаций, включая меланому, рак толстой кишки и рак поджелудочной железы.

Причиной синдрома Ли–Фраумени являются герминальные мутации в гене-супрессоре опухоли *TP53*. Белок p53 играет ключевую роль в регуляции клеточного цикла. Риск развития рака для носителей мутации *TP53* в течение жизни составляет около 85% [55]. Для них характерно развитие первично-множественных опухолей в разных органах. Поскольку спектр опухолей очень широк, в настоящее время не существует целевой программы раннего выявления этого синдрома. Наличие мутаций в *TP53* может приводить к развитию РМЖ в возрасте до 30 лет [56], а медианный возраст составляет 34 года. В мировой практике у женщин есть возможность профилактической мастэктомии для уменьшения риска развития РМЖ [57].

В таблице дополнительно представлены гены, анализ мутаций которых рекомендован при подозрении на наследственные формы рака. Для некоторых генетических изменений разработаны международные рекомендации по медицинскому сопровождению пациентов-носителей. Перечень НОС все время расширяется, появляются новые и уточненные данные о различных НОС, однако не вся информация находит отражение в клинических рекомендациях. Актуальный перечень НОС с основными характеристиками их клинических проявлений и генетической основы приведен в базе данных GeneReviews [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на накопленный международный научно-практический опыт в вопросах изучения этиологии и патогенеза наследственных опухолевых синдромов, на территории Российской Федерации имеется необходимость выработки единой тактики медико-генетического консультирования и молекулярно-генетической

диагностики для их выявления. Очевидна потребность в формировании клинических рекомендаций по медицинскому сопровождению носителей мутаций в генах, ассоциированных с высоким риском развития наследственных форм рака, и внедрении программы современной молекулярно-генетической диагностики и экспертного медико-генетического консультирования в ведущие медицинские центры страны, специализирующиеся как на отдельных направлениях (например, эндокринология, колопроктология), так и на онкологии в целом.

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 написание статьи, прочли и одобрили финальный вариант рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Garber J, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol*. 2005;23(2):276–292. doi: 10.1200/jco.2005.10.042.
- Harper P. Practical genetic counselling. 6th ed. London: Hodder Arnold; 2004. 409 p.
- Knudson A. Two genetic hits (more or less) to cancer. *Nat Rev Cancer*. 2001;1(2):157–162. doi: 10.1038/35101031.
- Имянитов Е.Н. Общие представления о наследственных опухолевых синдромах // *Практическая онкология*. — 2014. — Т.15. — №3. — С. 101–106. [Imyanitov EN. Obshchie predstavleniia o nasledstvennykh opukholevykh sindromakh. *Prakticheskaiia onkologiya*. 2014;15(3):101–106. (In Russ.)].
- Hampel H, Bennett R, Buchanan A, et al. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med*. 2014;17(1):70–87. doi: 10.1038/gim.2014.147.
- Tiwari R, Singh A, Somwaru A, et al. Radiologist's Primer on imaging of common hereditary cancer syndromes. *Radiographics*. 2019;39(3):759–778. doi: 10.1148/rg.2019180171.
- Shinagare A, Giardino A, Jagannathan J, et al. Hereditary cancer syndromes: a radiologist's perspective. *Am J Roentgenol*. 2011;197(6):W1001–W1007. doi: 10.2214/ajr.11.6465.
- Ballinger M, Ferris N, Moodie K, et al. Surveillance in Germline TP53 mutation carriers utilizing whole-body magnetic resonance imaging. *JAMA Oncol*. 2017;3(12):1735–1736. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.
- Anupindi S, Bedoya M, Lindell R, et al. Diagnostic performance of whole-body MRI as a tool for cancer screening in children with genetic cancer-predisposing conditions. *Am J Roentgenol*. 2015;205(2):400–408. doi: 10.2214/ajr.14.13663.
- ClinicalTrials.gov [Internet]. Screening with whole body MRI for detection of primary tumors in children and adults with Li-Fraumeni syndrome (LFS) and other cancer predisposition syndromes. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02950987>.
- Kwee T, Takahara T, Ochiai R, et al. Complementary roles of whole-body diffusion-weighted MRI and 18F-FDG PET: the state of the art and potential applications. *J Nucl Med*. 2010;51(10):1549–1558. doi: 10.2967/jnumed.109.073908.
- Linet M, Slovis T, Miller D, et al. Cancer risks associated with external radiation from diagnostic imaging procedures. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(2):75–100. doi: 10.3322/caac.21132.
- Aretz S, Vasen H, Olschwang S. Clinical Utility Gene Card for: Familial adenomatous polyposis (FAP) and attenuated FAP (AFAP) – update 2014. *Eur J Hum Genet*. 2014;23(6):889–889. doi: 10.1038/ejhg.2014.193.
- Boland P, Yurgelun M, Boland C. Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(3):217–231. doi: 10.3322/caac.21448.
- Brierley K, Blouch E, Cogswell W, et al. Adverse events in cancer genetic testing. *Cancer J*. 2012;18(4):303–309. doi: 10.1097/ppo.0b013e3182609490.
- Farmer M, Bonadies D, Mahon S, et al. Adverse events in genetic testing: the fourth case series. *Cancer J*. 2019;25(4):231–236. doi: 10.1097/ppo.0000000000000391.
- Daly M, Pilarski R, Yurgelun M, et al. NCCN guidelines insights: genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(4):380–391. doi: 10.6004/jnccn.2020.0017.
- Taeubner J, Wiczorek D, Yasin L, et al. Penetrance and expressivity in inherited cancer Predisposing Syndromes. *Trends Cancer*. 2018;4(11):718–728. doi: 10.1016/j.trecan.2018.09.002.
- Powers J, Ebrahimzadeh J, Katona B. Genetic testing for hereditary gastrointestinal cancer syndromes: Interpreting results in today's practice. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019;17(4):636–649. doi: 10.1007/s11938-019-00253-2.
- Vasen H, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*. 2013;62(6):812–823. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304356.
- Rahman N. Mainstreaming genetic testing of cancer predisposition genes. *Clin Med (Lond)*. 2014;14(4):436–439. doi: 10.7861/clinmedicine.14-4-436.
- Susswein L, Marshall M, Nusbaum R, et al. Pathogenic and likely pathogenic variant prevalence among the first 10,000 patients referred for next-generation cancer panel testing. *Genet Med*. 2015;18(8):823–832. doi: 10.1038/gim.2015.166.
- Ten Broeke S, Brohet R, Tops C, et al. Lynch Syndrome caused by germline PMS2 mutations: delineating the cancer risk. *J Clin Oncol*. 2015;33(4):319–325. doi: 10.1200/jco.2014.57.8088.
- Colas C, Golmard L, de Pauw A, et al. «Decoding hereditary breast cancer» benefits and questions from multigene panel testing. *Breast*. 2019;45:29–35. doi: 10.1016/j.breast.2019.01.002.
- Shahi R, de Brakeleer S, Caljon B, et al. Identification of candidate cancer predisposing variants by performing whole-exome sequencing on index patients from BRCA1 and BRCA2-negative breast cancer families. *BMC Cancer*. 2019;19(1):313. doi: 10.1186/s12885-019-5494-7.

26. 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.* 2017;39(3):371–377. doi: 10.1002/humu.23378.
27. Manahan E, Kuerer H, Sebastian M, et al. Consensus guidelines on genetic testing for hereditary breast cancer from the American society of breast surgeons. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(10):3025–3031. doi: 10.1245/s10434-019-07549-8.
28. Lumish H, Steinfeld H, Koval C, et al. Impact of panel gene testing for hereditary breast and ovarian cancer on patients. *J Genet Couns.* 2017;26(5):1116–1129. doi: 10.1007/s10897-017-0090-y.
29. Lairmore T, Diesen D, Goldfarb M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: timing of multiple endocrine neoplasia thyroidectomy and extent of central neck lymphadenectomy. *Endocr Pract.* 2015;21(7):839–847. doi: 10.4158/ep14463.dscr.
30. Song C, Teo S, Taib N, Yip C. Surgery for BRCA, TP53 and PALB2: a literature review. *Ecancermedicalscience.* 2018;12:863. doi: 10.3332/ecancer.2018.863.
31. Roskoski R, Sadeghi-Nejad A. Role of RET protein-tyrosine kinase inhibitors in the treatment RET-driven thyroid and lung cancers. *Pharmacol Res.* 2018;128:1–17. doi: 10.1016/j.phrs.2017.12.021.
32. Lima Z, Ghadamzadeh M, Arashloo F, et al. Recent advances of therapeutic targets based on the molecular signature in breast cancer: genetic mutations and implications for current treatment paradigms. *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):1–25. doi: 10.1186/s13045-019-0725-6.
33. Matsui Y, Tsuchida Y, Keng P. Effects of p53 mutations on cellular sensitivity to ionizing radiation. *Am J Clin Oncol.* 2001;24(5):486–490. doi: 10.1097/00000421-2001110000-00014.
34. Gronwald J, Byrski T, Lubinski J, Narod S. Cisplatin in breast cancer treatment in BRCA1 carriers. *Hered Cancer Clin Pract.* 2012;10 (Suppl. 4):17. doi: 10.1186/1897-4287-10-s4-a17.
35. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
36. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. — 250 с. [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii; 2018. 250 p. (In Russ.)]
37. Wells K, Wise P. Hereditary colorectal cancer syndromes. *Surg Clin North Am.* 2017;97(3):605–625. doi: 10.1016/j.suc.2017.01.009.
38. Kastrinos F, Syngal S. Inherited colorectal cancer syndromes. *Cancer J.* 2011;17(6):405–415. doi: 10.1097/jppo.0b013e318237e408.
39. Ma H, Brosens L, Offerhaus G, et al. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. *Pathology.* 2018;50(1):49–59. doi: 10.1016/j.pathol.2017.09.004.
40. Lynch H, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(10):919–932. doi: 10.1056/nejmra012242.
41. Vasen H, Watson P, Meclin J, Lynch H. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology.* 1999;116(6):1453–1456. doi: 10.1016/s0016-5085(99)70510-x.
42. Umar A, Boland C, Terdiman J, et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome) and microsatellite instability. *JNCI.* 2004;96(4):261–268. doi: 10.1093/jnci/djh034.
43. Rodriguez-Bigas M, Boland C, Hamilton S, et al. A national cancer institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *JNCI.* 1997;89(23):1758–1762. doi: 10.1093/jnci/89.23.1758.
44. Winawer S, Zauber A, Ho M, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med.* 1993;329(27):1977–1981. doi: 10.1056/nejm199312303292701.
45. Aretz S, Uhlhaas S, Goergens H, et al. MUTYH-associated polyposis: 70 of 71 patients with biallelic mutations present with an attenuated or atypical phenotype. *Int J Cancer.* 2006;119(4):807–814. doi: 10.1002/ijc.21905.
46. НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова [Интернет]. Генетическое консультирование при колоректальном раке. [NMITS onkologii im. N.N. Petrova [Internet]. Geneticheskoye konsul'tirovaniye pri kolorektal'nom rake. (In Russ.) Доступно по: https://www.niioncologii.ru/news/geneticheskoye_konsultirovaniye_pri_kolorektalnom_rake. Ссылка активна на 15.05.2020.
47. Anis AH. Mutations and cancer genesis highlights on BRCA1 and BRCA2 Genes. *J Cancer Prev Curr Res.* 2015;2(6):00063. doi: 10.15406/jcpr.2015.02.00063.
48. Apostolou P, Fostira F. Hereditary Breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int.* 2013;2013:1–11. doi: 10.1155/2013/747318.
49. Antoniou A, Pharoah P, McMullan G, et al. Evidence for further breast cancer susceptibility genes in addition to BRCA1 and BRCA2 in a population-based study. *Genet Epidemiol.* 2001;21(1):1–18. doi: 10.1002/gepi.1014.
50. Walsh T, Casadei S, Coats K, et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA.* 2006;295(12):1379–1388. doi: 10.1001/jama.295.12.1379.
51. Marini F, Falchetti A, del Monte F, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:45. doi: 10.1186/1750-1172-1-45.
52. Аметов А.С., Дзюп Т.И., Позднякова Н.В., и др. Генетические маркеры в диагностике рака щитовидной железы // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* — 2018. — Т.7. — №1. — С.42–49. [Ametov AS, Depui TI, Pozdnyakova NV, et al. Genetic markers in the diagnosis of thyroid cancer. *Endocrinology: news, opinions, training.* 2018;7(1):42–49. (In Russ.)].
53. Поляков В.Г., Шишков Р.В., Ильин А.А., и др. Результаты профилактической тиреоидэктомии у носителей герминальной мутации в гене RET в семьях с наследственными формами медуллярного рака щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* — 2016. — Т.12. — №1. — С. 22–33. [Polyakov VG, Shishkov RV, Ilyin AA, et al. Prophylactic thyroidectomy results among RET germline mutation bearers in families with hereditary forms of medullary thyroid cancer. *Clinical and experimental thyroidology.* 2016;12(1):22–33. (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket2016122-33.
54. Романчишен А.Ф., Решетов И.В., Матвеева З.С., Вабалайте К.В. Семейные формы рака щитовидной железы // *Голова и шея.* — 2015. — №3. — С. 43–46. [Romanchishen AF, Reshetov IV, Matveeva ZS, Vabalaite KV. Family forms of thyroid cancer. *Head and neck.* 2015;(3):43–46. (In Russ.)].
55. Le Bihan C, Moutou C, Brugières L, et al. ARCAD: A method for estimating age-dependent disease risk associated with mutation carrier status from family data. *Genet Epidemiol.* 1995;12(1):13–25. doi: 10.1002/gepi.1370120103.
56. McCuaig J, Armel S, Novokmet A, et al. Routine TP53 testing for breast cancer under age 30: ready for prime time? *Fam Cancer.* 2012;11(4):607–613. doi: 10.1007/s10689-012-9557-z.
57. Thull D, Vogel V. Recognition and management of hereditary breast cancer syndromes. *Oncologist.* 2004;9(1):13–24. doi: 10.1634/theoncologist.9-1-13.
58. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE. Gene Reviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>.

Рукопись получена: 23.03.2020. Одобрена к публикации: 03.08.2020. Опубликовано online: 24.09.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Баранова Елена Евгеньевна**, к.м.н. [Elena E. Baranova, MD, PhD]; адрес: г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, 123242 [address: Barrikadnaya ul., 2/1, str. 1, Moscow, 123242]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9638-2303>; eLibrary SPIN: 3163-6666; e-mail: baranova.gen@gmail.com

Бодунова Наталья Александровна, к.м.н. [Natalia A. Bodunova, MD, PhD]; e-mail: n.bodunova@mknc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3119-7673>; eLibrary SPIN: 3341-2523.

Воронцова Мария Владимировна, к.м.н. [Maria V. Vorontsova, MD, PhD]; e-mail: maria.v.vorontsova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9124-294X>; eLibrary SPIN: 4168-6851.

Захарова Галина Сергеевна, к.х.н. [Galina S. Zakharova, PhD]; e-mail: galina.s.zakharova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2548-8511>; eLibrary SPIN: 3774-6551.

Макарова Мария Владимировна [Maria V. Makarova, MD]; e-mail: makarova@evogenlab.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-9118>; eLibrary SPIN: 1638-2012.

Румянцев Павел Олегович, д.м.н. [Pavel O. Rumyantsev, MD, PhD]; e-mail: pavelrum@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>; eLibrary SPIN: 7085-7976.

Хатьков Игорь Евгеньевич, д.м.н., профессор [Igor E. Hat'kov, MD, PhD, Professor]; e-mail: i.hatkov@mknc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>; eLibrary SPIN: 5128-5820.

ЦИТИРОВАТЬ:

Баранова Е.Е., Бодунова Н.А., Воронцова М.В., Захарова Г.С., Макарова М.В., Румянцев П.О., Хатьков И.Е. Наследственные опухолевые синдромы: современная парадигма // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №4. — С. 24–34. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12366>

TO CITE THIS ARTICLE:

Baranova EE, Bodunova NA, Vorontsova MV, Zakharova GS, Makarova MV, Rumyantsev PO, Hat'kov IE. Hereditary cancer syndromes: a modern paradigm. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):24–34. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12366>

БИОЛОГИЯ ТЕЛОМЕР И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ: РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

© Е.Н. Дудинская^{1*}, О.Н. Ткачева¹, Н.В. Браилова¹, И.Д. Стражеско¹, М.В. Шестакова²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Инсулинорезистентность способствует ускорению процессов старения, но ее скорость зависит от индивидуальных особенностей метаболизма. Одной из причин разной скорости старения у лиц с инсулинорезистентностью является изначально различная «генетическая защищенность» клеток, которую многие ученые связывают с репликативным клеточным старением.

ЦЕЛЬ. Изучение взаимосвязи состояния углеводного обмена и маркеров репликативного клеточного старения у лиц с различной чувствительностью к инсулину.

МЕТОДЫ. В одномоментное исследование были включены 305 пациентов. Проведено изучение параметров углеводного обмена и биологии теломер (длина теломер лейкоцитов и активность теломеразы).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Средний возраст пациентов составил 51,5±13,3 года. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от степени инсулинорезистентности: здоровые, с инсулинорезистентностью и с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Средний возраст здоровых пациентов составил 48,82±13,87 года, лиц с инсулинорезистентностью — 53,04±12,8, с СД 2 типа — 58,4±7,90. Медиана длины теломер составила 9,76 усл. ед. При длине теломер ниже медианы говорили о коротких теломерах (n=153), при значении выше медианы — о длинных теломерах (n=145). Медиана активности теломеразы составила 0,48 усл. ед. При активности теломеразы ниже медианы говорили о низкой активности теломеразы (n=92), при значении выше медианы — о высокой активности теломеразы (n=96). И длина теломер, и активность теломеразы прогрессивно снижаются по мере усиления инсулинорезистентности. У пациентов с диабетом преобладали короткая длина теломер и низкая активность теломеразы. Наибольшее влияние на риск выявления «коротких» теломер оказывает индекс инсулинорезистентности. У пациентов с инсулинорезистентностью повышение уровня гликированного гемоглобина увеличивает вероятность выявления «коротких» теломер в 2,4 раза, а при СД — в 4,26 раза, повышение глюкозы плазмы натощак — на 90%, увеличение HOMA-IR — на 35%. Нарастание инсулинорезистентности повышает риск выявления «низкой» активности теломеразы на 53% и риск выявления «очень низкой» активности теломеразы на 92%. Снижение инсулинорезистентности повышает шанс повышения активности теломеразы до «очень высокой» на 51%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Более короткие теломеры ассоциированы с более выраженными нарушениями углеводного обмена и более высокой степенью инсулинорезистентности. Дальнейшие исследования метаболического статуса необходимы для персонализации их образа жизни и целей лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулинорезистентность; теломеры; теломераза; старение, диабет.

TELOMERE BIOLOGY AND METABOLIC DISORDERS: THE ROLE OF INSULIN RESISTANCE AND TYPE 2 DIABETES

© Ekaterina N. Dudinskaya^{1*}, Olga N. Tkacheva¹, Nataliya V. Brailova¹, Irina D. Strazhesko², Marina V. Shestakova²

¹Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russian Federation "Russian Gerontology Research and Clinical Centre", Moscow, Russia

²The National Medical Research Center for Endocrinology of Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

BACKGROUND: Insulin resistance accelerates the aging process, but its speed depends on the individual characteristics of the metabolism. One of the reasons for the different aging rates in individuals with insulin resistance is the initially different "genetic protection" of cells, which many scientists associate with replicative cellular aging.

AIMS: to study the relationship between the state of carbohydrate metabolism and markers of replicative cell aging in individuals with different sensitivity to insulin.

MATERIALS AND METHODS: The observation study included 305 patients. The parameters of glucose metabolism and telomere biology were studied.

RESULTS: The mean age of the patients was 51.5 ± 13.3 years. Patients were divided into three groups depending on presence of insulin resistance: healthy, with insulin resistance and with type 2 diabetes. The mean age of healthy patients was 48.82 ± 13.87 years, in insulin resistance group — 53.04 ± 12.8 , in 2 diabetes mellitus — 58.4 ± 7.90 . The median telomere length was 9.76. The median telomerase activity was 0.48. Both telomere length and telomerase activity progressively decrease as insulin resistance increases. In patients with diabetes, short telomere lengths and low telomerase activity predominated. The insulin resistance index has the greatest impact on the risk of detecting “short” telomeres. In patients with insulin resistance, an increase in glycated hemoglobin increases the likelihood of detecting short telomeres by 2.4 times, and in diabetes mellitus by 4.26 times, an increase in fasting plasma glucose by 90%, and an increase in HOMA-IR by 35%. An increase in insulin resistance increases the risk of detecting «low» telomerase activity by 53% and the risk of detecting «very low» telomerase activity by 92%. A decrease in insulin resistance increases the chance of increasing telomerase activity to «very high» by 51%.

CONCLUSION: Shorter telomeres are associated with more pronounced disorders of carbohydrate metabolism and a higher degree of insulin resistance. Further studies of metabolic status are necessary to personalize their lifestyle and treatment goals.

KEYWORDS: *Insulin resistance; telomere, telomerase; aging, diabetes.*

ВВЕДЕНИЕ

Одной из бурно обсуждаемых причин различной скорости процессов старения у лиц с инсулинорезистентностью (ИР) является изначально разная «генетическая защищенность» клеток и тканей от воздействия внешних повреждающих факторов [1]. Важнейшую роль в этом вопросе играют процессы репликативного клеточного старения. В качестве его биомаркеров изучаются такие параметры, как длина теломер (ДТ) и активность теломеразы (АТ), которые вместе составляют понятие «биология теломер». Теломеры являются концевыми участками ДНК, состоящими из повторяющейся последовательности нуклеотидов TTAGGG. Основная задача теломер состоит в поддержании стабильности генома, защищая ДНК от повреждений и линейные концы хромосом от слияния между собой. ДНК теломер соматических клеток при каждом делении клеток постепенно укорачивается из-за неполной репликации концевых участков. При достижении критически короткой длины теломерной ДНК наступает старение клетки, а именно неспособность ее к дальнейшему делению и восстановлению повреждений [2].

Поддерживает ДТ на необходимом для деления уровне фермент теломераза, достраивающая теломерные повторы ДНК, которая относится к классу РНК-зависимых ДНК-полимераз и включает в себя теломеразную обратную транскриптазу (TERT) и теломеразную РНК (TERC), используемую для синтеза теломерной ДНК в качестве матрицы [3].

Что в большей степени связано с ускоренным старением — репликативное клеточное старение или воздействие гиперинсулинемии при ИР? С одной стороны, ИР, будучи связана с процессами хронического воспаления, может способствовать укорочению теломер в стволовых клетках и последующему снижению их функциональной активности. Об этом свидетельствуют немногочисленные исследования, демонстрирующие высокую взаимосвязь скорости укорочения теломер и степени ИР [2, 4]. С другой стороны, сама по себе ИР может быть результатом нарушения процессов дифференциации мезенхимальных прогениторных клеток в зрелые адипоциты при изначально короткой ДТ [5].

Следует отметить, что количество исследований, посвященных взаимосвязи ИР и биологии теломер, доволь-

но немногочисленно. Эти вопросы крайне мало изучены в российской популяции, тогда как предупреждение патологических изменений на раннем этапе ИР представляется наиболее важным в проведении ранней и персонализированной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

ЦЕЛЬ

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи состояния углеводного обмена и маркеров репликативного клеточного старения у лиц с различной чувствительностью к инсулину.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования: наблюдательное одноцентровое одномоментное неконтролируемое исследование.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 25 лет и старше;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: сахарный диабет (СД) 1 типа и другие специфические типы СД, кетоацидотические, гипогликемические, лактат-ацидозные события в анамнезе, морбидное ожирение (индекс массы тела (ИМТ) >40 кг/м²), семейная гиперхолестеринемия, клинические проявления атеросклероза (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, хронические облитерирующие заболевания периферических артерий), артериальная гипертензия (АГ) 2 и 3 степени, вторичные формы АГ, регулярный прием гипотензивных и сахароснижающих препаратов, операции реваскуляризации сосудов сердца и периферических артерий, диабетические микроангиопатии (препролиферативная, пролиферативная и терминальная стадии диабетической ретинопатии, хроническая болезнь почек 3, 4 и 5 стадии), клинически значимые нарушения ритма сердца и проводимости; кардиомиопатии, хроническая сердечная недостаточность II–IV классов (NYHA), наличие клапанных пороков сердца; хронической печеночной и почечной недостаточности, онкологических заболеваний, беременности, период лактации, отказ от участия в исследовании.

Условия проведения

В исследование были включены 305 пациентов (106 мужчин и 199 женщин) из числа обратившихся в ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России) с июня 2012 г. по октябрь 2013 г. с целью профилактического консультирования, не имевшие клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом, и других хронических неинфекционных заболеваний.

Продолжительность исследования

Продолжительность исследования составила 1 год. В 2014 г. было выполнено одномоментное поперечное исследование.

Описание медицинского вмешательства

Исследование проводилось в два этапа.

На этапе скрининга проводились:

- сбор жалоб и анамнеза;
- изучение медицинской документации;
- антропометрические измерения.

После установления соответствия критериям включения, критериям исключения, подписания информированного согласия пациент включался в исследование. При выявлении критериев исключения обследуемый исключался из исследования на любом этапе.

Основной исход исследования: оценка биохимических параметров углеводного обмена, а также их взаимодействие с ДТ и АТ.

Анализ в подгруппах

Пациенты были разделены на три группы в зависимости от степени нарушения углеводного обмена: здоровые (без нарушений углеводного обмена, $n=175$), лица с ИР (индекс НОМА-IR $\geq 2,5$; $n=80$) и пациенты с СД 2 типа (СД2, $n=50$).

Методы регистрации исходов

Этап скрининга (1-й этап).

- Массу тела измеряли на напольных весах с точностью до 1 кг. Рост измеряли на ростомере с точностью до 1 см. ИМТ вычисляли по формуле: масса тела (кг)/[рост (м)]². Массу тела считали нормальной при ИМТ 18,5–24,9 кг/м²; избыточной — при ИМТ 25,0–29,9 кг/м². При ИМТ $\geq 30,0$ кг/м² диагностировали ожирение; при соотношении объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) $>0,9$ диагностировали абдоминальное ожирение.
- Объективный осмотр, включающий оценку уровня артериального давления (АД) (мм рт. ст.) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) (уд/мин). Уровень АД измерялся на обеих руках после 10-минутного отдыха в положении сидя 3 раза с интервалом 3 минуты на калиброванном приборе с использованием плечевой манжеты (HEM-7200 M3, Omron Healthcare, Kyoto, Japan). В базу данных включали среднее из 3 измерений. Повышенным считалось АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.;
- регистрация электрокардиограммы в 12 отведениях проводилась с помощью электрокардиографа Cardiovit at-10 plus, Schiller (Швейцария);

- проба с физической нагрузкой (трек-тест по протоколу Bruce) проводилась для исключения преходящей ишемии миокарда (Intertrack, Schiller (Швейцария));
- трансторакальная эхокардиография проводилась для исключения ишемической болезни сердца (ИБС), кардиомиопатий, пороков сердца по стандартной методике (Philips iu22, Нидерланды).

Включенным в исследование пациентам проводились основные методы исследования (2-й этап).

Лабораторные исследования выполнялись на базе лаборатории ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России. В утренние часы с 9:00 до 10:00 в процедурном кабинете всем пациентам из кубитальной вены системой BD Vacutainer® медсестрой проводился забор венозной крови. Процедура проводилась в состоянии покоя, после 30-минутного отдыха, в положении сидя. Перед процедурой пациентам запрещалось курить и принимать пищу в течение 12 ч.

Перечень исследований включал:

- общеклинический анализ крови по стандартной методике;
- определение уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН) глюкозооксидазным методом. Референсные значения 3,9–6,4 ммоль/л. Гипергликемия натощак диагностировалась при ГПН $\geq 6,1$ ммоль/л. Повышенным уровнем ГПН при анализе считалось содержание глюкозы $\geq 6,1$ и $<7,0$ ммоль/л;
- определение иммунореактивного инсулина (ИРИ) методом хемилюминесценции. Референсные значения ИРИ 2–25 мкЕд/мл. Расчет индекса инсулинорезистентности (ИР) НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) проводился по формуле:

Концентрация ГПН (ммоль/л) × Концентрация инсулина в крови натощак (мкЕд/л) / 22,5.

При индексе НОМА-IR $>2,5$ диагностировалась ИР [6];

- лицам с риском развития СД2 (возраст >45 лет, наличие АГ, семейный анамнез СД, гестационный СД в анамнезе), при уровне ГПН 6,1–6,9 ммоль/л и при уровне гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 6,0–6,5% проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). После забора крови натощак больные принимали внутрь 75 г безводной глюкозы, растворенной в 300 мл воды. Через 2 ч производился повторный забор крови. В период проведения теста исключались курение, прием пищи и физические нагрузки. Нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) считалось состояние, при котором уровень постпрандиальной глюкозы (ППГ) через 2 ч после ПГТТ был $\geq 7,8$ ммоль/л и $\leq 11,1$ ммоль/л [7];
- определение уровня HbA_{1c} методом жидкостной хроматографии. Референсные значения — менее 6,5%.

Диагноз СД 2 типа устанавливался: 1) при уровне ГПН ≥ 7 ммоль/л или уровне ППГ $\geq 11,1$ ммоль/л; 2) при уровне HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ [7].

Определение ДТ проводилось на базе лаборатории ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». ДТ определялась в лейкоцитах

крови на геномной ДНК. В ходе анализа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени определялось количество ДНК с теломерной последовательностью в геноме. Одновременно проводилась ПЦР в реальном времени к однокопийному участку геномной ДНК. Отношение количеств теломерной и однокопийной матриц было пропорционально ДТ. Одновременно с одними реактивами (за исключением праймеров) подготавливались стоковые смеси 1,25x (1x смесь: буфер для ПЦР 1x (Fermentas 10x PCR Hotstart buf +KCl), MgCl₂ 2 мМ, dNTP 0,2 мМ, 0,25 пмоль/мкл каждого праймера, 0,05 ед/мкл полимеразы Maxima (Fermentas), Sybr Green I 0,2x). Для теломерной ПЦР использовалась пара праймеров Tel1 gggttttgagggtgagggtgagggtgagggtgagggtgagggt и Tel2 tcccgcattccctatccctatccctatccctatccctatcccta. Для контрольной ПЦР использовалась пара праймеров 36B4u cagcaagtgggaaggtgtaacc и 36B4d cccattctatcatcaaccgggtaca. Рассчитывали разницу циклов порогов амплификации теломер и однокопийного гена и на их основе — относительное значение ДТ. В качестве реперной точки использовалась геномная ДНК из клеточной линии НЕК. Единица измерения — условные единицы [8].

Анализ АТ проводился на чисто выделенной моноцитарной фракции клеток крови (примесь эритроцитов затрудняет анализ), 10 000 клеток на 1 анализ. Клетки моноцитов лизировали буфером с мягким детергентом, отделяли экстракт. Для этого клетки, полученные из моноцитарного кольца на градиенте плотности Ficoll и после промывания буфером PBS, ресуспендировали в лизирующем буфере (10 мМ Tris-HCl или 10 мМ HEPES-KOH, pH 7,5, 1,0 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA, 5 мМ-меркаптоэтанол, 5% глицерин, 0,5% CHAPS, 0,1 мМ PMSF), 1 мл на 0,1–10 млн клеток. Инкубировали 30 минут во льду. Центрифугировали 10 минут при 4°C на 15 000 об/мин и отбирали надосадочный раствор. Экстракт делили на аликвоты и замораживали в жидком азоте. С полученным экстрактом проводилась теломеразная полимеразная реакция. Готовили 28 мкл смеси 1: 1x TRAP-буфер (1x TRAP-буфер: 20 мМ HEPES-KOH pH 8,3, 1,5 мМ MgCl₂, 63 мМ KCl, 1 мМ EGTA, 0,1 мг/мл BSA, 0,005% v/v Tween-20), по 20 мкМ dNTP, 10 пмоль олигонуклеотида TS (aatccgctcgagcagagt) и экстракт моноцитов или клеток контрольных клеточных линий. Реакционную смесь инкубировали 30 минут при 25°C. Полученные продукты амплифицировали с помощью ПЦР в реальном времени. К смеси добавляли 1,5 ед. Taq-ДНК-полимеразы («Хеликон»), 10 пмоль олигонуклеотида ACX (gcgscgcttacccttacccttaccctaacc) и Sybr Green I до 0,2x концентрации в финальной смеси и проводили ПЦР-рв на приборе CFX-96: 35 с 94°C, 35 с 50°C, 90 с 72°C (30 циклов, амплификатор Mastercycler (Eppendorf, Германия)). Единица измерения — условные единицы.

Этическая экспертиза

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GoodClinicalPractice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (Протокол заседания ЛЭК №09-01/14 от 7 октября 2014 г.). Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена при помощи статистической программы SPSS 23.0 (SPSS Inc., США). Вид распределения количественных переменных анализировали при помощи одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова. При параметрическом распределении данных результаты представляли как $M \pm SD$, где M — среднее, SD — стандартное отклонение; при непараметрическом — как Me (25%; 75%), где Me — медиана, 25% и 75% — 25-й и 75-й процентиля. Для корреляционного анализа использовали тест для непараметрических данных (Spearman). Для межгрупповых сравнений использовали критерий Краскела–Уоллиса (для количественных переменных) и χ^2 Пирсона (для качественных переменных). Для выявления взаимосвязей между переменными использовали бинарную логистическую регрессию с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Промежуточные результаты

Промежуточные результаты исследования частично были ранее опубликованы в диссертациях И.Д. Стражеско (2019 г.) [1], Н.В. Браиловой (2017 г.) [9] и в работе Е.Н. Дудинской (2014 г.) [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

После проведенного скрининга в исследование были включены 305 пациентов (106 мужчин и 199 женщин). Средний возраст всех обследуемых составил $51,5 \pm 13,3$ года. Средний возраст мужчин ($n=106/34\%$) составил $55,73 \pm 7,47$ года, средний возраст женщин ($n=199/66\%$) — $59,25 \pm 8,05$ года.

Пациенты были разделены на три группы в зависимости от степени нарушения углеводного обмена: здоровые (без нарушений углеводного обмена, $n=175$), лица с ИР (индекс HOMA-IR $\geq 2,5$, $n=80$) и пациенты с СД2 ($n=50$). Средний возраст пациентов без нарушений углеводного обмена составил $48,82 \pm 13,87$ года, лиц с ИР — $53,04 \pm 12,8$ года, а в группе с СД2 — $58,4 \pm 7,90$ года. Длительность СД2 у пациентов с диабетом составила $0,9 \pm 0,09$ года.

Основные результаты исследования

Основные характеристики пациентов трех групп представлены в таблице 1. Жирным шрифтом выделены показатели, значения которых достоверно различались между группами.

При проведении сравнительного анализа выявлено, что пациенты трех групп достоверно различались по возрасту, параметрам углеводного обмена, уровням АД и антропометрическим данным. С увеличением степени нарушений углеводного обмена имелись тенденции к увеличению массы тела, ИМТ, ОТ, ОБ, уровням систолического и диастолического АД (САД и ДАД). В группе здоровых людей средний возраст был значительно меньше, чем в группах с углеводными нарушениями; распространенность АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.) была минимальной (12,1 и 13,2% соответственно). В группе больных СД2 средний возраст был самым большим

Таблица 1. Клиническая характеристика участников исследования (n=305).

| Показатель | Здоровые (n=175) | ИР (n=80) | СД2 (n=50) | p* |
|--------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|--------|
| Возраст, годы | 48,8±13,8 | 53,04±12,8 | 58,4±7,90 | <0,001 |
| Мужской пол, n (%) | 48 (27,6) | 33 (41,3) | 23 (46) | 0,016 |
| Масса тела, кг | 72±14,6 | 85,12±17,5 | 88,9±16,03 | <0,001 |
| ИМТ, кг/м ² | 25,2±4,0 | 30,01±4,89 | 30,28±5,42 | <0,001 |
| ОТ, см | 83,3±12,5 | 94,84±14,52 | 102,7±13,82 | <0,001 |
| ОБ, см | 101,7±8,1 | 107,85±8,49 | 106,8±13,8 | <0,001 |
| ОТ/ОБ | 0,81±0,09 | 0,87±0,09 | 0,96±0,08 | <0,001 |
| Нормальная масса тела, % | 94 (54) | 13 (16,2) | 9 (18) | <0,001 |
| Избыточная масса тела, % | 60 (34,5) | 33 (41,3) | 20 (40) | 0,527 |
| Ожирение, % | 20 (11,5) | 34 (42,5) | 21 (42) | <0,001 |
| САД, мм рт.ст. | 120,5±15,7 | 131,88±15,48 | 131,76±14,73 | <0,001 |
| ДАД, мм рт.ст. | 75,4±9,5 | 81,04±9,21 | 83,02±11,35 | <0,001 |
| Наличие АГ, n (%) | 23 (13,2) | 32(40) | 21 (42) | <0,001 |
| HbA _{1c} , % | 5,09±0,43 | 5,18±0,58 | 7,27±0,69 | <0,001 |
| ГПН, ммоль/л | 5,08±0,43 | 5,64±0,62 | 8,22±1,72 | <0,001 |
| ППГ, ммоль/л | 5,22±1,3 | 6,63±1,61 | 11,52±3,24 | <0,001 |
| ИРИ, мкЕд/мл | 6,1 [4,4; 7,5] | 42,1 [28,52; 65,07] | 10,3 [6,6; 16,3] | <0,001 |
| С-пептид, нг/мл | 1,36 [1,03; 1,68] | 7,06 [4,7; 9,2] | 2,67 [1,98; 3,13] | <0,001 |
| Индекс НОМА-IR | 1,37 [0,96; 1,75] | 3,25 [2,5; 4,4] | 3,74 [2,21; 6,64] | <0,001 |

*p — критерий Краскела–Уоллиса.

ИМТ — индекс массы тела; ОТ — объем талии; ОБ — объем бедер; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертония; ГПН — глюкоза плазмы натощак; ППГ — постпрандиальная глюкоза; ИРИ — иммунореактивный инсулин.

из трех групп, отмечался наибольший процент больных АГ — 42%.

Нормальная масса тела (ИМТ <24,9 кг/м²) чаще выявлялась в группе здоровых людей (54%), избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м²) и ожирение различной степени (ИМТ >30 кг/м²) были более распространены в группе пациентов с ИР и СД2, при этом абдоминальное ожирение (ОТ/ОБ>0,9) было более выражено в группе пациентов с СД2.

Показатели биологии теломер

ДТ лейкоцитов была измерена у 298 человек. В общем ряду индивидуальных значений относительных величин ДТ лейкоцитов медиана составила 9,76 усл. ед. (интерквартильный размах 9,52–10,02). Все участники исследования со значением ДТ ниже этого показателя

были отнесены к группе «коротких» теломер (n=153), равными или выше медианы — к группе «длинных» теломер (n=145).

При ДТ ≤9,52 усл.ед., что соответствовало I квартили распределения (QI ДТ), теломеры считались «самыми короткими» (n=77), при ДТ ≥10,02 усл. ед., что соответствовало IV квартили распределения (QIV ДТ), теломеры считались «самыми длинными» (n=74).

АТ удалось оценить у 188 человек. Медиана АТ составила 0,48 усл. ед. (интерквартильный размах 0,31–0,79). Все пациенты со значением АТ ниже этого показателя были отнесены к группе «низкой» АТ (n=92), равными или выше данного значения — к группе «высокой» АТ (n=96). I квартиль — QI АТ («самая низкая» АТ), n=49, соответствовала АТ <0,31 усл. ед., IV квартиль — QIV АТ («самая высокая» АТ), n=45, соответствовала АТ >0,79 усл. ед.

Характеристики ДТ и АТ в изучаемых группах представлены в таблицах 2 и 3.

Мы видим, что ДТ лейкоцитов достоверно уменьшалась по мере нарастания ИР, процентное превалирование лиц с «короткой» ДТ достоверно нарастало по мере увеличения ИР, доля лиц с «очень короткими» теломерами ($\leq 9,52$ усл. ед.) была значимо больше в группах пациентов с ИР и СД2.

АТ достоверно снижалась по мере нарастания нарушений углеводного обмена. Доля лиц с очень низкой АТ (QI АТ) была значимо больше в группе пациентов с ИР и СД2, доля лиц с очень высокой АТ (QIV АТ) достоверно снижалась по мере увеличения ИР.

Далее был проведен корреляционный анализ. В группе ИР ДТ достоверно отрицательно связана с HbA_{1c} , ИРИ и индексом НОМА-IR, а в группе СД2 — достоверно отрицательно связана с HbA_{1c} , ГПН и индексом НОМА-IR (табл. 4).

Не было выявлено взаимосвязей между АТ и показателями углеводного обмена в зависимости от степени инсулиночувствительности.

Далее был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ, где зависимой переменной выступила «короткая» ДТ менее медианы ($\leq 9,76$ усл. ед.). Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 2. Длина теломер в изучаемых группах

| Показатель | Здоровые (n=172) | ИР (n=77) | СД2 (n=49) | P* |
|-----------------------------|-------------------|----------------|-------------------|------------------|
| ДТ, усл. ед. | 9,85 [9,59; 10,1] | 9,7 [9,4; 9,9] | 9,57 [9,24; 9,83] | <0,001 |
| ДТ $\leq 9,76$, n (%) | 69 (40,1) | 46 (59,7) | 35 (71,4) | <0,001 |
| QI ДТ $\leq 9,52$, n (%) | 30 (17,4) | 26 (33,8) | 21 (42,9) | <0,001 |
| QIV ДТ $\geq 10,02$, n (%) | 50 (29,1) | 15 (19,5) | 9 (18,4) | 0,140 |

*р — критерий Краскела–Уоллиса.

ДТ $\leq 9,76$ — «короткие» теломеры; QI ДТ $\leq 9,52$ — «самые короткие» теломеры; QIV ДТ $\geq 10,02$ — «самые длинные» теломеры.

Таблица 3. Активность теломеразы в изучаемых группах.

| Показатель | Здоровые (n=96) | ИР (n=47) | СД 2 (n=45) | P* |
|----------------------------|-------------------|-------------------|------------------|--------------|
| АТ, усл. ед. | 0,55 [0,36; 0,85] | 0,44 [0,34; 0,73] | 0,32 [0,21; 0,6] | 0,001 |
| АТ $\leq 0,48$, n (%) | 43 (44,8) | 24 (51,1) | 29 (64,4) | 0,094 |
| QI АТ $\leq 0,31$, n (%) | 18 (18,8) | 10 (21,3) | 21 (46,7) | 0,001 |
| QIV АТ $\geq 0,79$, n (%) | 31 (32,3) | 9 (19,1) | 5 (11,1) | 0,015 |

*р — критерий Краскела–Уоллиса.

АТ $\leq 0,48$ — «низкая» активность теломеразы; QI АТ $\leq 0,31$ — «самая низкая» активность теломеразы; QIV АТ $\geq 0,79$ — «самая высокая» активность теломеразы.

Таблица 4. Взаимосвязи показателей углеводного обмена с длиной теломер в зависимости от степени инсулиночувствительности. Значение коэффициента корреляции Спирмена.

| Показатель | Здоровые (n=173) | ИР (n=80) | СД 2 типа (n=50) |
|-----------------|------------------|-----------------------|------------------------|
| | ДТ | ДТ | ДТ |
| HbA_{1c} % | 0,02 (p=0,71) | -0,22 (p=0,04) | -0,22 (p=0,12) |
| ГПН, ммоль/л | -0,05 (p=0,48) | 0,02 (p=0,84) | -0,42 (p=0,003) |
| ИРИ, мкЕд/мл | 0,05 (p=0,51) | -0,28 (p=0,01) | -0,25 (p=0,08) |
| С-пептид, нг/мл | -0,11 (p=0,54) | -0,17 (p=0,16) | -0,14 (p=0,32) |
| Индекс НОМА-IR | 0,04 (p=0,56) | -0,28 (p=0,01) | -0,36 (p=0,01) |

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ГПН — глюкоза плазмы натощак; ИРИ — иммунореактивный инсулин.

Таблица 5. Ассоциации между длиной теломер и показателями углеводного обмена (однофакторный регрессионный анализ; n=298).

| Показатель | ОШ | 95% ДИ | p |
|----------------------|------|-----------|--------|
| HbA_{1c} % | 1,65 | 1,26–2,17 | <0,001 |
| ГПН, ммоль/л | 1,56 | 1,26–1,94 | <0,001 |
| ППГ, ммоль/л | 1,07 | 1,02–1,12 | 0,001 |
| ИРИ, мкЕд/мл | 1,59 | 1,20–2,11 | 0,001 |
| С-пептид, нг/мл | 1,16 | 1,03–1,34 | 0,046 |
| Индекс НОМА-IR | 1,35 | 1,16–1,57 | <0,001 |
| НОМА-IR > 2,5, n (%) | 3,08 | 1,85–5,14 | <0,001 |

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ГПН — глюкоза плазмы натощак; ИРИ — иммунореактивный инсулин.

Таблица 6. Ассоциации между активностью теломеразы и показателями углеводного обмена (однофакторный регрессионный анализ; n=188).

| Показатель | ОШ | 95% ДИ | p |
|-----------------------|------|-----------|-------|
| HbA _{1c} , % | 1,46 | 1,09–1,94 | 0,010 |
| ГПН, ммоль/л | 1,27 | 1,04–1,55 | 0,017 |

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ГПН — глюкоза плазмы натощак.

Зависимая переменная — «короткая» ДТ $\leq 9,76$ усл. ед. Все показатели анализировали как протяженные переменные, индекс НОМА — как протяженную переменную и процент пациентов с НОМА-IR $> 2,5$.

Однофакторный регрессионный анализ показал, что из всех параметров углеводного обмена наибольшее влияние на риск укорочения ДТ оказывает повышенный индекс НОМА-IR более 2,5, то есть наличие ИР.

Помимо показателей углеводного обмена, с «короткой» ДТ был ассоциирован возраст (отношение шансов (ОШ) 1,04; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,02–1,06; $p < 0,001$).

При проведении однофакторного регрессионного анализа с поправкой на возраст все показатели, кроме ППГ, сохраняли свою значимость в качестве предикторов «короткой» ДТ.

У пациентов с СД повышение уровня HbA_{1c} на 1% увеличивало вероятность выявления «короткой» ДТ в 4,3 раза (ОШ 4,26; 95% ДИ 1,07–17,02; $p = 0,04$), повышение уровня ГПН на 1 ммоль/л — на 90% (ОШ 1,90; 95% ДИ 1,11–3,24; $p = 0,019$), повышение индекса НОМА-IR на 1 единицу — на 35% (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,00–1,81; $p = 0,047$).

В результате однофакторного линейного регрессионного анализа с поправками на пол, возраст и ИМТ показано, что из всех параметров углеводного обмена, влияющих на риск «коротких» теломер, наибольшее влияние на риск укорочения ДТ оказывает повышенный индекс НОМА-IR более 2,5, то есть наличие ИР.

Затем был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ с поправками на пол, возраст и ИМТ, где зависимой переменной выступила АТ менее медианы ($\leq 0,48$ усл. ед.). Результаты представлены в таблице 6.

Однофакторный анализ показал, что увеличение уровня HbA_{1c} на 1% ассоциировалось с увеличением вероятности выявления «низкой» АТ на 46%, а увеличение уровня ГПН на 1 ммоль/л — на 27%.

Для уточнения взаимосвязей между степенью нарушения углеводного обмена, ДТ и АТ был проведен однофакторный регрессионный анализ. Зависимыми переменными являлись «короткая» ДТ и «низкая» АТ, объясняющей переменной была ранжированная степень инсулиночувствительности: 1 — нет (здоровые), 2 — ИР, 3 — СД2.

Показано, что при увеличении степени нарушений углеводного обмена на 1 ранг вероятность снижения ДТ менее медианы возрастает на 99% (ОШ 1,99; 95% ДИ 1,44–2,76; $p < 0,001$), а риск выявления «очень коротких» теломер возрастает на 94% (ОШ 1,94; 95% ДИ 1,39–2,71; $p < 0,001$).

При увеличении степени нарушений углеводного обмена на 1 ранг вероятность снижения АТ менее медианы возрастает на 53% (ОШ 1,53; 95% ДИ 1,03–2,10; $p = 0,034$), а риск выявления «очень низкой» АТ возрастает на 92%

(ОШ 1,92; 95% ДИ 1,29–2,85; $p = 0,001$). Повышение степени инсулиночувствительности на 1 ранг также снижает вероятность выявления «очень высокой» АТ на 49% (ОШ 0,51; 95% ДИ 0,32–0,82; $p = 0,005$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном одномоментном исследовании было показано, что и ДТ, и АТ прогрессивно снижаются по мере усиления ИР. У пациентов с нарушенной инсулиночувствительностью преобладали «короткая» ДТ и «низкая» АТ. Самая «короткая» ДТ и самая «низкая» АТ выявлялись у пациентов с СД2. Вероятнее всего, эти тенденции связаны с антропологическими и метаболическими особенностями пациентов в группах с различной инсулиночувствительностью. Так, в нашем исследовании пациенты в группе СД2 и, соответственно, с более короткими теломерами и более низкой АТ были достоверно старше других участников исследования. А возраст, как известно, является одним из предикторов укорочения ДТ, что было показано в ряде исследований [11, 12]. Однако, с другой стороны, известно, что основной причиной укорочения ДТ в течение жизни является постепенное усиление активности хронического воспаления и окислительного стресса [13]. А ИР является одним из звеньев этого «патологического круга», инициируя и усугубляя эти процессы и приводя к снижению АТ.

По мере усиления ИР от здоровых лиц до пациентов с СД2 в данном исследовании увеличивалась выявляемость таких факторов, как женский пол, повышение ИМТ и наличие абдоминального ожирения, наличие АГ, которые традиционно относят к факторам риска развития СД2 [6]. С другой стороны, наличие ожирения, особенно абдоминального, АГ являются доказанными факторами риска как укорочения ДТ, так и снижения активности АТ [14, 15].

В настоящем исследовании обнаружено, что ДТ и АТ связаны с различными параметрами углеводного обмена. В частности, в группе ИР ДТ отрицательно взаимосвязана с HbA_{1c}, ИРИ и индексом НОМА-IR, а при СД2 — только с ГПН и индексом НОМА-IR, причем сила взаимосвязи усиливается при переходе ИР в СД2 типа.

Важным результатом работы является то, что из всех параметров углеводного обмена наибольшее влияние на риск выявления «коротких» теломер оказывает индекс ИР НОМА и его повышение более 2,5. В настоящее время принято считать, что воспаление и окислительный стресс являются объединяющими факторами, объясняющими связь между укорочением ДТ и ИР [16, 17], так как ИР является хроническим состоянием вялотекущего воспаления и окислительного стресса [18]. Воспаление влечет за собой усиление репликации гемопоэтических стволовых клеток, чтобы приспособиться к воспалительной реакции, явлению, которое увеличило бы скорость укорочения ДТ. Поскольку G-триплеты теломер, которые

содержат повторы TTAGGG, очень чувствительны к гидроксильному радикалу [19], по крайней мере *in vitro*, окислительный стресс может ускорить укорочение ДТ из-за большей потери повторов теломер с каждой репликацией клеток. Следовательно, наличие коротких теломер у взрослых многие исследователи связывают с ускоренным укорочением ДТ, происходящим одновременно с процессами, которые вызывают ИР [20].

Кроме того, ИР сама по себе может быть результатом нарушения дифференциации мезенхимальных прогениторных клеток в зрелые жировые клетки при исходной небольшой ДТ в стволовых клетках [21]. То есть процесс старения клетки может быть одним из звеньев патогенетической цепи при ИР, выступая как в качестве причины, так и в качестве следствия углеводных нарушений, приводя к дальнейшему прогрессированию диабета [22]. А по результатам Фрамингемского исследования установлено, что укорочение теломеры у пациентов с наличием АГ в большей степени ассоциировано с ИР [23], которая неразрывно связана с хроническим воспалением и окислительным стрессом, также влияющими на укорочение теломер.

Другим важным результатом нашего исследования стало выявление независимых взаимосвязей уровня HbA_{1c} с риском выявления «коротких» теломер как в общей группе, так и по отдельности в группах ИР (в 2,4 раза) и СД2 (в 4,26 раза). Кроме этого, в группе СД2 наличие «короткой» ДТ увеличивало риск выявления повышенной ГПН на 90%. В подтверждение наших выводов, несколько исследований показали обратную корреляцию между ДТ и уровнем глюкозы. В работе Rosa et al. было показано, что у пациентов с недавно диагностированным СД2 относительная ДТ была обратно связана с уровнями ГПН и уровнями HbA_{1c} после поправки на возраст, пол и индекс массы тела [24]. В исследовании Ahmad et al. была выявлена обратная связь между ДТ лейкоцитов и ППГ у лиц среднего возраста, не имеющих диабета [25].

Выявленная в исследовании отрицательная взаимосвязь между ДТ и уровнями ГПН и HbA_{1c} может свидетельствовать о негативном повреждающем эффекте даже ранних и незначительных изменений метаболизма глюкозы на параметры клеточного старения. Однако не вполне известно, происходит ли это в результате влияния антропометрических факторов или влияния образа жизни (диета, физическая активность) [26]. Среди множества причин наличия более коротких теломер при СД большинство авторов связывают с такими процессами, как хроническая гипергликемия, повышение продукции свободных жирных кислот, накопление конечных продуктов гликирования, усиление активности окислительного стресса, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и путей протеинкиназы-С и нарушения в инсулиновом сигнальном пути [27, 28]. Также наличие очень короткой ДТ при СД2 объясняет и ускоренное старение эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов при повышении уровня глюкозы [29]. Кроме того, усиление окислительного стресса при диабете сопровождается не только укорочением ДТ, но и снижением АТ [30]. К сожалению, остается открытым вопрос первоочередности: укорочение теломер является результатом метаболических нарушений или наоборот – играет первостепенную па-

тогенетическую роль в развитии и прогрессировании ИР и диабета?

Третьим важным результатом нашего исследования стало выявление факта, что нарастание ИР повышает риск выявления «низкой» АТ на 53% и «очень низкой» АТ — на 92%. В то же время снижение степени ИР повышает шанс повышения АТ до «очень высокой» на 51%. К сожалению, клинических исследований АТ в мировой литературе крайне мало. А в экспериментальных исследованиях показана прямая причинная взаимосвязь между снижением АТ и нарушением инсулиночувствительности, а также нарушенной толерантностью к глюкозе у Terc-/G4 мышей [31]. Кроме того, у мышей с генетически детерминированными короткими теломерами нарушены толерантность к глюкозе и передача сигналов бета-клеток, несмотря на массу интактных бета-клеток [32].

Результаты нашего исследования согласуются с тем, что короткие теломеры при состояниях с пониженной АТ связаны с СД2 [33, 34, 35] и у людей. Помимо этого, известно, что такие метаболические факторы, как повышенный ИМТ, абдоминальное ожирение, повышение уровня глюкозы связаны с более короткими теломерами и более низкой АТ [36, 37]. В работе Daubenmier et al. было показано, что снижение уровня ГПН было связано с более высокими уровнями АТ [38].

Ограничения исследования

Поперечный характер исследования, не позволяющий установить характер взаимосвязи «причина-следствие» между углеводным обменом и биологией теломер; отсутствие данных о взаимосвязи постпрандиальной гликемии с биологией теломер, что позволило бы еще глубже охарактеризовать полученные взаимосвязи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что старение — это прогрессирующее метаболическое и структурное изменение внутренней среды человека, которое является следствием различных причин, включающих совокупное бремя окислительного стресса и хронического воспаления. ИР и СД2 ускоряют процессы старения, поскольку они представляют собой состояния повышенного окислительного стресса и воспаления, которые приводят к сокращению продолжительности жизни. В результате проведенного исследования можно сделать вывод, что различная степень ИР и нарушение углеводного обмена неразрывно связаны с процессами репликативного клеточного старения, в частности с укорочением ДТ. Более короткие теломеры ассоциированы с более выраженными нарушениями углеводного обмена и более высокой степенью ИР вплоть до развития СД2.

Безусловно, перспективным является продолжение исследования с учетом поиска точки преломления и инициации укорочения теломер и снижения активности теломеразы, определения наиболее значимого по аффинитету фактора риска и возможности влияния на длину теломер и активность теломеразы.

Наши результаты подчеркивают ценность исследования биологии теломер для определения персонализированной тактики коррекции нарушений углеводного обмена.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование было выполнено за счет собственных средств ФГУ ГНИЦПМ (self-founding).

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

Участие авторов. Дудинская Е.Н. — разработка концепции и дизайна исследования, набор участников исследования, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, подготовка статьи, чтение и одобрение финальной версии статьи перед публикацией; Ткачева О.Н. — разработка концепции

и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, чтение и одобрение финальной версии статьи перед публикацией; Браилова Н.В. — набор участников исследования, чтение и одобрение финальной версии статьи перед публикацией; Стражеско И.Д. — разработка дизайна исследования, набор участников исследования, подготовка статьи, чтение и одобрение финальной версии статьи перед публикацией; Шестакова М.В. — разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, чтение и одобрение финальной версии статьи перед публикацией.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Стражеско И.Д. Возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки: взаимосвязь с гормонально-метаболическим статусом и биологией теломер: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2019. — 42 с. [Strazhesko ID. Vozrast-assotsirovannyye izmeneniya arterial'noy stenki: vzaimosvyaz' s gormonal'no-metabolicheskim statusom i biologiyey telomere. [dissertation abstract] Moscow; 2019. 42 p. (In Russ.)]. Доступно по: http://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Disser/2019/strazhesko_id/a_strazhesko_id.pdf. Ссылка активна на 24.06.2020.
2. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Telomere length and cardiovascular aging. *Ann Med*. 2012;44(Suppl 1):138–142. doi: 10.3109/07853890.2012.660497.
3. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science*. 1998;279(5349):349–352. doi: 10.1126/science.279.5349.349.
4. Aviv A, Valdes A, Gardner JP, et al. Menopause modifies the association of leukocyte telomere length with insulin resistance and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):635–640. doi: 10.1210/jc.2005-1814.
5. Satoh M, Ishikawa Y, Takahashi Y, et al. Association between oxidative DNA damage and telomere shortening in circulating endothelial progenitor cells obtained from metabolic syndrome patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2008;198(2):347–353. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.09.040.
6. Madeira IR, Carvalho CN, Gazolla FM, et al. [Cut-off point for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) index established from Receiver Operating Characteristic (ROC) curve in the detection of metabolic syndrome in overweight pre-pubertal children. (In Portuguese)]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(9):1466–1473. doi: 10.1590/s0004-27302008000900010.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т.22. — №51-1. — С. 1–144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(S1-1):1–121. (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM221S1.
8. Sawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res*. 2002;30(10):47. doi: 10.1093/nar/30.10.e47.
9. Браилова Н.В. Взаимосвязь состояния сосудистой стенки, углеводного обмена и биологии теломер: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2017. — 25 с. [Brailova NV. Vzaimosvyaz' sostoyaniya sosudistoy stenki, uglevodnogo obmena i biologii telomer. [dissertation abstract] Moscow; 2017. 25 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01008709891>. Ссылка активна на 24.06.2020.
10. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Шестакова М.В., и др. Длина теломер и состояние сосудистой стенки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2014. — №3. — С. 31–38. [Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Shestakova MV, et al. Telomere length and vascular wall in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2014;(3):31–38. (In Russ.)].
11. Fasching CL. Telomere length measurement as a clinical biomarker of aging and disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018;55(7):443–465. doi: 10.1080/10408363.2018.1504274.
12. Rizvi S, Raza ST, Mahdi F. Telomere length variations in aging and age-related diseases. *Curr Aging Sci*. 2014;7(3):161–167. doi: 10.2174/1874609808666150122153151.
13. Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., и др. Взаимосвязь между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и длиной теломер лейкоцитов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2016. — Т.15. — №3. — С. 52–57. [Strazhesko ID, Tkacheva IN, Akasheva DU, et al. Relation of cardiovascular risk factors and leukocyte telomere length. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2016;15(3):52–57. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2016-3-52-57.
14. Mundstock E, Sarria EE, Zatti H, et al. Effect of obesity on telomere length: Systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(11):2165–2174. doi: 10.1002/oby.21183.
15. Welendorf C, Nicoletti CF, Pinhel MA, et al. Obesity, weight loss, and influence on telomere length: New insights for personalized nutrition. *Nutrition*. 2019;66:115–121. doi: 10.1016/j.nut.2019.05.002.
16. Aviv A. Genetics of leukocyte telomere length and its role in atherosclerosis. *Mutat Res*. 2012;730(1-2):68–74. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.05.001.
17. Avogaro A, de Kreutzenberg SV, Fadini GP. Insulin signaling and life span. *Pflugers Arch*. 2010;459(2):301–314. doi: 10.1007/s00424-009-0721-8.
18. Hajjar DP, Gotto AM. Biological relevance of inflammation and oxidative stress in the pathogenesis of arterial diseases. *Am J Pathol*. 2013;182(5):1474–1481. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.01.010.
19. Von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres. *Trends Biochem Sci*. 2002;27(7):339–344. doi: 10.1016/s0968-0004(02)02110-2.
20. Verhulst S, Dalgard C, Labat C, et al. A short leukocyte telomere length is associated with development of insulin resistance. *Diabetologia*. 2016;59(6):1258–1265. doi: 10.1007/s00125-016-3915-6.
21. Бойцов С.А., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., и др. Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2013. — Т.12. — №4. — С. 91–97. [Boytsov SA, Strazhesko ID, Akasheva DU, et al. Insulin resistance: good or bad? Development mechanisms and the association with age-related vascular changes. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2013;12(4):91–97. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2013-4-91-97.
22. Olivieri F, Albertini MC, Orciani M, et al. DNA damage response (DDR) and senescence: shuttled inflamma-miRNAs on the stage of inflammaging. *Oncotarget*. 2015;6(34):35509–35521. doi: 10.18632/oncotarget.5899.
23. Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell*. 2006;5(4):325–330. doi: 10.1111/j.1474-9726.2006.00224.x.
24. Rosa EC, Santos RR, Fernandes LF, et al. Leukocyte telomere length correlates with glucose control in adults with recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;135:30–36. doi: 10.1016/j.diabres.2017.10.020.
25. Ahmad S, Heraclides A, Sun Q, et al. Telomere length in blood and skeletal muscle in relation to measures of glycaemia and insulinaemia. *Diabet Med*. 2012;29(10):e377–e381. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03737.x.
26. Grunnet LG, Pilgaard K, Alibegovic A, et al. Leukocyte telomere length is associated with elevated plasma glucose and HbA_{1c} in young healthy men independent of birth weight. *Sci Rep*. 2019;9(1):7639. doi: 10.1038/s41598-019-43387-0.

27. Hink U, Li H, Mollnau H, et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res*. 2001;88(2):14–22. doi: 10.1161/01.res.88.2.e14.
28. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*. 1991;40(4):405–412. doi: 10.2337/diab.40.4.405.
29. Salpea KD, Humphries SE. Telomere length in atherosclerosis and diabetes. *Atherosclerosis*. 2010;209(1):35–38. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.021.
30. Adaikalakoteswari A, Balasubramanyam M, Mohan V. Telomere shortening occurs in Asian Indian Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2005;22(9):1151–1156. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01574.x
31. Kuhlow D, Florian S, von Figura G, et al. Telomerase deficiency impairs glucose metabolism and insulin secretion. *Aging (Albany NY)*. 2010;2(10):650–658. doi: 10.18632/aging.100200.
32. Guo N, Parry EM, Luo-Sheng L, et al. Short telomeres compromise B-cell signaling and survival. *PLoS ONE*. 2011;6(3):e17858. doi: 10.1371/journal.pone.0017858.
33. Olivieri F, Lorenzi M, Antonicelli R, et al. Leukocyte telomere shortening in elderly type 2DM patients with previous myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2009;206(2):588–593. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.034.
34. Salpea KD, Talmud PJ, Cooper JA, et al. Association of telomere length with type 2 diabetes, oxidative stress and UCP2 gene variation. *Atherosclerosis*. 2010;209(1):42–50. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.070.
35. Zee RY, Castonguay AJ, Barton NS, et al. Mean leukocyte telomere length shortening and type 2 diabetes mellitus: a case-control study. *Transl Res*. 2010;155(4):166–169. doi: 10.1016/j.trsl.2009.09.012.
36. Epel ES, Lin J, Dhabhar FS, et al. Dynamics of telomerase activity in response to acute psychological stress. *Brain Behav Immun*. 2010;24(4):531–539. doi: 10.1016/j.bbi.2009.11.018.
37. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet*. 2005;366(9486):662–664. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66630-5.
38. Daubenmier J, Lin J, Blackburn E, et al. Changes in stress, eating, and metabolic factors are related to changes in telomerase activity in a randomized mindfulness intervention pilot study. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(7):917–928. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.10.008.

Рукопись получена: 23.06.2020. Одобрена к публикации: 10.08.2020. Опубликовано online: 28.09.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Дудинская Екатерина Наильевна**, к.м.н. [**Ekaterina N. Dudinskaya**, MD, PhD]; адрес: Россия, 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16 [address: 16 1-st Leonova street, 129226 Moscow, Russia];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7891-6850>; eLibrary SPIN: 4985-6315; e-mail: katharina.gin@gmail.com

Ткачева Ольга Николаевна, д.м.н., профессор [Olga N. Tkacheva, MD, PhD, professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>; eLibrary SPIN: 677476; e-mail: tkacheva@rgnkc.ru

Браилова Наталия Васильевна, к.м.н. [Nataliya V. Brailova MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1216-0787>;
eLibrary SPIN: 2900-8384; e-mail: n.kokshagina@mail.ru

Стражеско Ирина Дмитриевна, д.м.н. [Irina D. Strazhesko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3657-0676>;
eLibrary SPIN: 9049-7884; e-mail: istrazhesko@gmail.com

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, professor, academician of RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015;
email: nephro@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Браилова Н.В., Стражеско И.Д., Шестакова М.В. Биология теломер и метаболические нарушения: роль инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №4. — С. 35–44. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12510>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Brailova NV, Strazhesko ID, Shestakova MV. Telomere biology and metabolic disorders: the role of insulin resistance and type 2 diabetes. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):35–44. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12510>

ДИЗИГОТНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ КАК ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ ВЫНАШИВАНИЯ ПЛОДА С БИАЛЛЕЛЬНОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ CYP11A1: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

© Н.Ю. Калинин*, Ю.В. Касьянова, А.Н. Тюльпаков

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Одним из вариантов врожденной дисфункции коры надпочечников является дефицит фермента P450_{scc}, катализирующего первый этап стероидогенеза. Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, классическими проявлениями которого являются первичная надпочечниковая недостаточность с дефицитом глюко- и минералокортикоидов и нарушение синтеза половых стероидов, приводящее, как правило, к полному отсутствию маскулинизации у пациентов с кариотипом 46,XY и гипергонадотропному гипогонадизму у лиц обоих полов. Ранее высказывалось мнение, что недостаточность P450_{scc} несовместима с нормальным течением беременности, так как фермент экспрессируется в плаценте, где он необходим для синтеза прогестерона, основного гормона беременности, и, следовательно, рождение ребенка с дефицитом P450_{scc} невозможно. Однако в литературе описаны клинические случаи дефицита P450_{scc} с частично сохраненной функцией фермента, что и объясняет нормальное течение беременности. Тогда как случаи подтвержденного дефицита P450_{scc} с нулевой активностью фермента являются уникальными, не находящими объяснения до настоящего времени. Нами представлено описание тяжелого дефицита P450_{scc} у ребенка, рожденного от беременности дизиготной двойней, в которой второй сибс был здоров. Возможно, что сохраненная гормональная функция второй плаценты и (или) лечение препаратами аналогов прогестерона во время гестации способствовали вынашиванию беременности при этой редкой форме нарушения стероидогенеза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нарушение формирования пола; кариотип 46,XY; первичная хроническая надпочечниковая недостаточность; дефицит P40_{scc}; врожденная дисфункция коры надпочечников; прогестерон.

DIZYGOTIC PREGNANCY AS A POSSIBLE MECHANISM OF FETAL GESTATION WITH A BIALLEL MUTATION IN THE CYP11A1 GENE: CLINICAL CASE DESCRIPTION

© Natalia Yu. Kalinchenko*, Yulia V. Kasyanova, Anatoliy N. Tiulpakov

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

One of the variants of congenital dysfunction of the adrenal cortex is a deficiency of the enzyme P450_{scc}, which catalyzes the first stage of steroidogenesis. This is a rare autosomal recessive disease, the classic manifestation of which is primary adrenal insufficiency with a deficiency of gluco- and mineralocorticoids and a violation of the synthesis of sex steroids, which usually leads to a complete lack of masculinization in patients with karyotype 46, XY and hypergonadotropic hypogonadism in both sexes. Previously, it was suggested that p450_{scc} deficiency is incompatible with the normal course of pregnancy, since the enzyme is expressed in the placenta, where it is necessary for the synthesis of progesterone, the main pregnancy hormone, and, consequently, the birth of a child with a p450_{scc} deficiency is impossible. However, the literature describes clinical cases of p450_{scc} deficiency with partially preserved enzyme function, which explains the normal course of pregnancy. Whereas cases of confirmed p450_{scc} deficiency with zero enzyme activity are unique, not being explained until now. We present a description of severe p450_{scc} deficiency in a child born from a dizygotic twin pregnancy in which the second sib was healthy. It is possible that the preserved hormonal function of the second placenta and (or) treatment with progesterone analogs during gestation contributed to gestation in this rare form of steroidogenesis disorder.

KEYWORDS: cholesterol side-chain cleavage enzyme (P450_{scc}); disorders of sex development 46,XY; primary adrenal insufficiency; congenital adrenal cortical hyperplasia; progesterone.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит нарушение одного из этапов биосинтеза кортизола в коре надпочечников. В настоящее время выделяют 7 форм заболевания, среди которых наиболее часто встречается дефицит 21-гидроксилазы и 11β-гидроксилазы, составляя до 95–98% всех форм ВДКН, тогда как дефицит P450_{scc} является крайне редкой диагностиру-

емой формой ВДКН [1]. Фермент P450_{scc} располагается на внутренней мембране митохондрии и катализирует первый этап стероидогенеза, отщепление боковой цепи холестерина (scc — side-chain cleavage) с образованием прегненолона, предшественника всех групп стероидных гормонов [2]. Следовательно, классический вариант дефицита P450_{scc} будет приводить к нарушению синтеза всех групп стероидных гормонов, сопровождающаяся клинической картиной тяжелой надпочечниковой недостаточности с первых дней жизни и женским фенотипом при кариотипе 46,XY. Высказывалось мнение,

что нарушения функции P450_{сс} несовместимы с нормальным течением беременности, т.к. фермент участвует в синтезе прогестерона (ПР) в плаценте [3]. Однако в литературе имеются клинические описания ВДКН, обусловленные дефицитом P450_{сс}. Редкость таких состояний делает каждый случай уникальным, требующим его изучения, анализа. Ниже мы приводим описание клинического случая дефицита P450_{сс} у ребенка с нарушением формирования пола (НФП) 46,XY и надпочечниковой недостаточностью, развившейся с первых дней жизни, а также краткий обзор литературы по данному заболеванию.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка П. поступила в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ впервые в возрасте 7 мес с жалобами на срыгивания, задержку физического и психомоторного развития.

Родители — этнические якуты, близкородственный брак отрицают, наследственность не отягощена. Ребенок от 5-й беременности путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) (1 яйцеклетка материнская, 1 донорская), первый из двойни, второй ребенок из двойни девочка, здорова. 1-я беременность — выкидыш, далее 4 беременности на фоне ЭКО (причина бесплодия не установлена), предыдущие попытки ЭКО: 1, 2 и 4-я — отторжение перенесенных эмбрионов, 3-я — предимплантационные нарушения развития эмбрионов, последняя беременность пробандом на фоне терапии препаратами прогестерона в/м и per os ежедневно до 33-й недели беременности включительно. Роды на сроке 35,5 нед путем экстренного кесарева сечения в связи с гипоксией плода. При рождении состояние тяжелое, обусловленное дыхательной недостаточностью, неврологической симптоматикой. С рождения отмечались отсутствие прибавки в весе, выраженная смуглость кожных покровов, к 14-му дню жизни развились

обильные срыгивания. При обследовании выявлено снижение кортизола (ниже предела чувствительности метода), повышение адренокортикотропного гормона (АКТГ) (809,1 пг/мл, норма 10–60) и ренина (335 пг/мл, норма до 100). Диагностирована хроническая первичная надпочечниковая недостаточность (ХПНН), назначена заместительная терапия глюко- (ГК) и минералокортикоидами (МК) (кортеф 15 мг/м²/сут и кортинефф 37,5 мкг/сут). Несмотря на лечение, до 3 мес сохранялись срыгивания.

В возрасте 7 мес ребенок впервые госпитализирован в НМИЦ эндокринологии на фоне терапии кортефом 10,7 мг/м²/сут и кортинеффом 25 мкг/сут. При осмотре отмечались выраженное отставание в росте (61,7 см, -2,5 SD), задержка моторного развития (не переворачивалась), смуглость кожных покровов, снижение тургора, мышечная гипотония, правильное женское строение наружных половых органов.

По результатам обследования: на фоне значительно повышенного АКТГ (908,6 пг/мл при норме 7,2–63,3) и гипогликемии (глюкоза 2,86 ммоль/л) отмечено снижение всех измеряемых метаболитов стероидных гормонов по данным тандемной хромато-масс-спектрометрии (мультистероидный анализ) (табл. 1), что подтверждало наличие ХПНН и позволило исключить некоторые формы ВДКН. Несмотря на проводимую терапию флудрокортизоном, выявлено снижение натрия до 126 ммоль/л (135–145) при незначительной гиперкалиемии (5,6 ммоль/л, норма 3,3–5,5), повышение ренина (более 500 мЕд/л, норма 2,8–39,9), что свидетельствовало о недостаточной дозе МК. Учитывая, что дефицит МК у детей грудного возраста влияет на физиологическое развитие, декомпенсация по МК, вероятнее всего, являлась причиной сохраняющегося отставания в физическом и моторном развитии ребенка. При инструментальном обследовании по данным УЗИ малого таза матка, яичники не визуализировались, по УЗИ надпочечников гиперплазии надпочечников не выявлено.

Таблица 1. Исследование спектра стероидных гормонов с использованием тандемной хромато-масс-спектрометрии (мультистероидный анализ).

| Показатель | Рез-т | Ед. измерения | Нормы |
|-----------------------------|-------|---------------|----------|
| Прогестерон (MS) | 0,1 | нмоль/л | 0–1 |
| 17-Гидроксипрегненолон (MS) | 1,8 | нмоль/л | 0–20 |
| Дегидроэпиандростерон (MS) | 0,3 | нмоль/л | 0–13 |
| 17-ОН прогестерон (MS) | <0,01 | нмоль/л | 0,2–7 |
| Альдостерон (MS) | <10 | пмоль/л | 71–980 |
| 11-дезоксикортизол (MS) | 0,01 | нмоль/л | 0–10 |
| 21-дезоксикортизол (MS) | 0,01 | нмоль/л | 0–1,2 |
| Дезоксикортикостерон (MS) | <0,01 | нмоль/л | 0,21–1,5 |
| Кортизон (MS) | 80 | нмоль/л | 20–150 |
| Прегненолон (MS) | 0,3 | нмоль/л | 0–7 |
| Андростендион (МС) | 0,01 | нмоль/л | 0–2,4 |
| Кортикостерон (MS) | <0,01 | нмоль/л | 1–50 |
| Тестостерон (MS) | 0,01 | нмоль/л | 0–0,5 |
| Кортизол (кровь), утро (MS) | 380 | нмоль/л | 140–630 |

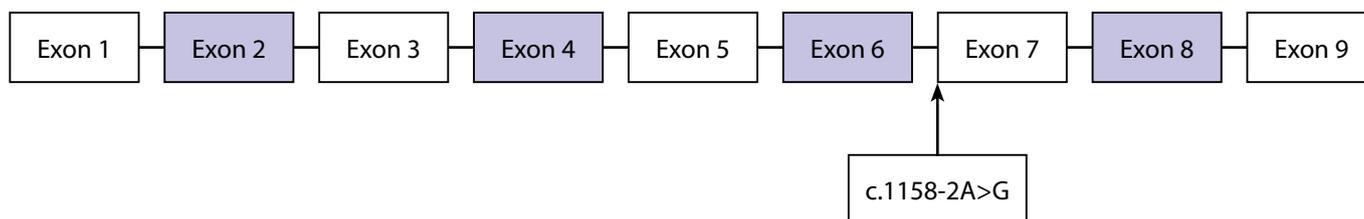


Рисунок 1. Молекулярно-генетическое исследование гена *CYP11A1*, гомозиготная мутация c.1158-2A>G.

С целью уточнения генеза ХПНН было проведено молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного параллельного секвенирования (IonTorrent) с использованием разработанной в ФГБУ НМИЦ эндокринологии авторской панели «Надпочечниковая недостаточность, электролитные нарушения», выявлена гомозиготная мутация c.1158-2A>G в гене *CYP11A1* (референсная последовательность: NM_000781.2), нарушающая сайт сплайсинга (рис. 1). Аналогичная мутация описана ранее при когортном обследовании пациентов с ХПНН у пациента из Турции [4].

Учитывая молекулярно-генетическую верификацию дефицита P450_{ssc}, при котором у пациентов с кариотипом 46,XY отмечается правильное женское строение наружных половых органов (НПО) и отсутствие визуализации матки и яичников по данным УЗИ малого таза, у нашей пациентки было проведено секвенирование гена *SRY* как маркера Y хромосомы. Обнаружена нормальная последовательность гена *SRY*, что позволило установить мужской хромосомный и гонадный пол у пациента с правильным женским фенотипом. Позже полученный результат подтвержден кариотипированием 46,XY.

ОБСУЖДЕНИЕ

Недостаточность фермента P450_{ssc} — это тяжелое редкое нарушение стероидогенеза. В 1951 г. Stone и Hechter предположили, а позже и доказали, что первым этапом, определяющим скорость синтеза всех стероидных гормонов, является превращение холестерина в прегненолон, происходящее при участии митохондриального фермента P450_{ssc} [5, 6]. Авторами была предложена клиническая картина заболевания, развивающаяся при дефиците фермента, включающая дефицит ГК и МК, половых стероидов и, следовательно, инверсию фенотипического пола у пациентов с кариотипом 46,XY. В подтверждение предполагаемых проявлений в 1955 г. Prader и Gurtner опубликовали описание клинического случая сочетания надпочечниковой недостаточности с женским фенотипом у пациента с кариотипом 46,XY, предположив дефицит P450_{ssc} как причину заболевания [7]. В 1986 г. Nauffa и соавт. провели анализ всех ранее опубликованных 32 случаев ХПНН, предположительно вследствие дефицита P450_{ssc}, отметив остаточную сохранность стероидогенеза у некоторых пациентов [8]. Однако после клонирования гена *CYP11A1* Lin и соавт. в 1991 г. просеквенировали ген *CYP11A1* у всех ранее диагностированных 33 пациентов, включая случай, опубликованный Prader [7], но ни в одном случае мутаций в *CYP11A1* выявлено не было [9]. Эти данные способствовали, с одной стороны, поиску гена-кандидата, приводящего к данному состоянию, которым позже оказался

STAR, с другой — пересмотру концепции роли P450_{ssc} в возникновении ВДКН. Так, одним из веских аргументов несовместимости нарушения функции P450_{ssc} с жизнью, а следовательно, отсутствия данной патологии у живорожденных детей стало то, что, начиная со II триместра беременности, источником ПР становится плацента, где его синтез осуществляется при участии фермента P450_{ssc} [3]. Между тем в 2001 г. впервые Tajima и соавт. описали гетерозиготную мутацию в гене *CYP11A1* у пациента с НФП 46,XY и поздней формой ХПНН, аргументируя ее значимость доминантно-негативным эффектом [10]. Позже было опубликовано около 40 случаев ВДКН, обусловленных дефицитом P450_{ssc}, все — вследствие гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций [4, 8, 11–14]. Однако в большинстве случаев функциональная активность фермента была частично сохранена [4, 13, 14]. До настоящего времени случаев рождения детей с полной утратой функциональной активности P450_{ssc} описано не более 7 [4, 14, 15]. В некоторых из этих семей до рождения пробанда [11, 12] отмечались спонтанные аборт, возможно, вследствие дефицита P450_{ssc} у плода. Окончательного объяснения механизма вынашивания беременности при нулевой активности фермента к настоящему времени нет. Рядом зарубежных авторов высказывается предположение о персистенции желтого тела как компенсаторного механизма при отсутствии P450_{ssc} в плаценте [14]. В нашем случае возможными факторами, способствовавшими сохранению беременности, могло быть наличие здорового единоутробного сибса, плацента которого продуцировала ПР, а также введение ПР в течение всей беременности извне. В описаниях зарубежных авторов отсутствуют данные о применении ПР во время беременности, в связи с чем нашу теорию сложно подтвердить или опровергнуть. При анализе возможных механизмов нормального течения беременности и рождения детей с данной патологией важно учитывать степень сохранности активности фермента при той или иной мутации. Так, Nauffa и соавт. провели анализ 8 описанных случаев дефицита P450_{ssc} [16]. Клиническая картина значительно варьировала от неонатальной надпочечниковой недостаточности до поздней субклинической формы ХПНН. Авторы отметили наличие корреляции между степенью активности фермента и выраженностью как надпочечниковой недостаточности, так и функциональной состоятельности клеток Лейдига у пациентов с кариотипом 46,XY. Так, у пациентов с нулевой активностью фермента отмечались тяжелая ХПНН с первых дней жизни и женский фенотип у пациентов с кариотипом 46,XY, тогда как при частично сохраненной функции белка (до 38%, по данным *in vitro*) отмечалось наличие изолированной гипоспадии и позднее развитие ХПНН [13, 16].

В описанном нами случае клиническая картина надпочечниковой недостаточности проявилась с первых дней жизни, женский фенотип не вызывал сомнений в принадлежности к женскому полу, что свидетельствует о полном отсутствии активности фермента. В пользу этого свидетельствует также патогенный характер выявленной гомозиготной мутации в гене *CYP11A1*, затрагивающей высококонсервативную позицию в акцепторном сайте сплайсинга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Редкость данной формы ВДКН, правильный женский фенотип у детей с кариотипом 46 XY, ХПНН с первых дней жизни, нерешенный вопрос о механизмах вынашивания беременности при дефиците ПР делает каждый диагностированный случай дефицита P450scc важным для подробного анализа. Приведенный нами клинический случай демонстрирует важность уточняющей диагностики хромосомного пола ребенка в каждом случае ХПНН, развившейся с первых дней жизни. Уникальность наше-

го клинического случая также заключается в возможном объяснении одного из механизмов сохранения беременности: наличие единого здорового сибса и/или применение ПР в течение всего периода беременности. Однако данная теория требует дальнейшего набора клинического материала и углубленного изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Подготовка статьи проведена на личные средства авторского коллектива.

Согласие пациента. Законный представитель пациента подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в журнале «Проблемы эндокринологии» 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 в подготовку, написание статьи, прочли и одобрили финальный вариант рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Miller WL. Mechanisms in endocrinology: rare defects in adrenal steroidogenesis. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(3):R125–R141. doi: 10.1530/EJE-18-0279.
- Chung B, Matteson KJ, Voutilainen R, et al. Human cholesterol side-chain cleavage enzyme, P450scc: cDNA cloning, assignment of the gene to chromosome 15, and expression in the placenta. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83(23):8962–8966. doi: 10.1073/pnas.83.23.8962.
- Miller WL. Why nobody has P450scc (20,22-desmolase) deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(4):1399–1400. doi: 10.1210/jcem.83.4.4734-7.
- Maharaj A, Buonocore F, Meimaridou E, et al. Predicted benign and synonymous variants in *Cyp11a1* cause primary adrenal insufficiency through missplicing. *J Endocr Soc*. 2019;3(1):201–221. doi: 10.1210/je.2018-00130.
- Stone D, Hechter O. Studies on ACTH action in perfused bovine adrenals: aspects of progesterone as an intermediary in corticosteroidogenesis. *Arch Biochem Biophys*. 1955;54(1):121–128. doi: 10.1016/0003-9861(55)90014-x.
- Shikita M, Hall PF. Cytochrome P-450 from bovine adrenocortical mitochondria: an enzyme for the side chain cleavage of cholesterol. II. Subunit structure. *J Biol Chem*. 1973;248(16):5605–5609.
- Prader A, Gurtner HP. [The syndrome of male pseudohermaphroditism in congenital adrenocortical hyperplasia without overproduction of androgens (adrenal male pseudohermaphroditism). (In German)]. *Helv Paediatr Acta*. 1955;10(4):397–412.
- Haufla BP, Miller WL, Grumbach MM, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to deficient cholesterol side-chain cleavage activity (20,22-desmolase) in a patient treated for 18 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985;23(5):481–493. doi: 10.1111/j.1365-2265.1985.tb01107.x.
- Lin D, Gitelman SE, Saenger P, Miller WL. Normal genes for the cholesterol side chain cleavage enzyme, P450scc, in congenital lipid adrenal hyperplasia. *J Clin Invest*. 1991;88(6):1955–1962. doi: 10.1172/JCI115520.
- Tajima T, Fujieda K, Kouda N, et al. Heterozygous mutation in the cholesterol side chain cleavage enzyme (p450scc) gene in a patient with 46,XY sex reversal and adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3820–3825. doi: 10.1210/jcem.86.8.7748.
- Katsumata N, Ohtake M, Hojo T, et al. Compound heterozygous mutations in the cholesterol side-chain cleavage enzyme gene (*CYP11A*) cause congenital adrenal insufficiency in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3808–3813. doi: 10.1210/jcem.87.8.8763.
- Kandari H, Katsumata N, Alexander S, Rasoul MA. Homozygous mutation of P450 side-chain cleavage enzyme gene (*CYP11A1*) in 46,XY patient with adrenal insufficiency, complete sex reversal, and agenesis of corpus callosum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2821–2826. doi: 10.1210/jc.2005-2230.
- Rubtsov P, Karmanov M, Sverdllova P, et al. A novel homozygous mutation in *CYP11A1* gene is associated with late-onset adrenal insufficiency and hypospadias in a 46,XY patient. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):936–939. doi: 10.1210/jc.2008-1118.
- Miller WL. Disorders in the initial steps of steroid hormone synthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;165(Pt A):18–37. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.009.
- Al Kandari H, Katsumata N, Alexander S, Rasoul MA. Homozygous mutation of P450 side-chain cleavage enzyme gene (*CYP11A1*) in 46,XY patient with adrenal insufficiency, complete sex reversal, and agenesis of corpus callosum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2821–2826. doi: 10.1210/jc.2005-2230.
- Haufla B, Hiort O. P450 side-chain cleavage deficiency – a rare cause of congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Dev*. 2011;20:54–62. doi: 10.1159/000321215.

Рукопись получена: 28.06.2020. Одобрена к публикации: 22.07.2020. Опубликовано online: 01.09.2020.

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 DmUlyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2000-7694>; eLibrary SPIN: 6727-9653; e-mail: kalinnat@rambler.ru

Касьянова Юлия Вадимовна [Yulia V. Kasyanova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2974-667X>;
eLibrary SPIN: 9335-9841; e-mail: yulia839@yandex.ru

Тюльпачев Анатолий Николаевич, д.м.н. [Anatoly N. Tiulpakov, MD, PhD]; ORCID:
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; eLibrary SPIN: 5898-2088; e-mail: ant@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Калинченко Н.Ю., Касьянова Ю.В., Тюльпаков А.Н. Дизиготная беременность как возможный механизм вынашивания плода с биаллельной мутацией в гене *CYP11A1*: описание клинического случая // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №4. — С. 45–49. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12512>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kalinchenko NY, Kasyanova YV, Tiulpakov AN. Dizygotic pregnancy as a possible mechanism of fetal gestation with a biallel mutation in the *CYP11A1* gene: clinical case description. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):45–49. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12512>

ДИСТАНЦИОННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

© Д.Н. Лаптев¹, А.О. Емельянов^{1*}, Ю.Г. Самойлова², Е.Б. Храмова³, Е.Е. Петрайкина⁴, И.Г. Рыбкина⁴, А.Ю. Филимонова⁵, В.А. Петеркова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

³Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

⁴Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Россия

⁵Областная детская клиническая больница имени Н.В. Дмитриевой, Рязань, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Непрерывная подкожная инфузия инсулина (НПИИ) является эффективным методом оптимизации гликемического контроля у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД1). Однако использование НПИИ не всегда сопровождается удовлетворительным гликемическим контролем. Одним из методов повышения эффективности проводимого лечения может стать использование телемедицины.

ЦЕЛЬ. Оценить использование удаленной поддержки детей и подростков с СД1 и ее влияние на гликемический контроль, качество жизни и частоту острых осложнений СД1.

МЕТОДЫ. Проведено 24-недельное многоцентровое проспективное открытое контролируемое клиническое исследование. В него были включены 180 детей и подростков, отвечающих следующим критериям: 1) возраст 8–18 лет; 2) СД1 не менее 1 года; 3) помповая инсулиноterapia Medtronic Paradigm (Medtronic MiniMed, США) не менее 6 мес; 4) самоконтроль гликемии не менее 4 раз в сутки и замена инфузионной системы инсулиновой помпы не реже 1 раза в 3 суток; 5) неадекватный гликемический контроль СД1: уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 7,5% и выше. Пациенты были распределены в группу дистанционного консультирования (ДК; n=100) или традиционного контроля (ТК; n=80). Всем пациентам было проведено обучение по основным принципам СД1 и НПИИ, им исходно, через 12 и 24 недели проводились измерение HbA_{1c}, регистрация и анализ показателей гликемии и суточных доз инсулина, оценка и коррекция проводимого лечения. Пациенты или их родители в группе ДК не реже одного раза в 2 недели в домашних условиях отправляли данные помпы через Интернет в центр помповой инсулинотерапии, а в ответ получали рекомендации по лечению.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Во всех центрах в исследование были включены 180 детей в возрасте 8–18 лет. Пациенты в обеих группах не различались по возрасту, полу, длительности СД1 и НПИИ, а также уровню HbA_{1c}. Общее количество дистанционных консультаций по всем исследовательским центрам составило 949. Снижение уровня HbA_{1c} к концу исследования относительно исходного было статистически значимо больше в группе ДК: 1,17% по сравнению с 0,59% в группе ТК (p<0,05). Доля пациентов, которые достигли целевого уровня HbA_{1c} (<7,5%), была статистически значимо выше в группе ДК (32%) по сравнению с группой ТК (12,5%, p<0,05). За время исследования частота эпизодов диабетического кетоацидоза и тяжелой гипогликемии в группе ДК статистически значимо была ниже.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У детей с СД1 дистанционная поддержка привела к значимому улучшению гликемического контроля (HbA_{1c}, вариабельность гликемии, частота гипогликемии). Накопление доказательств эффективности и безопасности телемедицины при СД должно способствовать внедрению данного подхода в практическое здравоохранение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СД 1 типа у детей и подростков; инсулиновые помпы; помповая инсулиноterapia; непрерывная подкожная инфузия инсулина; НПИИ; телемедицина.

REMOTE MONITORING AND TREATMENT OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES

© Dmitry N. Laptev¹, Andrey O. Emelyanov^{1*}, Yulia G. Samoylova², Elena B. Khramova³, Elena E. Petriaikina⁴, Irina G. Rybkina⁴, Alla Yu. Filimonova⁵, Valentina A. Peterkova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

³Tyumenian State Medical University, Tyumen, Russia

⁴Morozov Children City Clinical Hospital, Moscow, Russia

⁵Regional Children Clinical Hospital named after N.V. Dmitrieva, Ryazan, Russia

RATIONALE: Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) is an effective method for optimizing glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus (DM1). However, the use of CSII does not always result in adequate glycemic control. Telehealth can be applied as one of the methods to improve the effectiveness of treatment.

AIMS: To evaluate the use of remote medical support of children and adolescents with DM1 and its influence on glycemic control, quality of life, and incidence of acute complications of DM1.

MATERIALS AND METHODS: We conducted a 24-week multi-institutional prospective open-label controlled clinical trial. 180 children and adolescents were included in this study and divided into the following categories: 1) age 8–18 years; 2) DM1 at least 1 year; 3) pump insulin therapy Medtronic Paradigm (Medtronic MiniMed, USA) at least 6 months; 4) self-monitoring of glycemia at least 4 times a day and replacement of the insulin pump infusion system at least once every 3 days; 5) inadequate glycemic control of DM1: the level of glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) 7.5% or higher. Patients were assigned to a remote consultation group (RC; n=100) or a traditional control group (TC; n=80). All patients were trained on the basic principles of DM1 and CSII, and we measured initial HbA_{1c}, then after 12 and 24 weeks, also registered and analyzed glycemic indicators and daily doses of insulin, evaluated and corrected the treatment. Patients or their parents in the RC group sent pump data via the Internet to the pump insulin therapy center at least once every 2 weeks at home and received treatment recommendations in response.

RESULTS: The total number of patients included in the study in all institutions was 180 children at 8–18 years. Patients in both groups did not differ in age, gender, duration of DM1 and CSII, and HbA_{1c} level. The total amount of remote consultations for all institutions was 949. The decrease in the level of HbA_{1c} by the end of the study against the initial one was statistically significantly greater in the RC group: 1.17% compared to 0.59% in the TC group (p<0.05). The proportion of patients who reached the target level of HbA_{1c} (<7.5%) was significantly higher in the RC group (32%) compared to the TC group (12.5%, p<0.05). During the study, the incidence of DKA and severe hypoglycemia in the RC group was statistically significantly lower.

CONCLUSIONS: Remote monitoring in children with DM1 resulted in significant improvements in glycemic control (HbA_{1c}, glycemic variability, and hypoglycemic frequency). The accumulation of evidence on the effectiveness and safety of telehealth in DM should contribute to implementing this approach in practical health care.

KEYWORDS: Diabetes Mellitus Type 1; blood glucose; glycemic; glucose monitoring; Insulin infusion system; telemedicine, remote consultation.

ОБОСНОВАНИЕ

Непрерывная подкожная инфузия инсулина (НПИИ), или помповая инсулиноterapia, является эффективным методом улучшения и поддержания гликемического контроля у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД1) [1–7]. Однако использование НПИИ требует от специалиста-эндокринолога соответствующей квалификации и достаточного опыта, непосредственного участия и контакта врача с пациентом и не всегда сопровождается удовлетворительным гликемическим контролем. Так, по данным Федерального регистра сахарного диабета, целевых уровней HbA_{1c} <7,5% удается достигнуть лишь у 32% детей и 25% подростков [8]. Неудовлетворительная компенсация СД1 может быть связана с рядом причин, в том числе с доступностью квалифицированной медицинской помощи (отсутствием детских эндокринологов по месту жительства, отсутствием навыков и опыта работы с инсулиновыми помпами и др.). Учитывая географические и демографические особенности Российской Федерации, одним из методов повышения эффективности проводимого лечения может стать использование телемедицины.

При СД1 использование телемедицины является весьма актуальным из-за терапевтических особенностей этого заболевания. Сахарный диабет — это хроническое заболевание, требующее наблюдения пациента специалистом-эндокринологом. Пациенты с СД1 должны постоянно контролировать показатели гликемии, а врач — вносить изменения в проводимую схему

инсулинотерапии в соответствии с этими данными. Отсутствие соответствующей коррекции проводимой терапии, недостаточный самоконтроль, в том числе в результате дефицита обучения, могут привести к неудовлетворительной компенсации СД1. Это, в свою очередь, способствует развитию и прогрессированию острых и хронических осложнений, что ухудшает качество жизни и дальнейший прогноз, а также значительно увеличивает расходы на лечение диабета.

По данным зарубежных исследований, использование телемедицины у детей с СД1 способствует снижению уровня HbA_{1c}, улучшению качества жизни, снижению экстренных обращений и госпитализаций по поводу диабета [9]. Кроме того, использование телемедицины в целом может позволить сократить затраты, связанные с перемещением пациента, предоставить дополнительные медицинские услуги и равномерно распределить нагрузку на медицинский персонал.

ЦЕЛЬ

Оценить возможность удаленной поддержки детей и подростков с СД1 и ее влияние на гликемический контроль, качество жизни и частоту острых осложнений СД1.

МЕТОДЫ

Проект реализован на базе пяти клинических центров Российской Федерации:

- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России;
- ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
- ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России;
- ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы;
- ГБУ РО «Областная детская клиническая больница имени Н.В. Дмитриевой».

Дизайн исследования

Проведено 24-недельное многоцентровое проспективное открытое контролируемое клиническое исследование. В пяти исследовательских центрах Российской Федерации в исследование были включены дети и подростки, отвечающие следующим основным критериям: 1) возраст ≥ 8 и < 18 лет; 2) СД1 длительностью не менее 1 года; 3) инсулинотерапия путем НППИ помпой Medtronic Paradigm (Medtronic MiniMed, США) длительностью не менее 6 мес; 4) по данным отчетов с инсулиновой помпы за последние 3 мес: самоконтроль гликемии в среднем не менее 4 раз в сутки и замена инфузионной системы инсулиновой помпы не реже 1 раза в 3 суток; 5) неадекватный гликемический контроль СД1: уровень HbA_{1c} 7,5% и выше; 6) наличие дома персонального компьютера с выходом в сеть Интернет; 7) подписанное информированное согласие.

Основные критерии исключения были следующими: 1) СД не 1 типа; 2) инсулинотерапия путем множественных инъекций инсулина (МИИ) или помпой, отличной от Medtronic Paradigm; 3) клинически значимые, острые заболевания сердечно-сосудистой, нервной, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта и заболевания крови; 4) нарушение протокола исследования: нерегулярный самоконтроль глюкозы крови менее 4 раз в сутки, нерегулярная замена инфузионной системы инсулиновой помпы реже 1 раза в 3 суток, неявка на визиты, отсутствие возможности каждые 2 недели отправлять данные с инсулиновой помпы (для группы дистанционного консультирования); 5) отказ от участия в исследовании.

Процедуры исследования и регистрация показателей

Пациенты, включенные в исследование, на первом визите были распределены в группу дистанционного консультирования (ДК; $n=100$) или традиционного контроля (ТК; $n=80$). Для исключения влияния уровня знаний и навыков на конечный результат всем пациентам, включенным в исследование, на первом визите было проведено структурированное обучение по основным принципам СД1 и НППИ.

Всем пациентам исходно, через 12 и 24 недели после включения в исследование на очных визитах проводились стандартный осмотр и антропометрия, осуществлялись исследование уровня HbA_{1c} методом жидкостной хроматографии на анализаторе DS5 Glycomat (DrewScientific, Нидерланды), или методом реакции агглютинации моноклональных антител на анализаторе DCA Vantage Analyzer (Siemens, Германия), или фер-

ментативным методом на анализаторе BS-400 (Mindray, Китай), регистрация и анализ показателей гликемии и суточных доз инсулина, оценка и коррекция проводимого лечения, давались рекомендации по самоконтролю и наблюдению. Также исходно и в конце исследования проводилась оценка качества жизни детей и родителей.

Регистрация и анализ показателей гликемии (средний уровень гликемии, вариабельность гликемии (SD), измерений глюкозы крови в диапазоне < 4 и > 10 ммоль/л, гликемический 8-точечный профиль) и среднесуточных доз инсулина проводились с использованием программного обеспечения (ПО) CareLink Professional (Medtronic MiniMed, США) за предшествующий дню визита 2-недельный период. Данное ПО позволяет сформировать отчеты, содержащие информацию об основных показателях гликемии, проводимой инсулинотерапии, частоте самоконтроля, замене инфузионного набора и другие данные за выбранный период.

Всем пациентам был предоставлен глюкометр Contour TS (Bayer, Швейцария) и тест-полоски к нему на все время исследования. Пациентам в группе ДК также было предоставлено техническое обеспечение для передачи данных с инсулиновой помпы на персональный компьютер CareLink USB (Medtronic MiniMed, США).

Дистанционное консультирование

Пациенты или их родители, распределенные в группу ДК, каждые 14 дней (с интервалом ± 3 дня) между очными визитами в домашних условиях должны были отправлять данные, содержащиеся в памяти инсулиновой помпы, специалисту в исследовательский центр, а в ответ получали от него рекомендации по лечению и самоконтролю. Передача данных осуществлялась через сеть Интернет с использованием ПО CareLink Personal (Medtronic MiniMed, США) и технического обеспечения CareLink USB (Medtronic MiniMed, США). Интерпретация и анализ полученных данных во всех исследовательских центрах производились с использованием ПО CareLink Professional (Medtronic MiniMed, США). На основании полученных отчетов специалист исследовательского центра принимал решение о необходимости коррекции проводимой терапии или давал рекомендации по самоконтролю. В зависимости от объема или необходимости получения дополнительной информации от пациента специалист передавал свои рекомендации посредством электронной почты или связывался с пациентом посредством телефонного или видеозвонка через Skype (Skype Communications SARL, Люксембург). По рекомендации врача могли проводиться дополнительные дистанционные консультации без ограничений по частоте.

Оценка качества жизни детей и родителей

Оценка качества жизни детей и родителей проводилась с использованием опросников PedsQL™ 3.0 Diabetes Module. Опросник состоит из 28 элементов (ситуаций), составляющих 5 модулей: Диабет, Лечение I, Лечение II, Беспокойство, Общение. В опроснике детям или родителям предлагается оценить, насколько

затруднительными для детей были различные ситуации в течение последнего месяца. Каждый элемент может быть оценен по 5-балльной шкале от 0 (никогда) до 4 (почти всегда). Для подсчета полученных результатов баллы по каждому элементу трансформируются в обратном порядке по шкале от 0 до 100 следующим образом: 0=100, 1=75, 2=50, 3=25, 4=0. Затем рассчитывается средний балл по всем элементам в целом и по каждому разделу отдельно. Чем выше балл, тем лучше качество жизни пациента или родителя.

Основной исход исследования

Изменение HbA_{1c} к концу исследования по сравнению с исходным уровнем и доля пациентов, достигших HbA_{1c} менее 7,5%, к концу исследования между группами ДК и ТК.

Дополнительные исходы исследования:

1) изменение к концу исследования по сравнению с исходным уровнем следующих показателей: средний уровень гликемии, вариабельность гликемии (SD), частота измерений уровня глюкозы крови в диапазонах <4 и >10 ммоль/л, показатели качества жизни, показатели приверженности к контролю СД1 (частота определения гликемии, частота «ручных» болюсов, частота использования калькулятора болюса, частота замены инфузионной системы между группами ДК и ТК); 2) частота эпизодов диабетического кетоацидоза (ДКА), отвечающих следующим критериям: гипергликемия (уровень глюкозы в крови >11 ммоль/л), рН $<7,3$ в венозной крови или бикарбонат сыворотки <15 ммоль/л, кетонемия (бета-гидроксипутират в крови ≥ 3 ммоль/л) или умеренная/значительная кетонурия ($\geq 2+$); 3) частота эпизодов тяжелой гипогликемии, отвечающих следующим критериям: событие с тяжелыми когнитивными нарушениями (включая кому и судороги), требующее помощи другого человека для активного введения углеводов, глюкагона или других корректирующих действий; 4) частота обращений за экстренной и неотложной медицинской помощью за время исследования.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным Комитетом по этике. До включения в исследование законные представители пациентов подписали информированное согласие на участие в нем.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов была произведена с использованием статистического пакета STATISTICA (StatSoft, США). При нормальном распределении количественного признака данные представлены в виде среднего значения и его стандартного отклонения — $M (SD)$ или в виде среднего значения и его стандартной ошибки — $M \pm SEM$. Различия между количественными признаками оценивались с помощью метода Манна–Уитни.

Различия между качественными признаками оценивались с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Различия между частотой острых осложнений (ДКА, тяжелая гипогликемия) оценивались с помощью двустороннего Z-критерия. Взаимосвязь между двумя показателями оценивалась с использованием корреляционного анализа методом Спирмена. Для всех статистических методов значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего во всех центрах в исследование были включены 180 детей в возрасте от 8 до 18 лет. Исходная характеристика пациентов в группах ДК и ТК представлена в табл. 1. Пациенты в обеих группах не различались по возрасту, полу, длительности СД1 и НПИИ, а также уровню HbA_{1c} . Общее количество дистанционных консультаций по всем клиническим центрам составило 949 (из них 933 плановые и 16 дополнительных), со средней продолжительностью $18,6 \pm 11,2$ минуты. В регламентированный срок не было проведено по разным причинам (технические проблемы, отклонение пациента/родителя от протокола) 67 плановых дистанционных консультаций.

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов по группам. Данные представлены в виде $M (SD)$, н/з — статистически не значимые различия.

| | Группа ТК n=80 | Группа ДК n=100 | P |
|-------------------------|-------------------|--------------------|-----|
| Возраст, годы | 13,1 (2,6) | 12,6 (2,6) | н/з |
| Ж/М | 44/36 | 51/49 | н/з |
| Длительность СД1, годы | 5,7 (3,2) | 4,8 (3,1) | н/з |
| Длительность НПИИ, годы | 3 (2,1) | 3,8 (2,6) | н/з |
| HbA_{1c} , % | 9,4 (1,4) | 9,1 (1,2) | н/з |
| Рост, см | 155,2 (14,6) | 154,4 (15,7) | н/з |
| Вес, кг | 48,6 (15,9) | 46,5 (15,5) | н/з |

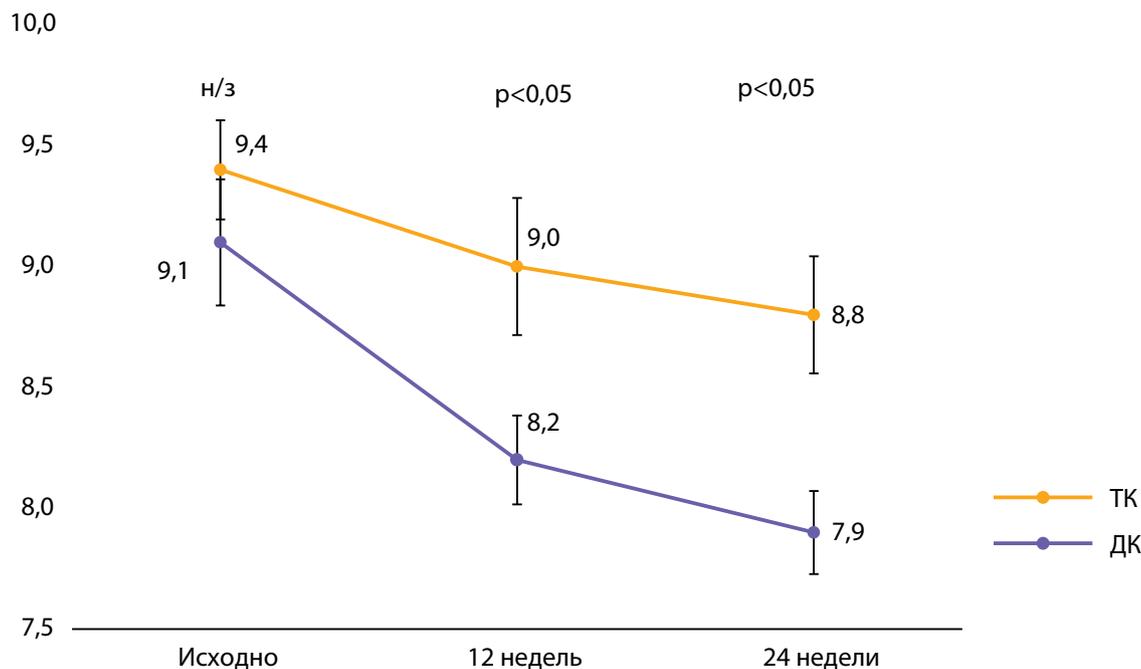


Рисунок 1. Динамика уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) за время исследования в группах традиционного контроля (ТК) и дистанционного консультирования (ДК). Данные представлены в виде $M \pm SEM$

Гликированный гемоглобин

Исходно уровень гликированного гемоглобина не различался между группами и составил 9,1 и 9,4% в группе ДК и ТК соответственно (рис. 1, табл. 2). Через 12 и 24 недели исследования уровень HbA_{1c} снизился в обеих группах, достигнув при этом статистически значимых различий между ними.

Снижение уровня HbA_{1c} к концу исследования относительно исходного было статистически значимо больше в группе ДК и составило 1,17% по сравнению с 0,59% в группе ТК ($p < 0,05$; рис. 2А). Различие в изменении уровня HbA_{1c} к концу исследования относительно исходного между группами составило 0,6%. Доля пациентов, которые достигли целевого уровня HbA_{1c} (определяемого как $< 7,5\%$), была статистически значимо выше в группе ДК (32%) по сравнению с группой ТК (12,5%, $p < 0,05$; рис. 2Б).

Вариабельность гликемии, гипо- и гипергликемия

Исходно вариабельность гликемии, определяемая по уровню SD, частота гипогликемии (гликемия менее 4 ммоль/л) и гипергликемии (гликемия более 10 ммоль/л) не различались между группами (табл. 2). К 12-й неделе исследования отмечены значимо более низкие показатели вариабельности гликемии и частоты гипергликемии, но не гипогликемии. В свою очередь, к концу исследования в группе ДК отмечены статистически значимо более низкие значения показателей SD гликемии, частоты гипо-, гипергликемии. Кроме того, в группе ДК к концу исследования отмечено значимое снижение частоты гипогликемии относительно исходного по сравнению с группой ТК, в которой отмечен незначительный рост уровней данных показателей (рис. 2Г). Также в группе ДК отмечалось более выраженное снижение частоты гипергликемии и вариабельности гликемии к концу исследования относительно исходного уровня,

однако динамика не достигла статистически значимого уровня по сравнению с группой ТК (рис. 2В).

Гликемический профиль

Показатели 8-точечного гликемического профиля исходно значимо не различались между групп, исключая показатели постпрандиальной гликемии после завтрака (табл. 2). Через 12 недель исследования все показатели гликемического профиля, за исключением уровня гликемии перед завтраком, статистически значимо были ниже в группе ДК. К концу исследования все без исключения показатели гликемического профиля были значимо ниже в группе ДК.

Инсулинотерапия

Проводимая инсулинотерапия, определяемая по уровню среднесуточных доз базального и болюсного инсулина, исходно, в процессе (через 12 недель) и по окончании исследования (через 24 недели) значимо не отличалась между групп, с тенденцией к более высоким дозам инсулина в группе ТК (табл. 2).

Показатели приверженности к лечению

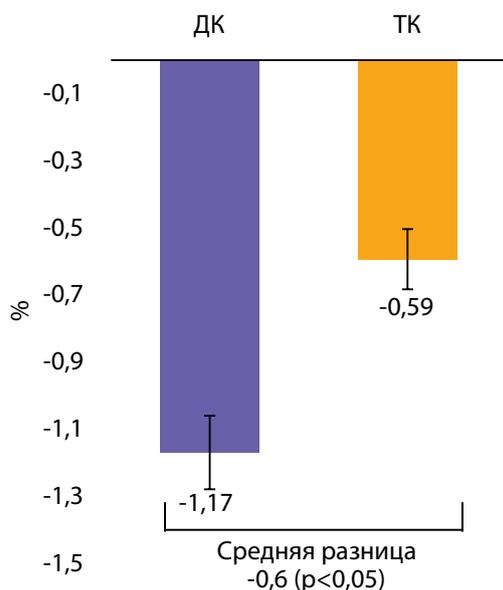
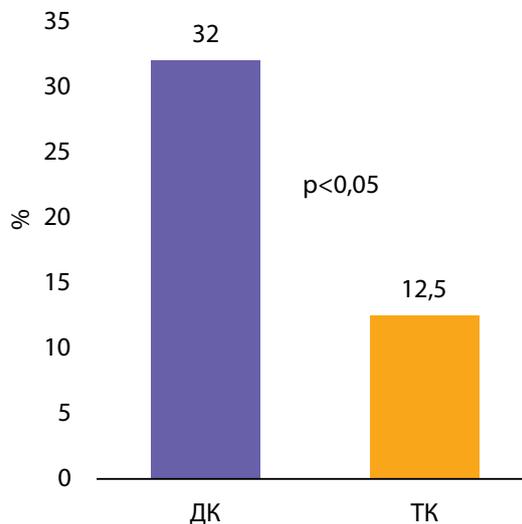
У пациентов в группе ДК исходно отмечалась более редкая частота замены инфузионной системы по сравнению с пациентами в группе ТК, при этом другие показатели, характеризующие приверженность пациентов к контролю СД, не различались между группами (см. табл. 2). Через 12 недель исследования у пациентов в группе ДК по сравнению с пациентами в группе ТК отмечены значимо более высокие показатели частоты определения гликемии, частоты использования калькулятора болюса и меньшие показатели частоты болюсных введений инсулина «вручную». Однако к концу исследования только показатели частоты самоконтроля глюкозы в крови были

Таблица 2. Показатели гликемического контроля, гликемического профиля, приверженности лечению, инсулинотерапии, острых осложнений и обращений за медицинской помощью в группах дистанционного консультирования (ДК) и традиционного контроля (ТК).

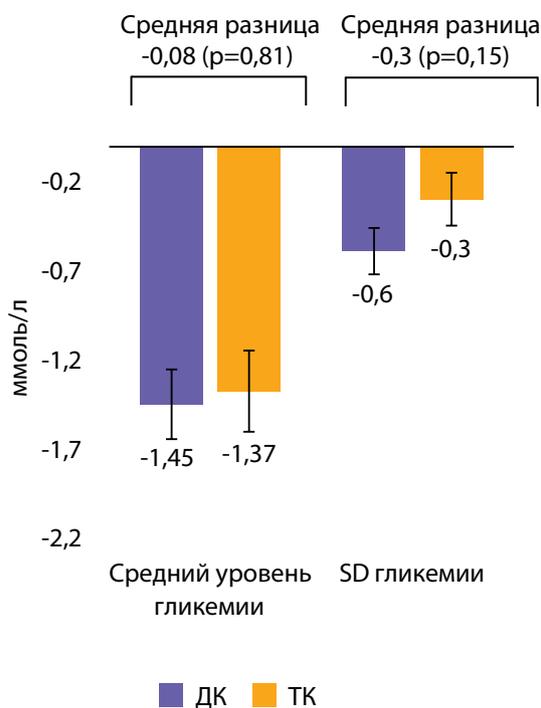
| Показатель | Исходно | | 12 недель | | 24 недели | |
|--|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| | ТК | ДК | ТК | ДК | ТК | ДК |
| Гликемический контроль | | | | | | |
| HbA _{1c} , % | 9,4 (1,4) | 9,1 (1,2) | 9 (1,4) | 8,2 (1)* | 8,7 (1,6) | 7,9 (0,9)* |
| Эпизоды гипогликемии, % | 9,2 (15,4) | 7,2 (10,9) | 6,8 (12,5) | 5,2 (4,7) | 9,3 (15,3) | 5 (9,4)* |
| Эпизоды гипергликемии, % | 53,1 (24,9) | 42 (23,3) | 45,5 (22,5) | 31,3 (20,1)* | 43,7 (21,3) | 29,4 (20,9)* |
| Вариабельность гликемии, SD, ммоль/л | 4,7 (2) | 4,3 (1,5) | 4,6 (1,8) | 4 (1,4)* | 4,5 (2,2) | 3,8 (1,1)* |
| Гликемический профиль 8 точек | | | | | | |
| Гликемия при пробуждении, ммоль/л | 10,5 (2,4) | 10,1 (2,7) | 9,8 (2,2) | 8,8 (2,1)* | 9,3 (1,8) | 8,3 (2)* |
| Гликемия перед завтраком, ммоль/л | 9,8 (2,3) | 9,2 (2,1) | 9,2 (2,3) | 8,8 (2) | 8,9 (1,8) | 8,1 (2)* |
| Гликемия через 120 мин после завтрака, ммоль/л | 10,8 (2,8) | 9,7 (2,9)* | 9,8 (2,5) | 8,5 (2,6)* | 9,5 (2,7) | 8,4 (2,3)* |
| Гликемия перед обедом, ммоль/л | 9,6 (2,3) | 9,3 (2,5) | 9,4 (2,2) | 8,7 (2,1)* | 9,2 (1,8) | 8,4 (1,8)* |
| Гликемия через 120 мин после обеда, ммоль/л | 10,3 (3,2) | 9,8 (3,1) | 10,2 (2,7) | 8,6 (2,2)* | 9,5 (2,1) | 8,2 (2,1)* |
| Гликемия перед ужином, ммоль/л | 9,3 (2,5) | 9,4 (2,2) | 9,4 (2,3) | 8,6 (1,9)* | 9,3 (1,6) | 8,3 (1,7)* |
| Гликемия через 120 мин после ужина, ммоль/л | 10,6 (2,9) | 10 (2,9) | 9,9 (2,5) | 8,9 (2,2)* | 9,2 (2,2) | 8,3 (1,8)* |
| Гликемия перед сном, ммоль/л | 10,1 (2,9) | 10,2 (2,8) | 10,3 (2,6) | 9,1 (2,4)* | 9,4 (1,9) | 8,5 (2,1)* |
| Приверженность лечению | | | | | | |
| Частота определения гликемии, кол-во/день | 4,8 (2) | 5,3 (2) | 5,2 (2) | 5,8 (1,8)* | 5,1 (2,1) | 5,8 (2,1)* |
| Частота «ручных» болюсов, кол-во/день | 1,4 (1,9) | 0,9 (1,6) | 1,2 (1,8) | 0,7 (1,3)* | 1 (1,6) | 0,7 (1,5) |
| Частота использования калькулятора болюса, кол-во/день | 4,8 (1,8) | 5,2 (2,2) | 5 (1,7) | 5,9 (1,8)* | 5,4 (2,3) | 5,8 (2,1) |
| Частота замены инфузионной системы, кол-во/2 нед | 4,2 (2) | 3,6 (1,4)* | 4 (1,6) | 3,9 (1,3) | 4 (1,9) | 4 (1,5) |
| Инсулинотерапия | | | | | | |
| Среднесуточная доза инсулина, ЕД | 43,8 (18) | 39 (17,6) | 45,1 (17,2) | 40,4 (17,8) | 46,5 (17,5) | 41,4 (17,9) |
| Среднесуточная базальная доза инсулина, ЕД | 19,2 (9,1) | 16,9 (8,1) | 20,5 (8,6) | 17,9 (8) | 21 (8,7) | 18,9 (8,5) |
| Среднесуточная болюсная доза инсулина, ЕД | 24,5 (11,5) | 21,9 (11,5) | 24,7 (10,7) | 22,7 (11,5) | 25,5 (10,9) | 22,5 (11) |
| Острые осложнения | | | | | | |
| Число эпизодов тяжелой гипогликемии, кол-во/12 нед | 0,1 (0,7) | 0,2 (1,3) | 0 (0,2) | 0 (0)* | 0 (0,1) | 0 (0) |
| Число эпизодов кетоацидоза, кол-во/12 нед | 0,2 (0,7) | 0,1 (0,3) | 0,1 (0,2) | 0 (0,2) | 0,1 (0,3) | 0 (0,1) |
| Обращение за медицинской помощью | | | | | | |
| Число очных консультаций, кол-во/12 нед | 1,4 (1,6) | 1,2 (1,4) | 1,4 (1,4) | 1 (1,1)* | 1,3 (1,5) | 1 (1) |
| Число госпитализаций по экстренным показаниям, кол-во/12 нед | 0,1 (0,5) | 0,1 (0,3) | 0 (0,2) | 0 (0,1) | 0 (0,2) | 0 (0) |

Данные представлены в виде M (SD); н/з — статистически не значимые различия; * — уровень статистической значимости (p) менее 0,05 между группами ТК и ДК.

А. Гликированный гемоглобин

Б. Пациентов с $HbA_{1c} < 7,5\%$ 

В. Средняя гликемия и SD гликемии



Г. Измерений в диапазоне <4 и >10 ммоль/л

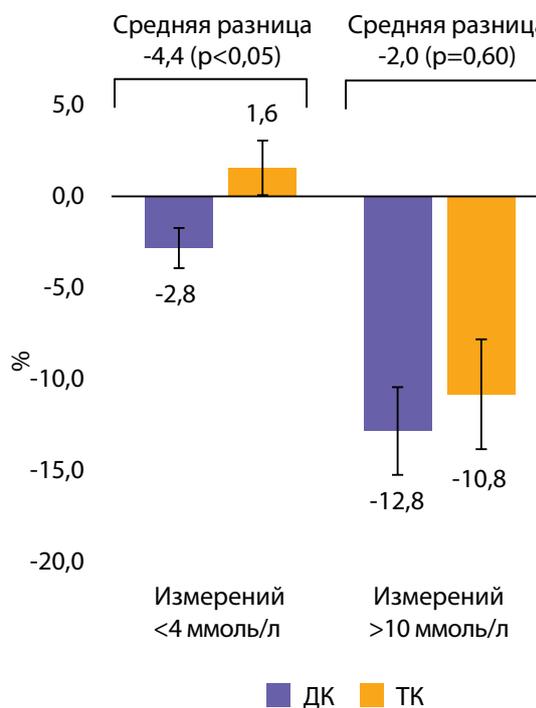


Рисунок 2. Изменение показателей гликемического контроля к концу исследования относительно исходных уровней в группе дистанционного консультирования (ДК) (синие столбцы) и традиционного контроля (ТК) (оранжевые столбцы). Данные представлены в виде $M \pm SEM$

значимо выше в группе ДК по сравнению с группой ТК, при этом у пациентов в группе ДК относительно исходного уровня значимо выросла частота замены инфузионной системы по сравнению с пациентами в группе ТК (рис. 3).

Качество жизни

Исходно отдельные показатели качества жизни различались между группами ДК и ТК (табл. 3). Так, в группе ДК у родителей детей с СД1 был выше один из шести показателей (Лечение-I) качества жизни, а у детей с СД1 были значимо выше три показателя

качества жизни (Общий балл, Лечение-I, Лечение-II). В свою очередь, в конце исследования в группе ДК по сравнению с группой ТК все показатели качества жизни были значимо выше у детей с СД1 и три показателя качества жизни — у родителей детей с СД1 (рис. 5). Также к концу исследования отмечена положительная динамика всех показателей в группе ДК по сравнению с группой ТК. Однако статистической значимости достигло изменение к концу исследования по сравнению с исходным уровнем только двух показателей (Общий балл, Диабет) и только у детей с СД1 в группе ДК по сравнению с группой ТК (рис. 3, 4).

Таблица 3. Показатели качества жизни у родителей и детей с сахарным диабетом 1 типа исходно и по окончании исследования. Данные представлены в виде M (SD). Уровень p везде >0,05 при сравнении показателей групп дистанционного консультирования и традиционного контроля.

| Показатель | Исходно | | | 24 недели | | |
|-----------------|-------------|-------------|-------|-------------|-------------|-------|
| | ТК | ДК | p | ТК | ДК | p |
| Родители | | | | | | |
| Общий балл | 60 (14,9) | 56,5 (14,9) | 0,145 | 64,5 (16,5) | 58,6 (14) | 0,017 |
| Диабет | 54,4 (14,1) | 53,2 (15,7) | 0,598 | 59,9 (16,5) | 55 (14,9) | 0,055 |
| Лечение-I | 61,7 (21,5) | 54,9 (20,2) | 0,043 | 63,7 (22,7) | 55,5 (20,6) | 0,019 |
| Лечение-II | 65,4 (20) | 59,4 (22,7) | 0,080 | 68,8 (20,7) | 63 (21,9) | 0,087 |
| Беспокойство | 61,3 (22) | 59,3 (18,5) | 0,546 | 65 (22,5) | 57,1 (17,9) | 0,018 |
| Общение | 63,6 (25,6) | 61,1 (22,4) | 0,521 | 69 (24,3) | 63,7 (23,5) | 0,171 |
| Дети | | | | | | |
| Общий балл | 65,2 (14,9) | 60,2 (15,6) | 0,045 | 69,7 (16,4) | 61,1 (15,7) | 0,001 |
| Диабет | 57,6 (15) | 57,5 (15,8) | 0,993 | 64,5 (17,2) | 57,5 (16,5) | 0,012 |
| Лечение-I | 71,1 (21) | 61,7 (23,5) | 0,011 | 72,4 (20,9) | 64,5 (23) | 0,028 |
| Лечение-II | 73,9 (19,4) | 64,1 (22,1) | 0,004 | 75,8 (19,8) | 65,6 (21,3) | 0,003 |
| Беспокойство | 60,2 (25,5) | 54,6 (19,4) | 0,136 | 65,4 (22,1) | 54,5 (20,7) | 0,002 |
| Общение | 69,6 (21,7) | 64,4 (23,3) | 0,154 | 74,8 (21,3) | 65,8 (25,8) | 0,019 |

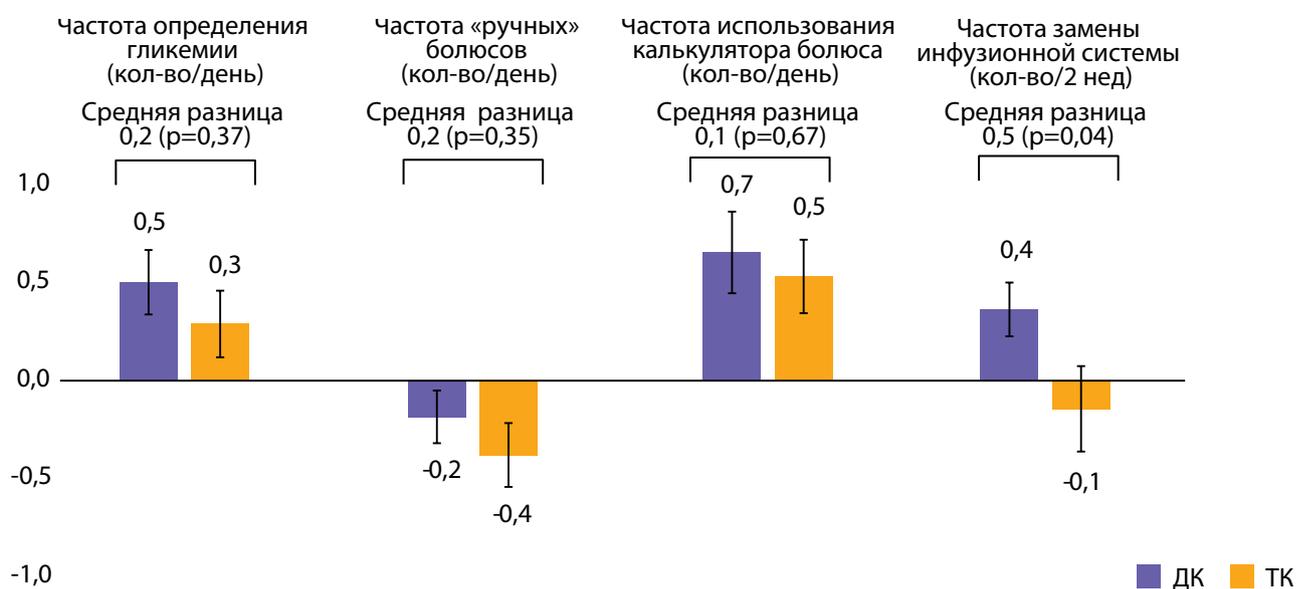


Рисунок 3. Изменение показателей приверженности к лечению к концу исследования относительно исходных уровней в группе дистанционного консультирования (ДК) (синие столбцы) и традиционного контроля (ТК) (оранжевые столбцы). Данные представлены в виде M±SEM

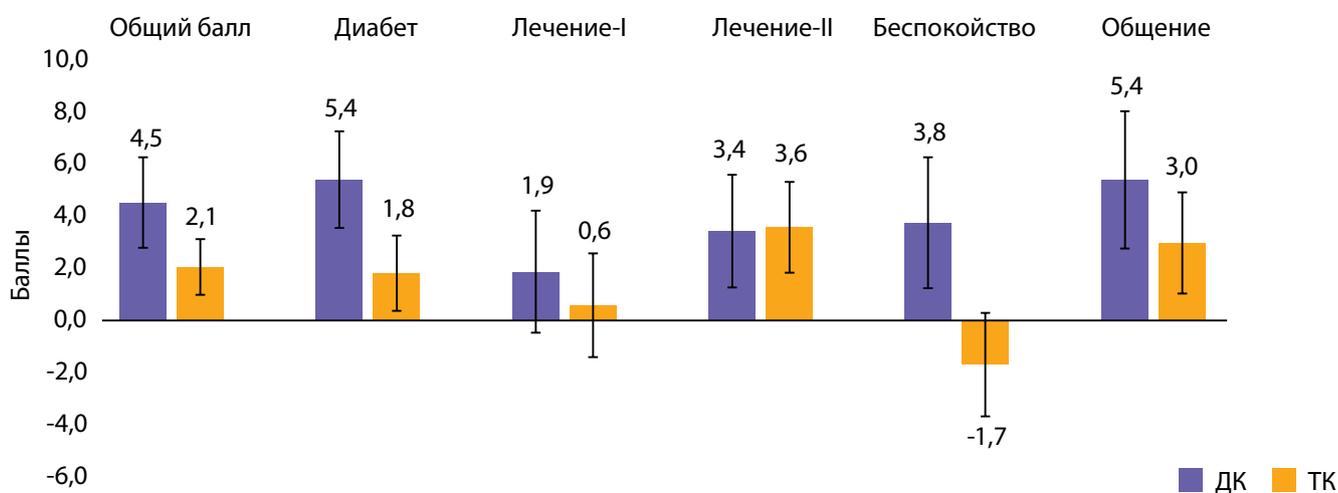


Рисунок 4. Изменение показателей качества жизни у родителей детей с сахарным диабетом 1 типа к концу исследования относительно исходных уровней. Данные представлены в виде среднее ± SEM. Уровень p везде >0,05 при сравнении показателей групп дистанционного консультирования (ДК) (синие столбцы) и традиционного контроля (ТК) (оранжевые столбцы)

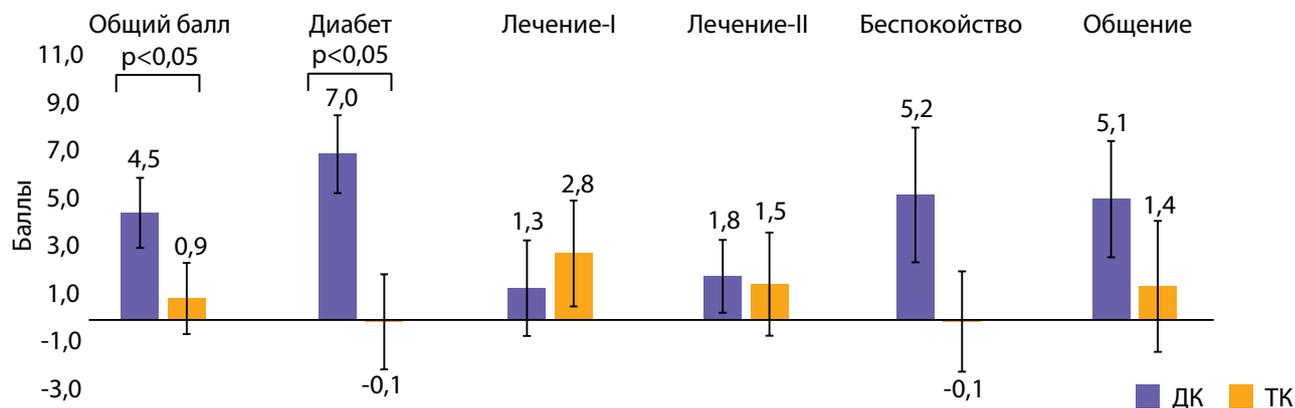


Рисунок 5. Изменение показателей качества жизни у детей с сахарным диабетом 1 типа к концу исследования относительно исходных уровней. Данные представлены в виде среднее ± SEM.

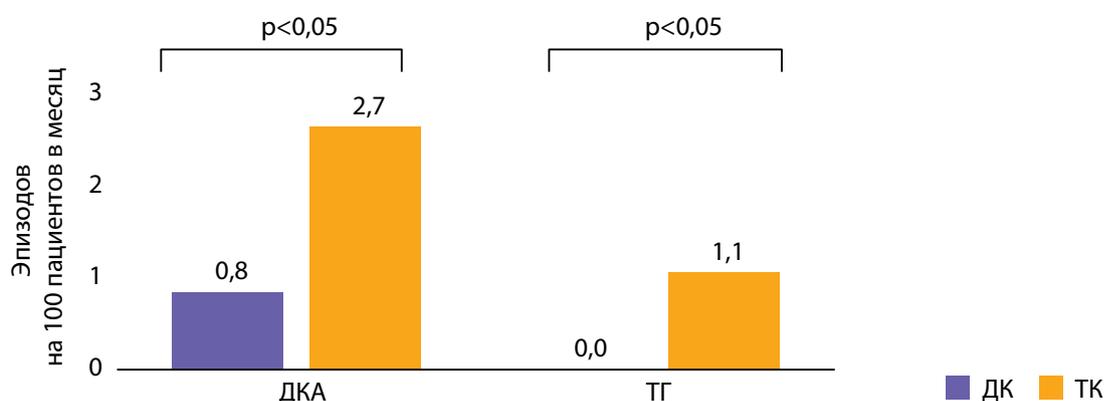


Рисунок 6. Частота эпизодов тяжелой гипогликемии (ТГ), диабетического кетоацидоза (ДКА) за время исследования в группе дистанционного консультирования (ДК) (синие столбцы) и традиционного контроля (ТК) (оранжевые столбцы). Данные представлены в виде числа случаев на 100 пациентов в месяц

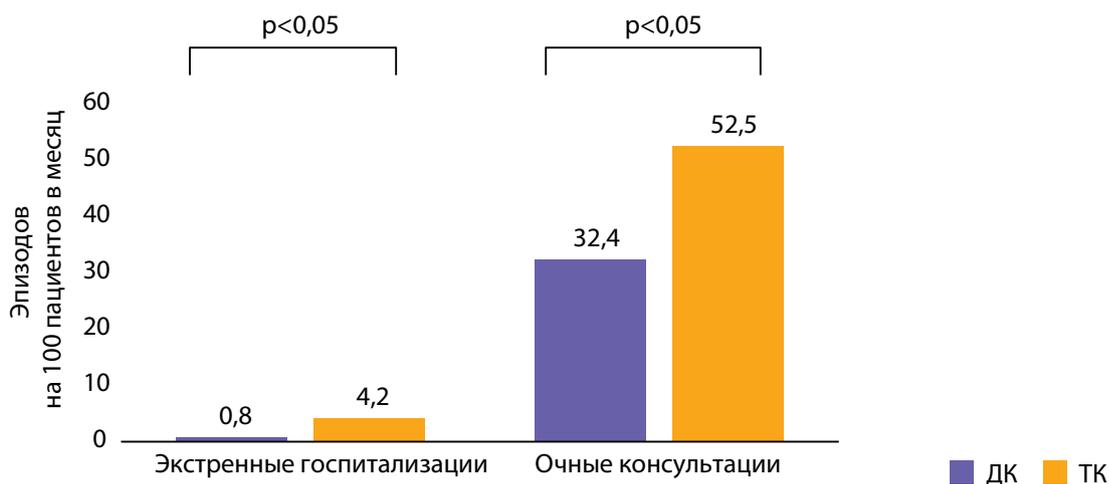


Рисунок 7. Частота обращений по экстренным/неотложным показаниям и очных консультаций за время исследования в группе дистанционного консультирования (ДК) (синие столбцы) и традиционного контроля (ТК) (оранжевые столбцы), данные представлены в виде числа случаев на 100 пациентов в месяц.

Острые осложнения

За время исследования частота эпизодов ДКА и тяжелой гипогликемии в группе ДК статистически значимо была ниже у пациентов в группе по сравнению с группой ТК (рис. 6).

Обращение за медицинской помощью

Частота обращений за экстренной и плановой медицинской помощью была значимо ниже у пациентов в группе ДК по сравнению с пациентами в группе ТК (рис. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Более низкий уровень HbA_{1c} у пациентов с СД1 связан со снижением риска поздних осложнений СД1 [10]. В нашей работе за 24 недели исследования было показано статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} в результате дистанционной поддержки детей с СД1 по сравнению с традиционным наблюдением. В ряде исследований также показано снижение уровня HbA_{1c} на фоне телемедицинского вмешательства у детей с СД1, и в части из них оно носило статистически

значимый характер [11, 12]. Как установлено в нашей работе, снижение уровня HbA_{1c} сопровождалось статистически значимым снижением вариабельности гликемии, определяемой по уровню SD, что связано со значимым снижением частоты измерений глюкозы в крови в диапазоне менее 4 ммоль/л и более 10 ммоль/л к концу исследования относительно исходного уровня в группе ДК по сравнению с группой ТК. Таким образом, снижение уровня гликемии было достигнуто не ценой учащения эпизодов гипогликемии, а напротив, сопровождалось снижением эпизодов гипогликемии. Учитывая потенциальный вклад высокой вариабельности гликемии в развитие сосудистых осложнений СД1 [13], показанный в нашем и других исследованиях результат [14] указывает на возможность телемедицины в отношении улучшения дополнительных показателей гликемического контроля.

Более высокая эффективность проводимого лечения может быть связана с повышением уровня знаний пациентов и родителей, лучшей приверженностью лечению и повышением качества жизни на фоне дистанционной поддержки. В нашей работе у пациентов в группе ДК отмечалась тенденция к лучшим показателям приверженности к контролю сахарного диабета (более частый самоконтроль, замена инфузионной системы, использование калькулятора болюса, меньшая частота введения болюсов «вручную»), однако к концу исследования статистически значимо только частота самоконтроля глюкозы была выше в группе ДК. Помимо этого, нами отмечена тенденция к лучшим показателям качества жизни как у родителей, так и детей с СД1 в группе, получавшей дистанционную поддержку, однако статистической значимости достигли только некоторые показатели.

Среднесуточная потребность в инсулине не различалась исходно и в конце исследования между группами. Это может указывать на отсутствие связи полученного эффекта с изменением суточных доз инсулина.

Ни в одном проведенном к настоящему времени исследовании по телемедицине у детей с СД1 не показано учащение острых осложнений СД1, что указывает на безопасность данного вида медицинской помощи [15]. В свою очередь, в нашей работе за время исследования в группе ДК зафиксирована значимо меньшая частота эпизодов острых осложнений СД1, таких как тяжелая гипогликемия и ДКА, по сравнению с группой ТК. Также за время исследования пациенты в группе ДК значимо реже обращались за экстренной и плановой медицинской помощью по сравнению с па-

циентами в группе ТК. Указанные обстоятельства могут быть связаны с лучшей доступностью медицинской помощи и лучшим контролем СД1 на фоне дистанционной поддержки и указывают на потенциальные возможности телемедицины в снижении риска острых осложнений СД1, снижении экономических затрат, связанных с перемещением пациента для получения помощи и стоимостью медицинской помощи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с неудовлетворительным гликемическим контролем СД1 дистанционная поддержка оказалась осуществимой и привела к значимому улучшению гликемического контроля (HbA_{1c} , вариабельность гликемии, частота гипогликемии), отдельных показателей приверженности к контролю СД и качества жизни, что сопровождалось меньшей частотой эпизодов ДКА и тяжелой гипогликемии, а также меньшей потребностью в экстренной и плановой медицинской помощи. Накопление доказательств эффективности и безопасности телемедицины при СД должно способствовать внедрению данного подхода в практическое здравоохранение.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках национальной благотворительной программы помощи детям с эндокринными заболеваниями «Альфа-Эндо» при финансовой поддержке фонда «КАФ». Компания ООО «Медтроник» предоставила для исследования CareLink USB. Компания АО «Байер» предоставила для исследования глюкометры Contour TS и тест-полоски к ним.

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

Участие авторов. Петеркова В.А. — научное руководство, дизайн и планирование исследования; Лаптев Д.Н. — выгрузка данных из регистра, анализ и статистическая обработка полученных данных, написание текста; Емельянов А.О. — ведение регистра помповой инсулинотерапии, выгрузка данных из регистра, написание и редактирование текста; Самойлова Ю.Г. — ведение регистра помповой инсулинотерапии, выгрузка данных из регистра; Храмова Е.Б. — ведение регистра помповой инсулинотерапии, выгрузка данных из регистра; Петрайкина Е.Е. — ведение регистра помповой инсулинотерапии, выгрузка данных из регистра; Рыбкина И.Г. — ведение регистра помповой инсулинотерапии, выгрузка данных из регистра; Филимонова А.Ю. — ведение регистра помповой инсулинотерапии, выгрузка данных из регистра.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Емельянов А.О., и др. Помповая инсулинотерапия сахарного диабета у детей и подростков. Российский консенсус детских эндокринологов // Проблемы эндокринологии. — 2012. — Т.58. — №2-2. — С. 2–18. [Dedov I, Peterkova VA, Kuraeva TL, et al. Pomповaya insulinoterapiya sakharnogo diabeta u detei i podrostkov. Rossiiskii konsensus detskikh endokrinologov. *Problemy endokrinologii*. 2012;58(2-2):2–18. (In Russ.)].
2. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Лаптев Д.Н. Инсулиновая помпа (помощь врачу и пациенту для эффективного управления диабетом). — М., 2014. — 128 с. [Dedov II, Peterkova VA, Kuraeva TL, Laptev DN. Insulinovaya pompa (pomoshch' vrachu i patsientu dlya effektivnogo upravleniya diabedom). Moscow; 2014. 128 p. (In Russ.)].
3. Емельянов А.О., Кураева Т.Л., Лаптев Д.Н., Петеркова В.А. Проспективное наблюдение эффективности и безопасности помповой инсулинотерапии у детей и подростков // Сахарный диабет. — 2010. — №3. — С. 143–146. [Emel'yanov AO, Kuraeva TL, Laptev DN, Peterkova VA. Prospective study of efficacy and safety of insulin pump therapy in children and adolescents. *Diabetes mellitus*. 2010;(3):143–146. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2072-0351-5503.

4. Лаптев Д.Н. Преимущество помповой инсулинотерапии и систем мониторинга гликемии в реальном времени в отношении снижения частоты эпизодов гипогликемии у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа // *Проблемы эндокринологии*. — 2014. — Т.60. — №2. — С. 24–30. [Laptev DN. The advantages of insulin pump therapy and real time glucose monitoring systems as the tools for reducing the frequency of hypoglycemic episodes in the children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Problemy endokrinologii*. 2014;60(2):24–30. (In Russ.)). doi: 10.14341/probl201460224-30.
5. Лаптев Д.Н., Филиппов Ю.И., Емельянов А.О., Кураева Т.Л. Оптимизация настроек инсулиновых помп у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа с учетом возрастных особенностей // *Сахарный диабет*. — 2013. — №3. — С. 109–115. [Laptev DN, Philippov YI, Emel'yanov AO, Kuraeva TL. Age-adjustment of insulin pump settings in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2013;(3):109–115. (In Russ.)). doi: 10.14341/2072-0351-98.
6. Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Емельянов А.О., и др. Помповая инсулинотерапия сахарного диабета у детей и подростков (методическое пособие для педиатров-эндокринологов). — М., 2011. — 48 с. [Peterkova VA, Kuraeva TL, Emel'yanov AO, et al. Pomповaya insulinoterapiya sakharnogo diabeta u detei i podrostkov (metodicheskoe posobie dlya pediatrov-endokrinologov). Moscow; 2011 – 48 p. (In Russ.)).
7. Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Филиппов Ю.И., и др. Федеральные клинические рекомендации по помповой инсулинотерапии и непрерывному мониторингованию гликемии у больных сахарным диабетом. Проект // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т.61. — №6. — С. 55–78. [Shestakova MV, Mayorov AY, Philippov YI, et al. Russian national guidelines on insulin pump therapy and continuous glucose monitoring for diabetes mellitus patients. Draft. *Problemy endokrinologii*. 2015;61(6):55–78. (In Russ.)). doi: 10.14341/probl201561655-78.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А., и др. Сахарный диабет у детей и подростков по данным федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т.20. — №6. — С. 392–402. [Dedov II, Shestakova MV, Peterkova VA, et al. Diabetes mellitus in children and adolescents according to the federal diabetes registry in the Russian Federation: dynamics of major epidemiological characteristics for 2013–2016. *Diabetes mellitus*. 2017;20(6):392–402. (In Russ.)). doi: 10.14341/DM9460.
9. Izquierdo R, Morin PC, Bratt K, et al. School-Centered telemedicine for children with Type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2009;155(3):374–379. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.03.014.
10. Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9–16. doi: 10.2337/dc13-2112.
11. Carroll AE, DiMeglio LA, Stein S, Marrero DG. Contracting and monitoring relationships for adolescents with Type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(5):543–549. doi: 10.1089/dia.2010.0181.
12. Heidergerken AD, Adkins J, Storch EA, et al. Telehealth intervention for adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2006;148(5):707–708. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.01.001.
13. Hirsch IB. Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? Of course it does! *Diabetes Care*. 2015;38(8):1610–1614. doi: 10.2337/dc14-2898.
14. Peña NV, Torres M, Cardona JA, Iniesta R. Impact of telemedicine assessment on glycemic variability in children with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(2):136–142. doi: 10.1089/dia.2012.0243.
15. Farrell K, Holmes-Walker DJ. Mobile phone support is associated with reduced ketoacidosis in young adults. *Diabet Med*. 2011;28(8):1001–1004. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03302.x.

Рукопись получена: 22.11.2019. Одобрена к публикации: 24.08.2020. Опубликовано online: 20.09.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Емельянов Андрей Олегович**, к.м.н. [Andrey O. Emelyanov, PhD]; адрес: Россия, 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm Ulyanova str., 117036, Moscow, Russia],
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3742-0231>; e-library SPIN: 8110-5540; e-mail: endiab@mail.ru

Лаптев Дмитрий Никитич, д.м.н. [Dmitry N. Laptev, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>;
e-library SPIN: 2419-4019; e-mail: laptevdn@ya.ru

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, PhD, professor, academician of Russian Academy of Medical Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>;
e-library SPIN: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com

Самойлова Юлия Геннадьевна, д.м.н., профессор [Yulya G. Samoilova, PhD, professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>; e-library SPIN: 8644-8043; e-mail: samoilova_y@inbox.ru

Храмова Елена Борисовна, д.м.н. [Elena B. Khramova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8968-3925>;
e-library SPIN: 2462-3440; e-mail: doctor.khramova@gmail.com

Петряйкина Елена Ефимовна, д.м.н., профессор [Elena. E. Petryaykina, PhD, professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>; e-library SPIN: 5997-7464; e-mail: lepet_morozko@mail.ru

Филимонова Алла Юрьевна, к.м.н., доцент [Alla Y. Filimonova, PhD], ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4795-670X>,
e-library SPIN 4339-3528, e-mail: alla.filimonova.65@mail.ru

Рыбкина Ирина Георгиевна, к.м.н. [Irina G. Rybkina, PhD], ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5591-813X>,
e-library SPIN 8770-3251, e-mail: ribkinairina@mail.ru

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ

Лаптев Д.Н., Емельянов А.О., Самойлова Ю.Г., Храмова Е.Б., Петряйкина Е.Е., Рыбкина И.Г., Петеркова В.А., Филимонова А.Ю. Дистанционное наблюдение и лечение детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т.66. — №4. — С. 50–60. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12201>

FOR CITATION

Laptev DN, Emelyanov AO, Samoylova YG, Khramova EB, Petriaikina EE, Rybkina IG, Filimonova AY, Peterkova VA. Remote monitoring and treatment of children and adolescents with type 1 diabetes. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):50–60. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12201>

ТРАНЗИТОРНЫЕ ВАРИАНТЫ ВРОЖДЕННОГО ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

© А.В. Болмасова^{1,2*}, М.А. Меликян², Н.А. Крылова¹, О.В. Ионов¹, И.И. Рюмина¹, Е.Л. Бокерия¹, Н.А. Пекарева¹, А.В. Дегтярева^{1,3}

¹Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

³Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Врожденный гиперинсулинизм — редкое заболевание, характеризующееся неадекватно высокой секрецией инсулина бета-клетками поджелудочной железы, приводящее к развитию гипогликемии. Выделяют персистирующие и транзиторные формы гиперинсулинизма.

Транзиторные варианты врожденного гиперинсулинизма являются наиболее частой причиной развития тяжелых гипогликемий в раннем неонатальном периоде. Этиология данного заболевания до конца не изучена, при этом выделяют факторы риска развития транзиторного гиперинсулинизма: асфиксия при рождении, недоношенность, сахарный диабет у матери, низкий или крупный вес к сроку гестации. Учитывая тяжелое течение гиперинсулинических гипогликемий, необходимы ранняя диагностика и адекватная терапия, направленные на поддержание стойкой эугликемии особенно в период новорожденности.

В статье описаны 3 клинических случая развития транзиторного гиперинсулинизма у детей разного гестационного возраста с сопутствующей патологией. Всем детям проводилась инсулиностатическая терапия diazoxidом с положительным эффектом в виде развития эугликемии и отмены дополнительной дотации глюкозы. У всех детей инсулиностатическая терапия была впоследствии отменена. На момент публикации статьи физическое и психомоторное развитие детей соответствует возрасту.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипогликемия; новорожденные, транзиторный гиперинсулинизм; клинический случай.

TRANSIENT HYPERINSULINISM IN NEONATES

© Anna V. Bolmasova^{1,2*}, Marya A. Melikian¹, Natalya A. Krylova¹, Oleg V. Ionov¹, Irina I. Ryumina¹, Ekaterina L. Bockeria¹, Natalya A. Pekareva¹, Anna V. Degtyareva¹

¹Kulakov Federal Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

²Endocrinology research Centre, Moscow, Russia

³Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Congenital hyperinsulinism is rare disease characterized high secretion of insulin by pancreatic beta cells leading to the development of hypoglycemia. Persistent and transient forms of hyperinsulinism are distinguished. Transient hyperinsulinism are the most common cause of severe hypoglycemia in newborns. The etiology of this disease is not known. There are risk factors for the development of transient hyperinsulinism: asphyxia at birth, prematurity, maternal diabetes, low or large weight by gestation. Hypoglycemia with hyperinsulinism is severe. Therefore, early diagnosis and therapy especially during the neonatal period, are necessary.

The article describes 3 clinical cases of transient hyperinsulinism in children with different gestational age and concomitant pathology. All children received insulinostatic therapy with diazoxide with a positive effect: euglycemia without glucose requirement. In all children, therapy was completed subsequently. At the time of publication of the article, the physical and psychomotor development of children is normal.

KEYWORDS: Hypoglycemia; neonates; transient hyperinsulinism, case report.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гипогликемия является частым осложнением неонатального периода, требующим своевременной диагностики и терапии. Клинические проявления гипогликемии крайне вариабельны: от асимптоматических состояний

до нейрогликопении, с развитием судорог, эпизодов апноэ, комы. Существует множество причин развития гипогликемий в раннем неонатальном периоде. Одной из самых распространенных является врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) — заболевание, характеризующееся неадекватной гиперсекрецией инсулина клетками

поджелудочной железы. Тяжесть ВГИ обусловлена неврологическими последствиями, вызванными нейрогликопенией и подавлением кетоновых тел, которые головной мозг не может использовать в качестве альтернативного источника энергии для сохранения функции в отсутствие глюкозы.

Частота этого заболевания в российской популяции составляет 1:50 638 [1]. ВГИ — этиологически и клинически гетерогенное заболевание. В основе персистирующих форм лежат дефекты генов калиевых каналов (ABCC8, KCNJ11), а также мутации гена *GLUD1*, приводящие к развитию лейцинчувствительных гипогликемий.

Транзиторные варианты ВГИ (транзиторный гиперинсулинизм) являются наиболее частой причиной гипогликемии в периоде новорожденности и встречаются с частотой 1:12 000 [2]. Этиология и патогенез данного заболевания до конца не известны. Выделяют следующие факторы риска: внутриутробная гипоксия плода, асфиксия при рождении, недоношенность, малый или крупный вес к сроку гестации, сахарный диабет у матери. Транзиторный гиперинсулинизм (ТГ) следует подозревать у новорожденных с гипогликемией, сохраняющейся первые 2–3 суток жизни, особенно у маловесных к сроку гестации или имевших перинатальный стресс [2, 3, 4].

Диагностировать гиперинсулинизм возможно только на фоне низких значений гликемии — ниже 3,0 ммоль/л [5]. При этом проводится дифференциальный диагноз с другими эндокринными и метаболическими причинами гипогликемий. Диагностическими критериями гиперинсулинизма являются наличие определяемого (выше 2,0 мкЕд/мл) уровня инсулина, нормальный или повышенный уровень С-пептида, низкие значения кетонов, нормальный уровень кортизола, соматотропного гормона (СТГ), лактата, определяемые на фоне гипогликемии. При гиперинсулинизме содержание аммония крови может быть нормальным или повышенным, а уровень аминокислот и ацилкарнитиннов — нормальным.

Основным критерием ТГ является наличие спонтанной ремиссии в течение первых 12 месяцев жизни. Продолжительность течения ТГ варьируема: от нескольких дней до нескольких месяцев, поэтому дифференцировать транзиторную и персистирующую формы в период новорожденности крайне затруднительно и достоверно различить возможно при выявлении характерных мутаций по результатам молекулярно-генетического исследования, а также при длительном наблюдении. Дети с данным заболеванием, как правило, требуют дополнительной внутривенной дотации углеводов. В ряде случаев, при высокой скорости утилизации глюкозы, продолжительном течении необходимо проведение инсулиностатической терапии. Препаратом выбора для лечения ВГИ является диазоксид [6, 7]. Механизм его действия основан на подавлении высвобождения инсулина из бета-клеток поджелудочной железы путем активации АТФ-чувствительного калиевого канала и поддержания плазматической мембраны в гиперполяризованном состоянии.

Наиболее клинически значимым побочным эффектом терапии является задержка жидкости ввиду снижения экскреции натрия и воды, поэтому диазоксид назначают совместно с тиазидными диуретиками (гипотиазидом). Кроме задержки жидкости, может отмечаться легочная

гипертензия, что ограничивает применение данного препарата у детей с некоторыми пороками сердца. К частым побочным эффектам также относят развитие нейтропении, тромбоцитопении, гипертрихоза [7, 8, 9].

Прогноз у детей с гиперинсулинизмом напрямую зависит от своевременной диагностики и адекватной терапии гипогликемий, особенно в период новорожденности [10].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

На базе ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ было обследовано 3 детей с транзиторным гиперинсулинизмом, родившихся с ноября 2019 г. по февраль 2020 г. Пациентам проводилось комплексное обследование и лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных и в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей. Диагноз гиперинсулинизма во всех случаях был установлен на основании оценки уровня инсулина и С-пептида на фоне гипогликемии. У всех больных методом тандемной масс-спектрометрии были исключены врожденные нарушения обмена — аминокацидурии, аминокацидопатии, дефекты бета-окисления. Одному ребенку было проведено молекулярно-генетическое исследование методом параллельного секвенирования («Панель гипогликемии»).

Во всех случаях у матерей отмечался отягощенный акушерский анамнез. Двое детей родились недоношенными на 33–34-й неделе гестации и маловесными к сроку гестации с очень низкой массой тела. У всех детей отмечались нормальный уровень лактата крови в динамике, отсутствие повышения кетоновых тел в моче, нормальные уровни тиреоидных гормонов в плазме крови, нормальные или умеренно сниженные уровни кортизола.

Всем пациентам проводилось лечение диазоксидом в комбинации с гидрохлортиазидом. Диазоксид не разрешен к применению в детском возрасте и был назначен на основании Федерального консилиума и с письменного согласия законных представителей пациентов.

Основные клинико-лабораторные характеристики, а также данные по терапии диазоксидом приведены в таблице 1.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Пациент 1

Ребенок родился от 1-й самопроизвольной беременности у матери 37 лет с отягощенным гинекологическим анамнезом: первичное бесплодие в течение 2,5 года, страдающей поликистозом яичников, полипом эндометрия. С 34 недель настоящей беременности отмечено появление артериальной гипертензии. На сроке 40 недель была проведена экстренная операция кесарева сечения в связи с нарастанием хронической внутриутробной гипоксии плода (признаки гипоксии по данным кардиотокографии, уровень скальп-лактата 7,7 ммоль/л). Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Длина тела при рождении составила 52 см, масса 2990 г. После рождения мальчик наблюдался в отделении физиологии новорожденных, однако в возрасте 12 ч жизни было отмечено резкое ухудшение состояния в виде дыхательных нарушений

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики пациентов.

| | Пациент 1 | Пациент 2 | Пациент 3 |
|---|-----------------|-----------------|---------------|
| Пол | м | ж | м |
| Срок гестации, недели | 40 | 34 | 34 |
| Масса тела при рождении, г | 2990 | 1170 | 1640 |
| SDS массы тела | -1,59 | -2,37 | -1,6 |
| Длина тела при рождении, см | 50 | 39 | 41 |
| SDS длины тела | 0,7 | -2,7 | -2,4 |
| Оценка по шкале Апгар, баллы | 8/9 | 7/8 | 7/8 |
| Сопутствующая патология | нет | РДС, НЭК | ЛГ, ЖК |
| Возраст манифестации гипогликемии, сутки жизни | 1 | 1 | 1 |
| Минимальная гликемия, ммоль/л | 1,1 | 1,0 | 0,9 |
| Симптомы в дебюте гипогликемии | Апноэ | Нет | Нет |
| Скорость утилизации глюкозы сверх энтеральной нагрузки, мг/кг/мин | 8 | 6,5 | 16,5 |
| Возраст обследования, сут | 9 | 5 | 3 |
| Гликемия при гормональном обследовании, ммоль/л | 2,9 | 2,3 | 2,2 |
| Инсулин на фоне гипогликемии, мкЕд/мл | 6,5 | 11,9 | 151 |
| С-пептид на фоне гипогликемии, нг/мл | Не исследовался | 3,62 | 10,4 |
| Кортизол на фоне гипогликемии, нмоль/л | 468 | 27 | 59,6 |
| Возраст начала терапии диазоксидом, сут | 16 | 13 | 11 |
| Эффективная доза, мг/кг/сут | 7 | 8* | 6 |
| Побочные эффекты от терапии | Гипертрихоз | Отечный синдром | Не отмечалось |
| Возраст ремиссии, сут | 90 | 38 | 18 |

*пациент получал данную дозу до развития НЭК.

РДС — респираторный дистресс-синдром;

НЭК — некротизирующий энтероколит;

ЛГ — легочная гипертензия;

ЖК — желудочное кровотечение.

и развития гипогликемии (1,1 ммоль/л). Ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТН), где проводилась коррекция гипогликемии, респираторная поддержка с постоянным положительным давлением (СРАР). На фоне полного энтерального питания грудным молоком проводилась непрерывная инфузия раствора глюкозы (скорость утилизации глюкозы сверх энтерального кормления составила 8 мг/кг/мин). При попытке снижения инфузии отмечались рецидивы гипогликемии.

В возрасте 9 суток был диагностирован врожденный гиперинсулинизм (на фоне гипогликемии 2,8 ммоль/л, уровень инсулина составил 6,5 мкЕд/мл).

На 16-е сутки жизни инициирована терапия диазоксидом в стартовой дозе 3 мг/кг/сут с постепенным повышением до 7 мг/кг/сут в комбинации с гипотиазидом 3 мг/кг/сут. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика в виде нормализации гликемии.

По результатам молекулярно-генетического исследования (панель «Гипогликемии») патогенных вариантов не выявлено.

Ребенок был выписан в возрасте 1 месяца, с рекомендацией продолжить терапию диазоксидом и гипотиазидом.

После выписки из стационара на фоне лечения отмечалась стойкая эугликемия. Через месяц от начала терапии отмечалось развитие гипертрихоза как побочного эффекта терапии.

В 3 месяца мальчик проходил плановое обследование. Рост составлял 58,5 см, SDS роста — -0,61. Вес 5,1 кг. SDS веса — -1,72. ИМТ — 14,9 кг/м². SDS ИМТ — -1,42. Психомоторное развитие соответствовало возрасту, содержание глюкозы в крови было в пределах нормы. Была проведена постепенная отмена терапии. Результаты пробы с голоданием на фоне полной отмены препарата показали адекватное нарастание кетонов и подавление инсулина до 1,81 мкЕд/мл, что свидетельствовало о клинико-лабораторной ремиссии.

Пациент 2

Девочка родилась от 1-й беременности дихориальной диамниотической двойней. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания на всем протяжении. С 32–33 недель отмечалась селективная задержка роста 2-го плода, угроза преждевременных родов. Девочка родилась путем экстренной операции кесарева сечения на 34-й неделе гестации с массой 1170 г, длиной тела 39 см, оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов. Сразу после рождения переведена в ОРИТН в связи с развитием респираторного дистресс-синдрома. Первый эпизод

гипогликемии — 1,0 ммоль/л возник через 2 ч после рождения, протекал бессимптомно и был купирован внутривенным введением раствора глюкозы. Проводилась респираторная поддержка методом искусственной вентиляции легких (ИВЛ) Biphasic и далее CPAP. На 2-е сутки жизни у ребенка отмечался повторный эпизод бессимптомной гипогликемии до 1,9 ммоль/л, что также потребовало коррекции внутривенным введением глюкозы. На 6–7-е сутки жизни на фоне расширения объема энтерального питания потребность в парентеральной дотации глюкозы сохранялась до 13 мг/кг/мин. В возрасте 5 суток на фоне гипогликемии 2,3 ммоль/л было выявлено повышение уровня инсулина до 11,96 мЕ/мл, С-пептида — 3,62 нг/мл, уровень кортизола при этом составил 27 нмоль/л.

В дальнейшем нарастала потребность в парентеральной дотации глюкозы до 15 мг/кг/мин, ребенку была начата инсулиностатическая терапия диазоксидом в стартовой дозировке 3 мг/кг/сут с последующим повышением до 6 мг/кг/сут и диуретическая терапия гидрохлортиазидом 4 мг/кг/сут. На фоне терапии отмечалась пастозность мягких тканей в области наружных гениталий и голеней, в связи с чем увеличена доза гидрохлортиазида до 5 мг/кг/сут. На фоне полного энтерального питания сохранялась потребность в дотации р-ра глюкозы (7,3 мг/кг/мин), на 19-е сутки жизни доза диазоксиды увеличена до 8 мг/кг/сут.

На 20-е сутки жизни состояние ребенка резко ухудшилось в связи с развитием некротизирующего энтероколита (НЭК) 2а степени. Отмечалась гипергликемия до 11,0 ммоль/л. Ребенок вновь был переведен в ОРИТН. Пероральный прием препаратов был прекращен, проводилась инфузионная терапия. Скорость утилизации глюкозы составляла 11 мг/кг/мин. Через 13 суток (33-и сутки жизни (с.ж.)) явления были полностью купированы. Состояние пациента стабилизировалось, отмечалось уменьшение потребности во введении глюкозы до 6 мг/кг/мин, ребенок начал получать энтеральное питание. Терапия диазоксидом не проводилась. Внутривенная дотация углеводов была полностью прекращена на 38-е с.ж. на фоне расширения энтерального питания. Девочка была выписана домой на 40-е с.ж. Наблюдалась детским эндокринологом амбулаторно, отмечалась стойкая нормогликемия (4,2–5,9 ммоль/л — по дневнику самоконтроля); моторное и психо-предречевое развитие соответствовало скорректированному возрасту — 1 месяцу жизни.

Пациент 3

Недоношенный мальчик родился у матери 34 лет с отягощенным акушерским анамнезом (1-я беременность — внематочная, тубэктомия справа, 2 беременность — неразвивающаяся, 4 недели). Беременность протекала на фоне артериальной гипертензии. Родоразрешение было проведено путем экстренного кесарева сечения, в связи с ухудшением состояния плода на 34-й неделе гестации. Масса тела составляла 1640 г, длина — 41 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. После рождения отмечались дыхательные нарушения, ребенок был переведен в ОРИТН, где проводилась респираторная поддержка ИВЛ Biphasic и далее CPAP, в дальнейшем диагностирована врожденная пневмония. Учитывая антропометрические данные при рождении, находящиеся ниже 10 перцентили по шкале Intergrowth-21, проводился мониторинг уровня гликемии. Через 2 ч после рождения отмечалась асимпто-

матическая гипогликемия до 0,9 ммоль/л, проводилось внутривенное болюсное введение глюкозы. В дальнейшем, учитывая стойкий характер гипогликемии, потребовалась постоянная в/в дотация глюкозы со скоростью утилизации до 16,5 мг/кг/мин. У ребенка отмечалась артериальная гипотония, проводилась волюмэспандерная терапия с положительным эффектом.

По данным Эхо-КГ, в динамике прогрессировала асимметричная гипертрофия миокарда правого желудочка с внутрижелудочковой обструкцией в области верхушки. В первые 3-е суток у мальчика отмечалось желудочное кровотечение, в связи с чем проводилось парентеральное питание.

На 3-и с.ж. было проведено обследование, подтвердившее наличие гиперинсулинизма (при гликемии 2,2 ммоль/л инсулин — 151,0 мкМЕ/мл, С-пептид — 10,44 нмоль/л). Уровень лактата находился в пределах нормы. Учитывая наличие желудочного кровотечения, легочной гипертензии у недоношенного ребенка, от терапии диазоксидом и сандостатином решено было воздержаться. На 5-е с.ж. ребенку был назначен глюкагон в стартовой дозировке 1 мкг/кг/ч с постепенным увеличением дозы до 5 мкг/кг/ч в связи с отсутствием выраженного эффекта. Скорость утилизации глюкозы при этом составляла 15 мг/кг/мин. При контрольной Эхо-КГ у мальчика отмечалась положительная динамика, данных за наличие легочной гипертензии не получено. Желудочное кровотечение было купировано. С 11-х с.ж. начата терапия диазоксидом в дозировке 3 мг/кг/сут и гипотиазидом в дозировке 3 мг/кг/сут. Проводилось постепенное увеличение дозы диазоксиды, и через 6 суток на фоне приема диазоксиды в дозе 6 мг/кг/сут удалось полностью отменить инфузионную терапию. Побочные эффекты на фоне лечения не наблюдались. В дальнейшем на 18-е с.ж., учитывая тенденцию к гипергликемии, диазоксид был постепенно отменен. Проводился контроль уровня сахара крови каждые 6 ч; при уровне гликемии 3,2 ммоль/л получены низкие значения инсулина (1,72 мкМЕ/мл) и С-пептида (0,854 нг/мл).

Мальчик был выписан на 29-е с.ж. в удовлетворительном состоянии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Транзиторный вариант гиперинсулинизма (ТИ) — многофакторное заболевание, при котором в группу риска попадают недоношенные маловесные дети, дети, родившиеся у матерей с сахарным диабетом, перенесшие внутриутробный сепсис или тяжелую гипоксию при рождении. Кроме этого, существует целый ряд генетических синдромов, в частности синдром Беквита–Видемана, Сотоса, Кабуки, Ашера, для которых характерно наличие гиперинсулинизма с развитием в последующем спонтанной ремиссии.

В нашем наблюдении у всех детей был отягощенный перинатальный анамнез (хроническая или острая гипоксия плода), двое детей родились недоношенными с очень низкой массой тела (ОНМТ) и маловесными к сроку гестации. Можно предположить, что хроническая плацентарная недостаточность была основным фактором в развитии ТИ, т.к. пациенты 2 и 3 родились недоношенными с ОНМТ и маловесными к сроку гестации, а у матери 1 пациента беременность протекала на фоне артериальной

гипертонии, роды проведены путем экстренного кесарева сечения в связи с нарастающей гипоксией плода. Сахарного диабета во время беременности не наблюдалось ни у одной матери. Клинических данных за синдромальную форму также выявлено не было.

Патогенез развития ТГ при хронической внутриутробной гипоксии остается до конца не изученным. Возможно, перинатальный стресс приводит к срыву адаптации, в результате чего у ребенка с хроническим дефицитом нутриентов наблюдается избыточная секреция инсулина [11]. В своем исследовании Ное F.M. и соавт. обследовали 11 новорожденных с ТГ и не выявили у них характерных для пациентов с персистирующим ВГИ изменений секреции инсулина в ответ на введение лейцина, кальция, глюкозы и толбутамида. В то же время авторы отметили, что среди обследованных ими больных преобладали дети с малым весом по отношению к сроку гестации, а также рожденные путем экстренного кесарева сечения, подчеркивая роль гипоксии и перинатального стресса в развитии ТГ [12]. Ранее в исследовании было показано, что гипоксия может приводить к изменению экспрессии ряда генов, в том числе гена гексокиназы, через фактор, индуцируемый гипоксией 1 альфа [13, 14].

Асимптоматическая гипогликемия отмечалась у двоих детей, у одного ребенка гипогликемия имела клинические проявления в виде апноэ. Гипогликемия развивалась в течение 1-х суток после рождения и характеризовалась высокой скоростью утилизации глюкозы (табл. 1). Схожие наблюдения были ранее описаны в литературе, подчеркивая сложность дифференциальной диагностики транзиторных и перманентных форм ВГИ на ранних этапах [15].

В ходе дифференциальной диагностики гипогликемии у детей были исключены наследственные нарушения обмена — дефекты бета-окисления, аминокацидурии, аминокацидопатии. Нормальные уровни тиреоидных гормонов и кортизола свидетельствовали об отсутствии гипопитуитаризма. У одного ребенка (Пациент 2) исходный уровень кортизола был низким, однако отсутствовали другие признаки надпочечниковой недостаточности и отмечалось повышение кортизола в динамике (с 27 нмоль/л до 61,8 нмоль/л). Отсутствие гиперергического адреналового ответа на гипогликемию у детей с ВГИ является характерным и, по мнению большинства авторов, отражает недостаточность секреции адренокортикотропного гормона на фоне стремительно развивающейся гипогликемии у новорожденных, а также истощение контринсулярной активности гипофиза в условиях хронической гипогликемии [16].

У всех детей отсутствовало адекватное подавление уровня инсулина в ответ на гипогликемию, что подтверждало наличие гиперинсулинизма. Обращает на себя внимание разброс показателей (табл. 1). При этом зависимости между уровнем инсулина и эффективной дозой диазоксидом нами замечено не было, что соотносится с данными литературы [15].

В большинстве случаев терапия ТГ сводится к внутривенной дотации глюкозы и ее постепенной отмене при расширении энтерального питания и стойкой эугликемии. Однако в ряде случаев высокая и длительно сохраняющаяся потребность в дотации углеводов или ее увеличение в динамике требуют назначения инсулино-

статической терапии. Результаты крупного рандомизированного исследования, опубликованные в 2018 г., свидетельствуют о высокой эффективности диазоксидом и его хорошей переносимости у маловесных пациентов с данным заболеванием [17].

По результатам исследования Davidov A.S. et al. (2020), среди 141 новорожденного с ТГ 34 (24%) получили терапию диазоксидом в возрасте 13 (5–35) с.ж. в связи с повышенной скоростью утилизации глюкозы по сравнению с детьми без терапии диазоксидом ($16,6 \pm 3,4 \times 10,4 \pm 4,0$ мг/кг/мин, $p < 0,01$). Интересно отметить, что в данном исследовании у детей, получавших диазоксид, изначально отмечался более высокий уровень С-пептида на фоне гипогликемии ($1,4 \pm 0,9$ против $0,08 \pm 0,5$ нг/мл, $p < 0,01$) [18].

Всем детям из нашего наблюдения потребовалась терапия диазоксидом на 11–16-е с.ж. ввиду отсутствия динамики по снижению скорости утилизации глюкозы (табл. 1). Несмотря на многолетний опыт использования данного препарата за рубежом, в настоящий момент он не зарегистрирован на территории Российской Федерации и не имеет других аналогов. Все пациенты из нашего наблюдения получали диазоксид согласно протоколу «Федеральных клинических рекомендаций по ведению детей с врожденным гиперинсулинизмом» [5].

В последнее время в литературе стало появляться все больше указаний на развитие острой легочной гипертензии на фоне приема диазоксидом у детей первых месяцев жизни [19, 20]. В опубликованном в 2018 г. группой авторов из детского госпиталя Филадельфии (США) ретроспективном исследовании острая легочная гипертензия отмечалась у 6 из 288 пациентов, что составило 2,1%. Авторы выделили недоношенность, явления дыхательных нарушений и врожденные пороки сердца как основные факторы риска развития данного состояния, тогда как зависимости между дозой диазоксидом, продолжительностью его приема, объемом инфузии, дозой диуретиков и развитием легочной гипертензии отмечено не было [9]. В наших наблюдениях, несмотря на наличие факторов риска, развития легочной гипертензии на фоне применения диазоксидом отмечено не было.

У всех обследованных нами пациентов отмечался ответ на проводимую терапию диазоксидом. Возраст детей на момент клинко-лабораторной ремиссии варьировал от 18 суток до 3 месяцев жизни (табл. 1).

Одному ребенку (Пациент 2) ввиду высоких рисков развития осложнений (легочная гипертензия) исходно проводилась терапия глюкагоном, эффекта от которой получено не было, что, возможно, связано с недостаточным запасом гликогена вследствие недоношенности и задержки внутриутробного развития и подтверждается ранее проводимыми исследованиями [21].

Кроме этого, у данного пациента на 20-е с.ж. развился НЭК, в связи с чем пероральный прием препаратов был невозможен и терапия диазоксидом была прекращена.

НЭК является многофакторным заболеванием, этиология данного заболевания до конца не известна. Предрасполагающими факторами считаются повышенная проницаемость и морфофункциональная незрелость кишечника, а главным звеном патогенеза является ишемический инсульт слизистой кишечника, который приводит к повышению проницаемости и бактериальному

воспалению. В нашем случае у ребенка имелись факторы риска развития данного заболевания (недоношенность, малый вес к сроку гестации, фетоплацентарная недостаточность). После купирования симптомов НЭК на фоне полного энтерального питания необходимости в продолжении инсулиностатической терапии не было.

Врожденный гиперинсулинизм ассоциируется с очень высокой частотой неврологических нарушений. До 20% детей с этим заболеванием могут иметь стойкие неврологические нарушения [22].

В исследовании Muukkonen L. et al. (2018 г.) в группах детей с персистирующим и транзиторным гиперинсулинизмом была схожа распространенность легких (22% и 18%) и тяжелых (5% и 7%) неврологических нарушений [23]. Таким образом, именно ранний неонатальный период является наиболее критичным для развития осложнений, что свидетельствует о важности своевременной диагностики этого состояния и адекватной тактики.

В нашем наблюдении на момент выписки неврологический статус детей соответствовал возрастной норме, однако требуется обследование в динамике для оценки возможных неврологических нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Детям с неонатальной гипогликемией из группы риска необходимо проведение обследования для исключения гиперинсулинизма как одной из частых причин гипогликемического синдрома.

Своевременная диагностика и адекватное лечение транзиторных форм гиперинсулинизма в раннем неонатальном периоде позволяют эффективно купировать гипогликемический синдром и снизить риск возможных неврологических осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Рукопись подготовлена на личные средства авторов.

Согласие пациента. Пациенты добровольно подписали 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Melikyan M.A. Врожденный гиперинсулинизм: молекулярная основа, клинические особенности и персонализированное лечение: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2019. — 42 с. [Melikyan MA. Vrozhdennyy giperinsulinizm: molekulyarnaya osnova, klinicheskiye osobennosti i personalizirovannoye lecheniye. [dissertation abstract] Moscow; 2019. 42 p. (In Russ.)]. Доступно по: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/aut_melikyan.pdf. Ссылка активна на 15.07.2020.
- Thornton PS, Wanner LA, Steinkrauss L, et al. Clinical features and insulin regulation in infants with a syndrome of prolonged neonatal hyperinsulinism. *J Pediatr.* 2006;148(2):207–212. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.10.002.
- Collins JE, Leonard JV. Hyperinsulinism in asphyxiated and small-for-dates infants with hypoglycaemia. *Lancet.* 1984;2 (8398):311–313. doi: 10.1016/s0140-6736(84)92685-0.
- Wanner LA, Steinkrauss L, Simmons RA, Stanley CA. Clinical features and insulin regulation in infants with a syndrome of prolonged neonatal hyperinsulinism. *J Pediatr.* 2006;148(2):207–212. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.10.002.
- Melikyan M.A. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей и подростков с врожденным гиперинсулинизмом // *Проблемы эндокринологии.* — 2014. — Т.60. — №2. — С. 31–41. [Melikyan MA. Federal clinical practice guidelines on the diagnostics, treatment, and management of the children and adolescents presenting with congenital hyperinsulinism. *Problems of Endocrinology.* 2014;60(2):31–41. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201460231-41.
- Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82(2):F98–F107. doi: 10.1136/fn.82.2.f98.
- Timlin MR, Black AB, Delaney HM, et al. Development of pulmonary hypertension during treatment with diazoxide: a case series and literature review. *Pediatr Cardiol.* 2017;38(6):1247–1250. doi: 10.1007/s00246-017-1652-3.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about a serious lung condition in infants and newborns treated with Proglycem (diazoxide) [cited 2015 July 16]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-about-serious-lung-condition-infants-and-newborns-treated>.
- Herrera A, Vajravelu ME, Givler S, et al. Prevalence of adverse events in children with congenital hyperinsulinism treated with diazoxide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(12):4365–4372. doi: 10.1210/jc.2018-01613.
- Avatapalle HB, Banerjee I, Shah S, et al. Abnormal neurodevelopmental outcomes are common in children with transient congenital hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:60. doi: 10.3389/fendo.2013.00060.
- Mizumoto H, Uchio H, Yamashita S, Hata D. Transient neonatal hyperinsulinism with adaptation disorders: a report of three cases. *J Pediatr Endocr Met.* 2015;28(3-4):337–340. doi: 10.1515/jpem-2014-0106.
- Hoe FM, Thornton PS, Wanner LA, et al. Clinical features and insulin regulation in infants with a syndrome of prolonged neonatal hyperinsulinism. *J Pediatr.* 2006;148(2):207–212. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.10.002.
- Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: control of oxygen homeostasis in health and disease. *Pediatr Res.* 2001;49(5):614–617. doi: 10.1203/00006450-200105000-00002.
- Mathupala SP, Rempel A, Pederson PL. Glucose catabolism in cancer cells: Identification and characterization of a marked activation response of the type II hexokinase gene to hypoxic conditions. *J Biol Chem.* 2001;276(46):43407–43412. doi: 10.1074/jbc.M108181200.
- Arya VB, Flanagan SE, Kumaran A, et al. Clinical and molecular characterisation of hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infants born small-for-gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(4):F356–F358. doi: 10.1136/archdischild-2012-302880.
- Hussain K, Hindmarsh P, Aynsley-Green A. Neonates with symptomatic hyperinsulinemic hypoglycemia generate inappropriately low serum cortisol counterregulatory hormonal responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(9):4342–4347. doi: 10.1210/jc.2003-030135.
- Balachandran B, Mukhopadhyay K, Sachdeva N, et al. Randomised controlled trial of diazoxide for small for gestational age neonates with hyperinsulinaemic hypoglycaemia provided early hypoglycaemic control without adverse effects. *Acta Paediatr.* 2018;107(6):990–995. doi: 10.1111/apa.14252.
- Davidov A, Elkon-Tamir E, Haham A, et al. Higher C-peptide levels and glucose requirements may identify neonates with transient hyperinsulinism hypoglycemia who will benefit from diazoxide treatment. *Eur J Pediatr.* 2020;179(4):597–602. doi: 10.1007/s00431-019-03544-z.
- Yildizdas D, Erdem S, Küçüksosmanoğlu O, et al. Pulmonary hypertension, heart failure and neutropenia due to diazoxide therapy. *Adv Ther.* 2008;25(5):515. doi: 10.1007/s12325-008-0049-3.
- Timlin MR, Black AB, Delaney HM, et al. Development of pulmonary hypertension during treatment with diazoxide: a case series and literature review. *Pediatr Cardiol.* 2017;38(6):1247–1250. doi: 10.1007/s00246-017-1652-3.

21. Le Dune MA. Response to glucagon in small-for-dates hypoglycaemic and non-hypoglycaemic newborn infants. *Arch Dis Child*. 1972;47(255):754–759. doi: 10.1136/adc.47.255.754.
22. Meissner T, Brune W, Mayatepak E. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemic of infancy: therapy, clinical outcome and mutational analysis. *Eur J Pediatr*. 1997;156(10):754–757. doi: 10.1007/s004310050706.
23. 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.

Рукопись получена: 13.08.2020. Одобрена к публикации: 03.09.2020. Опубликовано online: 26.09.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Болмасова Анна Викторовна**, к.м.н. [Anna V. Bolmasova, MD, PhD], адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4 [address: (4, Oparin street, Moscow, Russian Federation)];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3127-5974>, eLibrary SPIN: 7843-1604; e-mail: anna_bolmasova@mail.ru

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

Крылова Наталья Анатольевна, детский эндокринолог [Natalya A. Krylova, MD]; e-mail: nataliya_2007_78@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3788-0887>; eLibrary SPIN: 6289-2376

Ионов Олег Вадимович, к.м.н. [Oleg V. Ionov, MD, PhD]; e-mail: o_ionov@oparina4.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4153-133X>; eLibrary SPIN: 3492-6281

Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н. [Irina I. Ryumina, MD, PhD prof]; e-mail: i_ryumina@oparina4.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1831-887X>; eLibrary SPIN: 1054-8996

Бокерия Екатерина Леонидовна, д.м.н. [Ekaterina L. Bockeria, MD, PhD prof]; e-mail: e-bockeria@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8898-961>; eLibrary SPIN: 7367-6290

Пекарева Наталья Аркадьевна, д.м.н. [Natalya A. Pekareva, MD, PhD]; e-mail: n_pekareva@oparina4.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6931-9672>; eLibrary SPIN: 5304-2544

Дегтярева Анна Владимировна, д.м.н., профессор [Anna V. Degtyareva MD, PhD prof]; e-mail: annadim@yahoo.com,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0822-751X>; eLibrary SPIN: 2361-9978

ЦИТИРОВАТЬ:

Болмасова А.В., Меликян М.А., Крылова Н.А., Ионов О.В., Рюмина И.И., Бокерия Е.Л., Пекарева Н.А., Дегтярева А.В. Транзиторные варианты врожденного гиперинсулинизма у новорожденных детей // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т.66. — №4. — С. 61–67. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12572>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bolmasova AV, Melikyan MA, Krylova NA, Ionov OV, Ryumina II, Bockeria EL, Pekareva NA, Degtyareva AV. Transient hyperinsulinism in neonates. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):61–67. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12572>

ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

© П.О. Румянцев*, В.А. Саенко, Д.С. Дзейтова, А.А. Трухин, М.С. Шеремета, К.Ю. Слещук, М.В. Дегтярев, С.С. Серженко, В.С. Ясюченя, С.М. Захарова, Я.И. Сирота

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Недостаточный клинический опыт проведения радиоiodтерапии (РИТ) болезни Грейвса (БГ) у детей и подростков в мировой практике и ограниченное понимание предикторов эффективности лечения.

ЦЕЛЬ. Изучить и выявить наиболее значимые предикторы эффективности РИТ БГ в педиатрической группе пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 55 пациентов (Ж — 48, М — 7) в возрасте от 8 до 18 лет, получавших РИТ по поводу БГ первично. Планирование РИТ осуществлялось методом дозиметрического подхода. Анализируемые параметры включали пол, возраст, объем щитовидной железы (ЩЖ) по данным ультразвукового исследования до и через 6 месяцев после лечения, статус эндокринной офтальмопатии, длительность приема тиреостатиков, рецидив тиреотоксикоза на тиреостатической терапии в анамнезе, уровни свободного Т3 (свТ3), свободного Т4 (свТ4) и тиреотропного гормона (ТТГ) исходно и на 1, 3, 6 месяцев после лечения, антитела к рецептору ТТГ исходно и на 3 и 6 месяцев после лечения, индекс тиреоидного захвата ^{99m}Tc -пертехнетата на 10–20 минуте (%), максимальный тиреоидный захват ^{131}I (%), удельный захват ^{131}I (МБк/г) и назначенную активность ^{131}I (МБк). Для статистических расчетов использованы точный тест Фишера, непараметрический тест Манна–Уитни, тест знаковых рангов Уилкоксона, логистические регрессионные модели, ROC-анализ, регрессия Кокса, метод Каплана–Майера, логарифмический ранговый тест.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Через 6 месяцев после РИТ гипотиреоз развился у 45 (81,8%) пациентов, эутиреоз — у 2 (3,6%), и у 8 (14,6%) сохранился тиреотоксикоз. В одномерном статистическом анализе меньший объем ЩЖ, более высокий уровень свТ4, низкий уровень антител к рецептору ТТГ, меньший индекс захвата ^{99m}Tc -пертехнетата и повышенный удельный захват ^{131}I оказались связанными с достижением гипотиреоза. В многомерном логит-регрессионном анализе независимыми предикторами эффективности РИТ были старший возраст пациента ($p=0,011$), меньший объем ЩЖ ($p=0,003$) и более высокий уровень свТ4 ($p=0,024$). Единственным статистически значимым предиктором результата лечения во времени оказался исходный объем ЩЖ ($p=0,011$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Эффективность дозиметрического подхода при планировании РИТ у детей и подростков с БГ составила 81,8% через 6 месяцев. Независимыми предикторами эффективности РИТ были старший возраст пациента, меньший объем ЩЖ и более высокий уровень свТ4. Исходный меньший объем ЩЖ также был предиктором положительного результата лечения во времени. Представленные статистические модели могут быть использованы на практике для проспективной оценки вероятности эффективности РИТ БГ у пациентов детско-подросткового возраста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: радиоiodтерапия; дети и подростки; болезнь Грейвса; дозиметрическое планирование; ядерная медицина; тераностика.

PREDICTORS OF THE EFFICACY OF RADIOIODINE THERAPY OF GRAVES' DISEASE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

© Pavel O. Rumyantsev, Vladimir A. Saenko, Dali S. Dzeytova, Alexey A. Trukhin, Marina S. Sheremeta, Mikhail V. Degtyarev, Konstantin Y. Slashchuk, Sergey S. Serzhenko, Valentina S. Yasuchenia, Svetlana M. Zakharova, Yaroslav I. Sirota

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

RATIONALE: Insufficient world-wide clinical experience in radioiodine therapy (RIT) for Graves' disease (GD) in children and adolescents, and limited knowledge of the predictors of RIT efficacy.

AIMS: Analysis and identification of the most significant predictors of the efficacy of RIT in children and adolescents with Graves' disease.

MATERIALS AND METHODS: A total of 55 patients (48 females and 7 males) aged from 8 to 18 years receiving primary RIT for GD were enrolled. RIT planning was based on the dosimetric method. Analyzed parameters included gender, age, ultrasound thyroid volume before and 6 months after treatment, the presence of endocrine ophthalmopathy, duration of

antithyroid drug (ATD) therapy, relapse of thyrotoxicosis after ATD dose reduction, blood fT3, fT4 and TSH levels initially and at 1, 3, 6 months after treatment, TSH receptor Ab initially and at 3 and 6 months after treatment, thyroid ^{99m}Tc -pertechnetate uptake at 10–20 minutes (%), maximum thyroid ^{131}I uptake (%), specific ^{131}I uptake (MBq/g) and therapeutic ^{131}I activity (MBq). Fisher exact test, non-parametric Mann-Whitney test, Wilcoxon signed-rank test, logistic regression modelling, ROC-analysis, proportional hazard model (the Cox regression), the Kaplan-Meier method and log-rank test were used for statistical analysis as appropriate.

RESULTS: Six months after RIT, hypothyroidism was achieved in 45 (81.8%), euthyroid state – in 2 (3.6%), and in 8 (14.6%) patients thyrotoxicosis persisted. On univariate statistical analysis, the smaller thyroid volume, higher fT4 and lower TSH receptor Ab levels, lower ^{99m}Tc -pertechnetate uptake and higher specific ^{131}I uptake were associated with hypothyroidism. On multivariate logistic regression analysis, the older patient's age ($p=0.011$), smaller thyroid volume ($p=0.003$) and higher fT4 ($p=0.024$) were independent predictors of RIT efficacy. Thyroid volume was also the only variable associated with achievement of hypothyroidism in time after RIT ($p=0.011$).

CONCLUSION: The efficacy of dosimetry-based RIT in children and adolescents with GD 6 months after treatment was 81.2%. Older patients' age, smaller thyroid volume and higher fT4 level were independent predictors of therapy success. Smaller thyroid volume was also a predictor of the favorable time-related outcome. Statistical models obtained in this work may be used to prospectively estimate the chance of efficient RIT for GD in pediatric patients.

KEYWORDS: radioiodine therapy; children; adolescents; Graves' disease; dosimetry planning; nuclear medicine; theranostics.

ВВЕДЕНИЕ

Диффузный токсический зоб (ДТЗ), или болезнь Грейвса (БГ), является самой частой причиной гипертиреоза у людей разных возрастных групп, в том числе у детей и подростков, составляя 10–15% всех заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) у детей [1]. Заболеваемость БГ в детской и подростковой возрастной группе — 1–2 случая на 100 тысяч человек. Казуистически редко БГ возникает у детей до 5 лет, чаще всего заболевают дети и подростки в возрасте от 11 до 17 лет [2, 3]. К методам лечения БГ у детей и подростков относятся: длительный прием тиреостатиков, хирургическая операция и радиоiodтерапия (РИТ).

При лечении тиреостатическими препаратами (метимазол, пропилтиоурацил) стойкого эффекта удается добиться в 15–40% случаев, в большинстве случаев в течение 2 лет возникает рецидив тиреотоксикоза [4]. При данном лечении нередко возникают нежелательные явления, как незначительные (зуд, тошнота, артралгии, миалгии и др.), так и опасные для жизни (агранулоцитоз, гепатотоксичность и др.). Риск развития осложнений при приеме тиреостатиков является дозозависимым, токсичность в случае приема метимазола, карбимазола (в РФ не зарегистрирован) и пропилтиоурацила чаще всего перекрестная [5–7].

Оперативное вмешательство в объеме тиреоидэктомии, помимо пожизненной заместительной гормональной терапии препаратами левотироксина натрия и косметического дефекта, сопряжено с достаточно высоким риском повреждения гортанных нервов, гипопаратиреоза, что зависит от квалификации и опыта хирурга [8]. Риск постхирургических осложнений у пациентов с БГ повышен в связи с высокой кровоточивостью ЩЖ ввиду наличия воспаления и зачастую ее спаянностью с окружающими тканями. Самым частым осложнением является транзиторная гипокальциемия — 10–20%; вероятность развития стойкого гипопаратиреоза — 2%; образование келоидного рубца — 2,8%, паралич возвратного гортанного нерва — 2% [9].

У детей и подростков, как и у взрослых пациентов, первой линией лечения БГ является тиреостатическая терапия на длительный период (как правило, не менее 3 лет) по схеме «блокируй» и/или «блокируй и замещай». При высокой токсичности, неэффективности терапии или низкой дисциплине пациента рассматривается операция или терапия радиоактивным йодом [10].

РИТ для лечения тиреотоксикоза применяется с 1940-х гг., а у детей и подростков — с середины 1950-х гг. [11]. Опасения эндокринологов при назначении РИТ чаще всего связаны с ожиданием риска развития радиационно-индуцированных опухолей, однако не опубликовано ни одного доказательного исследования, которое бы это подтверждало [9]. РИТ для лечения БГ успешно применяется в мире уже более 70 лет, и ее безопасность в различных возрастных группах, в том числе и в детской, подтверждена многочисленными ретроспективными когортными исследованиями [12]. В одном из исследований при анализе отдаленных результатов лечения больных БГ было обнаружено, что риск развития рака ЩЖ в 5 раз выше при лечении тиреостатиками, чем при РИТ [13].

В клинических рекомендациях Американской тиреодологической ассоциации и Американской ассоциации клинической эндокринологии рекомендованная лечебная активность ^{131}I составляет не менее 150 мкКи на 1 г ткани ЩЖ, а у пациентов с исходным большим объемом ЩЖ (>50 мл) хирургическое лечение предпочтительнее РИТ [14].

Европейская ассоциация ядерной медицины не рекомендует РИТ для лечения БГ у детей до 5 лет. У детей, как и у взрослых, активность ^{131}I рекомендуется рассчитывать исходя из объема ЩЖ и индивидуальной фармакокинетики йода. При большом объеме ЩЖ (>60 мл) отмечается снижение частоты стойкой ремиссии и предпочтительнее хирургическое лечение [15].

Клинический опыт применения РИТ в лечении БГ у детей и подростков в мире небольшой, поэтому анализ накопленных в ЭНЦ данных является актуальным. Целью данного исследования является изучение факторов, влияющих на эффективность РИТ у детей и подростков с БГ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования является выявление предикторов эффективности лечения радиоактивным йодом среди пациентов младше 18 лет для совершенствования персонализированной тактики лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В изучаемую группу включены все дети и подростки (в возрасте 8–18 лет) с подтвержденным диагнозом БГ, получившие РЙТ в период с 2016 г. по 2017 г. и имевшие период наблюдения как минимум 6 месяцев после лечения.

Первоначальная выборка включала в себя 61 пациента не старше 18 лет с диагностированной БГ, прошедших РЙТ. Из выборки были исключены 6 случаев с повторным сеансом РЙТ. Таким образом, в исследование были включены 55 пациентов детского и подросткового возраста, получавших РЙТ по поводу БГ первично (рис. 1).

Показания к РЙТ: у 52 пациентов, вошедших в исследование, проводившаяся предварительно медикаментозная терапия оказалась неэффективной; у 3 пациентов наблюдалась непереносимость тиреостатиков (аллергические реакции как на препараты метимазола, так и на препараты пропилиптиоурацила); также во всех случаях при выборе между терапией радиоактивным йодом и хирургическим вмешательством (помимо учета исходных данных лабораторного и инструментального исследований) имело место личное предпочтение пациента (или родителей пациента) в пользу неинвазивного метода лечения.

Лиц женского пола — 48, мужского — 7, процентное соотношение Ж:М — 87,3:12,7. Возраст пациентов был от 8 до 18 лет, медиана [квартили] 15 [12; 17] лет.

Анализируемые параметры включали: пол, возраст, объем ЩЖ по данным УЗИ до и через 6 месяцев после лечения, статус эндокринной офтальмопатии, длитель-



Рис. 1. Процедура отбора случаев болезни Грейвса перед включением в выборку.

ность приема тиреостатиков, рецидив тиреотоксикоза на тиреостатической терапии в анамнезе, уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного Т3 (свТ3), свободного Т4 (свТ4) исходно и на 1, 3, 6-й месяцы после лечения, антитела к рецептору ТТГ исходно и на 3 и 6 месяцы после лечения, индекс тиреоидного захвата ^{99m}Tc -пертехнетата на 10–20-й минуте (%), максимальный тиреоидный захват (%), время максимального тиреоидного захвата ^{131}I (ч), максимальная мощность поглощенной дозы в тиреоидной ткани (Гр/ч), суммарная поглощенная (очаговая) доза (СОД) в течение первых 48 ч после назначения терапевтической активности (Гр).

Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на обезличенную обработку данных и их публикацию.

Йод-131 — стерильный раствор натрия йода-131 (производства Института изотопов, Будапешт, Венгрия).

Гамма-камера — система однофотонной эмиссионной компьютерной томографии GE Discovery NM 630. Протокол планарной сцинтиграфии всего тела: скорость стола 30 см/мин; матрица изображения 256×1024; окно регистрации гамма-излучения 364±36. Протокол статической сцинтиграфии: матрица изображения 256×256; окно регистрации гамма-излучения 364±36.

Доз-калибратор — радиометр VDC «Доз-калибратор», ионизационная камера VIK-202. Погрешность измерения 3%.

УЗИ-аппараты. Toshiba Aplio 500, линейный датчик PLT-I204BX с диапазоном частот 7–18 МГц, Aloka prosound alpha 10, линейный датчик UST-5543 с диапазоном частот 4–13 МГц; AccuVix A 30, линейный датчик L5-13IS с диапазоном частот 5–13 МГц; Medison SonoAce R5, линейный датчик LN5-12 с диапазоном частот 5,0–12,0 МГц; Esaote MyLab 20, линейный датчик LA523 с диапазоном частот 4–13 МГц. Исследование выполнялось в стандартном положении пациента лежа на спине с запрокинутой головой и подложенным под плечи валиком. Осуществлялось сканирование ЩЖ в В-режиме и с применением режима цветового доплеровского картирования (ЦДК). Производилось измерение трех размеров обеих долей ЩЖ (длина/ширина/переднезадний размер) для вычисления объема ЩЖ по формуле J. Brunn (1981 г.). Оценивалась структура ЩЖ, степень снижения экзогенности и усиления васкуляризации, наличие узловых образований.

(TU) Индекс тиреоидного захвата ^{99m}Tc -пертехнетата [%] — отношение накопленной активности ^{99m}Tc -пертехнетата в ЩЖ $A_{\text{ЩЖ}}^{99m\text{Tc}}$ [МБк] на 10–20-й минуте (с учетом распада на момент t_1 [мин] исследования) к активности ^{99m}Tc -пертехнетата $A_0^{99m\text{Tc}}$ [МБк], введенной пациенту в момент времени t_0 [мин] внутривенной инъекции ^{99m}Tc -пертехнетата:

$$TU = \frac{A_{\text{ЩЖ}}^{99m\text{Tc}} \cdot e^{\frac{(t_1 - t_0)}{6.01} \cdot \ln 2}}{A_0^{99m\text{Tc}}}$$

(IU_{max}) Максимальный тиреоидный захват ^{131}I [%] — отношение активности ^{131}I в ЩЖ на пике его накопления $\max(A_{\text{ЩЖ}}^{\text{TP}})$ [МБк] к введенной трейсерной активности A_0^{TP} [МБк] ^{131}I :

$$IU_{\max} = \frac{\max(A_{\text{ЩЖ}}^{\text{TP}})}{A_0^{\text{TP}}}$$

(TIU_{max}) **Время максимального тиреоидного захвата ¹³¹I [ч]** — время пика накопления активности ¹³¹I в ЩЖ от момента введения трейсерной активности A_{ЩЖ}^{ТР} [МБк]:

$$TIU_{max} = T(\max(A_{ЩЖ}^{ТР})).$$

(DR_{max}) **Максимальная мощность поглощенной дозы в тиреоидной ткани [Гр/ч]** — максимальная поглощенная энергия за час в ткани ЩЖ после введения терапевтической активности A₀^{теп} [ГБк], отнесенная к объему ЩЖ V_{ЩЖ}:

$$DR_{max} = \frac{A_0^{теп} \cdot IU_{max} \cdot 0,108}{V_{ЩЖ}}.$$

(RAD_{48h}) **Суммарная очаговая поглощенная доза в течение первых 48 ч [Гр]** — суммарная поглощенная энергия в ткани ЩЖ в течение 48 ч после введения терапевтической активности ¹³¹I A₀^{теп} [ГБк], отнесенного к объему ЩЖ V_{ЩЖ}:

$$RAD_{48h} = \frac{A_0^{теп} \int_0^{48} A(t)_{ЩЖ}^{ТР} dt \cdot 0,108}{A_0^{ТР} V_{ЩЖ}}.$$

Среда моделирования источника ¹³¹I — GATE 7.2. Число разыгрываемых ионов: 1 млн. Геометрия модели: эллипсоид. Распределение источника: изотропное. Физика: EmLivermore.

Расчет индивидуальной терапевтической активности ¹³¹I выполнялся с учетом индивидуальной кинетики трейсерной активности (5–10 МБк перорально) ¹³¹I. Сцинтиграфия выполнялась на 1–2, 5–6, 23–25, 47–49 ч. Первое и последнее исследование проводилось в режиме «все тело», 2-е и 3-е — в режиме статической сцинтиграфии ЩЖ. Результаты подвергались обработке в режиме заданной отсечки 65%, 86%, 86%, 86% соответственно. Производился пересчет счета с гамма-камеры в активность с помощью коэффициента, полученного в результате отнесения введенной трейсерной активности к счету от всего тела на первой планарной сцинтиграфии с учетом фонового счета, получаемого в отсутствие источника. По полученным данным проводилась аппроксимация теоретической биэкспоненциальной зависимостью с расчетом коэффициентов. По полученной зависимости рассчитывался вектор A активности ¹³¹I в ЩЖ с указанием значения на каждый час после введения. Вектор активности использовался для определения индивидуальной активности ¹³¹I при РИТ тиреотоксикоза, данные оцениваются за первые 48 ч измерений. Для этого в *векторе определяется* максимальное значение активности ¹³¹I, $A^{max} = \max(A)$ [ГБк · ч]. Далее определяют максимальный тиреоидный захват ¹³¹I, с учетом введенной пероральной активности A₀, по формуле:

$$MU = \frac{A^{max}}{A_0}.$$

Интегральный захват рассчитывался по формуле:

$$IU = \frac{\sum_1^{48} A(t)}{\sum_1^{48} A_0(t)},$$

интеграл тиреоидного захвата ¹³¹I за период от введения до 48 часов после введения. Лечебную активность тиреоидной ткани A_{ТТ}^к при удельном индексе тиреоидного захвата ^{99m}Tc-пертехнетата менее 0,5 %/мл определяют по формуле:

$$A_{ТТ}^k = \min\left(\frac{1,5 \cdot V_k}{MU \cdot R_k \cdot S_0}, \frac{55 \cdot V_k}{IU \cdot R_k \cdot S_0}\right),$$

более 0,5 %/мл — по формуле:

$$A_{ТТ}^k = \min\left(\frac{2,0 \cdot V_k}{MU \cdot R_k \cdot S_0}, \frac{73 \cdot V_k}{IU \cdot R_k \cdot S_0}\right),$$

где S₀ = 0,108 $\frac{Гр \cdot мл}{ГБк \cdot ч}$ — фактор накопления дозы. Индивидуальная терапевтическая активность ¹³¹I определялась по формуле:

$$A_{инд} = \max(A_{ТТ}^k).$$

Алгоритм расчета индивидуальной активности терапевтической активности ¹³¹I для РИТ БГ у детей и подростков представлен на рисунке 2.

Статистическая обработка

Описательная статистика количественных признаков представлена медианой и квартилями в виде Mediana [Qн; Qв]. В одномерных статистических расчетах использовали точный тест Фишера для бинарных переменных и непараметрический тест Манна–Уитни для непрерывных независимых выборок или тест знаковых рангов Уилкоксона для парных выборок.

В многомерном анализе результатов РИТ использовали логистическую регрессионную модель. В модель включали состояние гипотиреоза через 6 месяцев после РИТ в качестве зависимой переменной, а в качестве объясняющих переменных — параметры, известные до начала лечения: пол, возраст, объем ЩЖ, наличие рецидива на отмену тиреостатической терапии, исходный уровень свТ4. Модель строилась методом пошагового отбора переменных. Выполнялись перекрестная проверка полученной модели способом скользящего контроля по отдельным объектам и ROC-анализ модели и независимых предикторов, входящих в нее. Отрезную точку определяли по критерию Юдена [16].

Для изучения достижения состояния гипотиреоза после РИТ во времени строили модель пропорциональных рисков (регрессия Кокса), используя метод пошагового отбора переменных. На вход пошаговой процедуры подавали как параметры, известные до начала лечения: пол, возраст, объем ЩЖ, наличие рецидива на отмену тиреостатической терапии, исходный уровень свТ4, так и параметры, определенные в курсе РИТ: индекс тиреоидного захвата ^{99m}Tc-пертехнетата и удельный захват ¹³¹I. Оценку модели времени до события проводили методом Каплана–Майера. Сравнение распределений времени до события между подгруппами проводили с помощью логарифмического рангового теста.

Для расчетов использовали 3.71 release of SAS Studio for the 9.4M5 version of SAS, JMP Pro 15.1.0. и SPSS v.24. Уровнем статистической значимости традиционно считали p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 6 месяцев после лечения 55 пациентов гипотиреоз развился у 45 (81,8%), эутиреоз — у 2 (3,6%) и у 8 (14,6%) тиреотоксикоз сохранился. Сравнительные характеристики подгрупп пациентов с достигнутым через 6 месяцев после РИТ гипотиреозом и таковых в состоянии эутиреоза или гипертиреоза приведены в **таблице 1**.

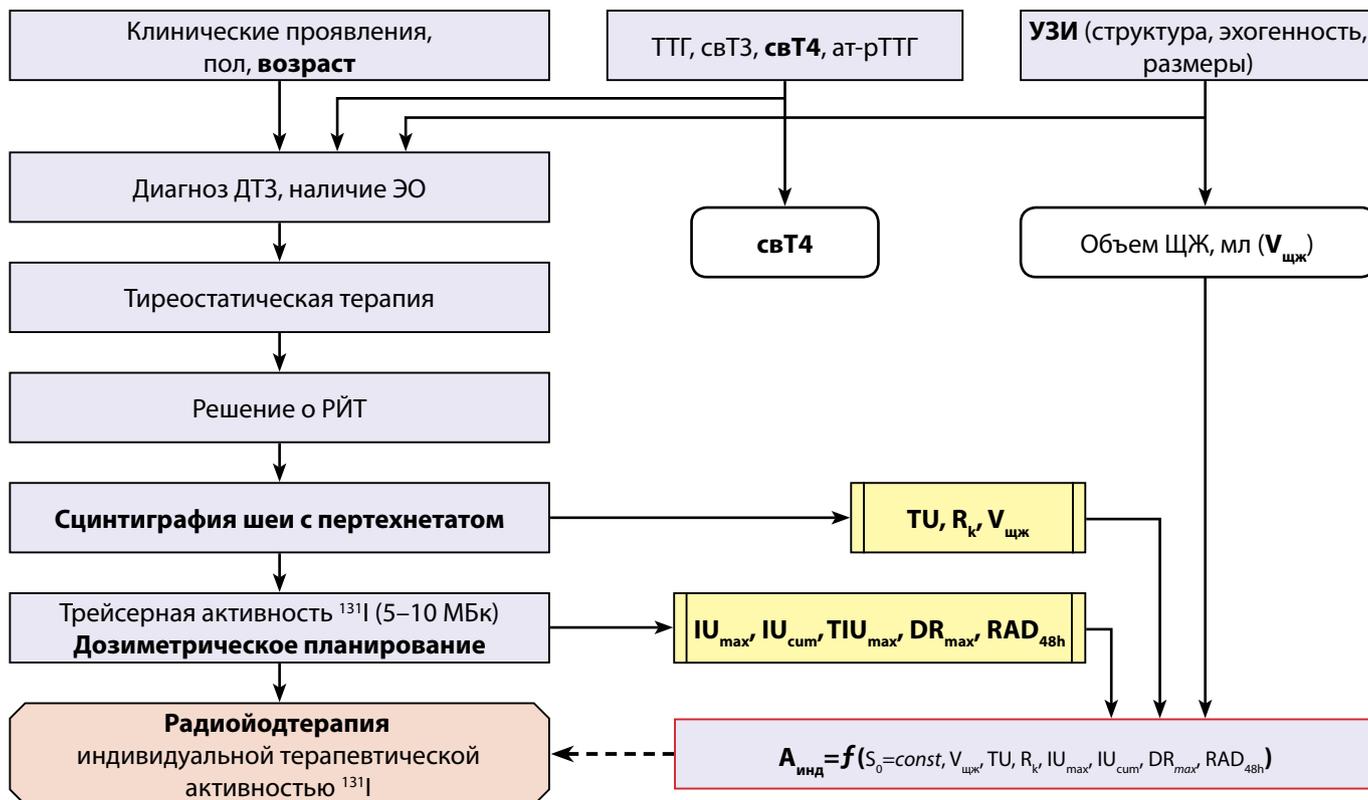


Рис. 2. Алгоритм расчета индивидуальной активности терапевтической активности ^{131}I для радиойодтерапии болезни Грейвса у детей и подростков.

$V_{\text{щж}}$ — объем ЩЖ, мл; TU — индекс тиреоидного захвата $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата [%]; R_k — распределение захвата (R) по участкам ткани (k) [%]; IU_{max} — максимальный тиреоидный захват ^{131}I [%]; IU_{cum} — кумулятивный тиреоидный захват ^{131}I [%]; TIU_{max} — время максимального тиреоидного захвата ^{131}I [ч]; DR_{max} — максимальная мощность поглощенной дозы в тиреоидной ткани [Гр/ч]; $RAD_{48\text{h}}$ — суммарная очаговая поглощенная доза в течение первых 48 ч [Гр]; $A_{\text{инд}}$ — индивидуальная терапевтическая активность ^{131}I ; S_0 — фактор накопления дозы; ЭО — эндокринная офтальмопатия.

Таблица 1. Сравнительные исходные характеристики группы пациентов с достигнутым через 6 месяцев после радиойодтерапии гипотиреозным статусом и группы, не ответившей на лечение.

| Предикторы | Все | Гипотиреоз | Гипертиреоз/ Эутиреоз | p |
|---|------------------------------|------------------------------|--------------------------|-------|
| Всего | 55 (100%) | 45 (82%) | 10 (18%) | |
| Пол | | | | |
| Муж. | 7 (13%) | 7 (14%) | 0 (0%) | 0,328 |
| Жен. | 48 (87%) | 38 (86%) | 10 (100%) | |
| Возраст, годы ¹ | 15,0 [12,0; 17,0] | 15,0 [11,5; 17,0] | 14,5 [12,8; 17,0] | 0,895 |
| Объем ЩЖ, мл ¹ | 29,0 [21,2; 47,0] | 26,6 [18,6; 36,0] | 50,9 [46,5; 87,5] | 0,001 |
| Офтальмопатия | 14 (32%), n=44 ² | 9 (26%), n=34 | 5 (50%) | 0,247 |
| Длительность тиреостатической терапии, мес ¹ | 34,0 [19,0; 54,0] n=51 | 34,5 [22,3; 55,3] n=42 | 21,0 [15,5; 57,0] n=9 | 0,387 |
| Рецидив тиреотоксикоза при снижении дозы тиреостатика | 22 (40%) | 15 (33%) | 7 (70%) | 0,070 |
| Свободный Т4, пМ/л ¹ | 12,7 [9,1; 16,9] | 13,7 [10,0; 17,1] | 9,8 [5,1; 12,6] | 0,016 |
| Свободный Т3, пМ/л ¹ | 5,7 [4,2; 7,8], n=54 | 5,5 [4,3; 7,8], n=44 | 6,2 [4,1; 9,3] | 0,894 |
| ТТГ, мЕд/л ¹ | 0,036 [0,008; 0,978] n=54 | 0,036 [0,010; 1,480] n=44 | 0,045 [0,005; 0,395] | 0,367 |
| Антитела к рецептору ТТГ, Ед/л ¹ | 8,8 [3,3; 20,0], n=47 | 7,7 [3,0; 16,3], n=37 | 25,0 [5,3; 40,0] | 0,037 |
| Индекс захвата $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата, % ¹ | 0,14 [0,08; 0,22] | 0,13 [0,08; 0,19] | 0,35 [0,11; 0,38] | 0,042 |
| Назначенная активность ^{131}I , МБк ¹ | 882 [744; 1084] | 871 [742; 1030] | 1060 [784; 1155] | 0,138 |
| Максимальный захват ^{131}I , % ¹ | 0,45 [0,39; 0,50] | 0,44 [0,35; 0,50] | 0,47 [0,44; 0,54] | 0,084 |
| Удельный захват ^{131}I , МБк/г | 13,8 [11,3; 16,6] | 14,6 [11,5; 17,8] | 9,9 [6,7; 11,9] | 0,001 |

¹ медианное значение и [квартили].

² n — число пациентов с информацией по данному параметру; все пациенты включены, если n не указано.

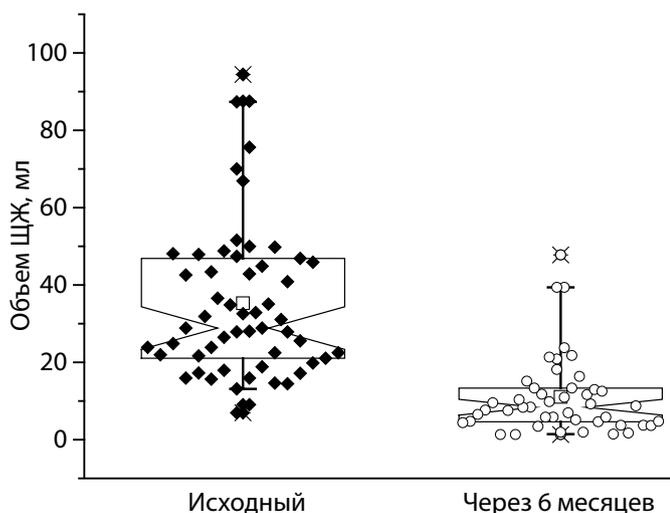


Рис. 3. Диаграмма объема щитовидной железы до и после проведения радиоiodтерапии. Верхняя и нижняя граница прямоугольников с вырезами соответствуют 75 и 25 перцентилем, вырезы — 50 перцентилю (медианному значению), квадрат внутри — среднему значению. Горизонтальные черточки соответствуют 95 перцентилю, а 1 и 99 перцентили указаны крестиками. Снижение объема ЩЖ после лечения было статистически значимым, $p < 0,001$ согласно критерию Уилкоксона для связанных выборок.

Уменьшение объема ЩЖ спустя 6 месяцев после РИТ варьировало у различных пациентов от 12,2% до 94,3% (72,8 [58,8; 82,4%]); уменьшение объема было статистически значимым ($p < 0,001$, рис. 3). Статистически значимой динамики титра антител к рецептору ТТГ через 6 месяцев не отмечено (исходно: 8,8 [3,6; 29,0] Ед/л; через 6 месяцев: 11,2 [4,0; 24,4] Ед/л; $p = 0,564$).

Результат моделирования достижения гипотиреоза через 6 месяцев после РИТ с помощью логистического регрессионного анализа показал, что независимыми предикторами исхода являются возраст пациента, а также объем ЩЖ и уровень свТ4 до начала лечения (табл. 2). Полученные оценки эффектов позволяют считать более старший возраст ($p = 0,011$), меньший объем ЩЖ ($p = 0,003$) и более высокий уровень свТ4 ($p = 0,024$) факторами, повышающими вероятность достижения гипотиреоза. По результатам ROC-анализа, полученная оценка площади под кривой ($AUC = 0,942$ (95% ДИ 0,883–1,000)), а также высокие значения оценок чувствительности (0,822 (95% ДИ 0,687–0,907)), специфичности (1,000 (95% ДИ 0,722–1,000)) и показателя прогностической ценности положительного результата (1,000 (95% ДИ 0,906–1,000)) в отрезной точке (оценка $p = 0,857$) предполагают достаточно высокий потенциал модели в предсказании желательного исхода лечения. Довольно низкая оценка показателя прогностической ценности отрицательного результата (0,556 (95% ДИ 0,337–0,754)), вероятно, связана с относительно небольшим количеством пациентов, не достигших гипотиреоза в исследованной группе. Перекрестная проверка продемонстрировала

лишь небольшую степень переоценки эффективности полученной модели ($AUC = 0,913$ (95% ДИ 0,836–0,991)).

Поскольку достижение гипотиреоза наблюдалось через 1, 3 и 6 месяцев после РИТ у разных пациентов, для определения независимых предикторов результата лечения во времени была применена регрессия Кокса. Единственным статистически значимым параметром оказался исходный объем ЩЖ, оценка эффекта которого составила $HR = 0,976$ (95% ДИ 0,958–0,995; $p = 0,011$). Согласно этой модели, шанс достижения гипотиреоза на 2,4% ниже на каждый дополнительный миллилитр объема ЩЖ в любой момент времени с начала лечения (до по крайней мере 6 месяцев). С учетом вариабельности объема ЩЖ в исследованной группе можно ожидать, что на каждый дополнительный миллилитр объема шанс достижения гипотиреоза может снижаться от 0,5% до 4,2%. Базовый кумулятивный риск (или, применительно к данному исследованию, — шанс достижения гипотиреоза) составил 1,042 для 1 месяца, 3,234 для 3 месяцев и 4,369 для 6 месяцев. Эти параметры в совокупности с регрессионным коэффициентом для объема ЩЖ ($-0,24 \pm 0,010$ (\pm стандартная ошибка)) могут быть использованы для оценки шанса достижения гипотиреоза пациентом в данные моменты времени после начала лечения.

В качестве иллюстрации связи между объемом ЩЖ и шансом достижения гипотиреоза во времени после начала лечения нами была проанализирована функция выживаемости (т.е. достижение гипотиреоза) у пациентов, stratифицированных по исходному объему ЩЖ. С помощью ROC-анализа было установлено, что пороговым является объем ЩЖ 43 мл ($AUC = 0,927$ (95% ДИ 0,859–0,995)). На рисунке 4 представлены доли пациентов, достигших

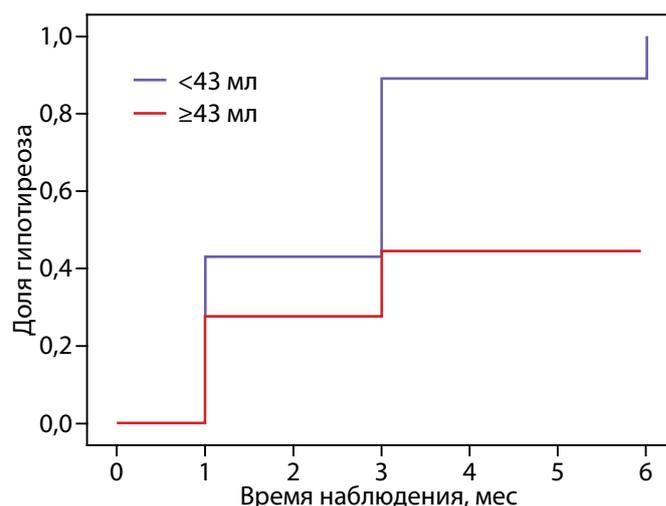


Рис. 4. Кумулятивная доля пациентов с исходным объемом щитовидной железы менее или более 43 мл, достигших гипотиреоза в разные сроки после радиоiodтерапии, оцененная методом Каплана–Майера. Различие было статистически значимым ($p < 0,001$, логарифмический ранговый тест).

Таблица 2. Многомерная логит-регрессионная модель достижения гипотиреоза через 6 месяцев после радиоiodтерапии¹.

| Предикторы | Коэффициент β_i | Ст. ошибка | Отношение шансов (OR) | 95% ДИ для OR |
|----------------------|-----------------------|------------|-----------------------|---------------|
| Возраст, годы | 0,266 | 0,105 | 1,305 | 1,063–1,602 |
| Объем ЩЖ, мл | -0,111 | 0,037 | 0,895 | 0,832–0,963 |
| СвТ4 перед РИТ, пМ/л | 0,210 | 0,093 | 1,234 | 1,028–1,481 |

¹ Модель не включала константу ($\beta_0 = 0$); критерий согласия Хосмера–Лемешова $p = 0,593$.

состояния гипотиреоза в различное время после РИТ в подгруппах с объемом ЩЖ <43 мл или ≥43 мл; различие между подгруппами было статистически значимым ($p < 0,001$, логарифмический ранговый тест).

Из дополнительных наблюдений за рассматриваемой группой пациентов отметим следующие. В течение 1-й недели после РИТ у 11 (20%) пациентов отмечался умеренный болевой синдром в области шеи длительностью 7–10 дней. У 3 (6,8%) из 44 пациентов с установленной до РИТ неактивной формой офтальмопатии после лечения отмечалось кратковременное ухудшение в виде прогрессирования экзофтальма с последующим самопроизвольным улучшением и у 1 (5,6%) пациента — ухудшение, купированное сеансом пульс-терапии преднизолоном. У 1 (5,6%) ребенка отмечено улучшение глазной симптоматики.

У 4 детей, не ответивших на первую РИТ, лечение было проведено повторно с развитием гипотиреоза у 3 пациентов и эутиреоза еще в одном случае.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В исследовании изучено влияние на достижение гипотиреоза после проведения РИТ у детей и подростков с БГ таких факторов, как пол, возраст, объем ЩЖ, наличие или отсутствие офтальмопатии, длительность тиреостатического лечения, наличие рецидива на фоне приема тиреостатика, уровень ТТГ, свТ3, свТ4 исходно и на 1, 3, 6-й месяц, АТ-ТТГ исходно и на 3 и 6-й месяц, захват ЩЖ ^{99m}Tc -пертехнетата на 20-й минуте, максимальное накопление ^{131}I , время максимального накопления ^{131}I , максимальная мощность поглощенной дозы, поглощенная доза в течение первых 48 ч после введения терапевтической активности ^{131}I . Статистически значимыми в логит-регрессионной модели прогностическими факторами являются: объем ЩЖ (OR=0,895; 95% ДИ 0,832–0,963; $p=0,003$), возраст пациента (OR=1,305; 95% ДИ 1,063–1,602; $p=0,011$) и уровень свТ4 (OR=1,234; 95% ДИ 1,028–1,481; $p=0,024$). Изучение достижения гипотиреоза во времени показало, что единственным статистически значимым параметром оказался исходный объем ЩЖ, HR=0,976 (95% ДИ 0,958–0,995; $p=0,011$). Представленные параметры статистических моделей позволяют оценивать вероятность достижения благоприятного исхода лечения.

Обсуждение основного результата исследования

Подтверждение нами исходного объема ЩЖ в качестве важнейшего предиктора РИТ БГ согласуется с выводами Американской тиреологической ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов, которая выделяет большой объем ЩЖ (50–80 мл) в качестве фактора недостаточной эффективности терапии радиоактивным йодом, что может потребовать повторного проведения РИТ, и рекомендует рассматривать в подобных случаях альтернативу в виде хирургического лечения [14]. Аналогичных взглядов придерживается Европейская ассоциация ядерной медицины, диктующая необходимость расчета активности ^{131}I , исходя из индивидуальных характеристик пациента с учетом объема ЩЖ [15].

Согласно большинству опубликованных источников литературы, наибольшее значение придается таким параметрам, как исходный объем ЩЖ, терапевтическая удельная активность ^{131}I и суммарная очаговая поглощенная доза.

В 2003 г. Rivkees и соавт. опубликовали результаты исследования, согласно которым частота гипотиреоза составила 50%, 70% и 95%, при лечении активностью ^{131}I из расчета на СОД в ЩЖ 100 Гр (~110 мкКи/г), 200 Гр (~220 мкКи/г) и 300 Гр (~330 мкКи/г ЩЖ) соответственно. Для достижения стойкого гипотиреоза авторы рекомендуют выполнять лечение удельной активностью ^{131}I из расчета 300 мкКи/г [17], что не противоречит рекомендациям АТА: не менее 150 мкКи ^{131}I на 1 г ткани ЩЖ (около 95% достижения гипотиреоза) [14]. Kaplowitz и соавт. опубликовали в 2019 г. результаты лечения радиоактивным йодом 78 детей и подростков (от 6 до 19 лет) с БГ [18]. Гипотиреоз был достигнут в 73% случаев. Эффективность РИТ изучалась не только в течение 6 мес, но и в более поздние сроки – год и более. Необходимо отметить, что у части пациентов эффект был достигнут за пределами полугодия наблюдения после РИТ. Меньшая масса ЩЖ (36,5 против 47,4 г; $p=0,037$) и более высокая удельная терапевтическая активность ^{131}I (242 против 212 мкКи/г ткани ЩЖ; $p=0,013$) статистически значимо влияли на эффективность лечения, что в целом совпадает с выводами настоящей работы.

В нашем исследовании как объем (масса) ЩЖ, так и удельная активность ^{131}I статистически значимо влияли на эффективность лечения. Однако последний фактор непосредственно связан с объемом ЩЖ, влияние которого и оказывается наиболее значимым при выборе РИТ в качестве тактики лечения. Несмотря на то что удельная активность ^{131}I является статистически значимым параметром ($p < 0,001$ в одномерном анализе), в данном исследовании мы не верифицировали его в качестве независимого предиктора в логит-регрессионной модели.

Параметр «возраст» многомерной логистической регрессионной модели был подтвержден как статистически значимый. Ранее данный параметр уже изучался. Так, в исследовании из Таиланда (2013 г.), в котором 27 детям и подросткам (средний возраст 14,6 лет) была проведена РИТ активностью ^{131}I из расчета 150 мкКи на 1 г тиреоидной ткани, через 6 месяцев зарегистрирована частота посттерапевтического гипо- и эутиреоза 55,6% [19]. В исследовании сравнивалось влияние возраста, пола, 2-х и 24-часовой захват ^{131}I , объем ЩЖ и суммарная доза облучения ЩЖ, но значимых различий между группами пациентов, достигших и не достигших гипотиреоидного статуса, выявлено не было. Однако необходимо принять во внимание малочисленность клинической выборки в упомянутом исследовании. На наш взгляд, рациональным подходом будет перепроверка прогностической значимости возраста на более многочисленной выборке, так как на сегодняшний день фактор возраста детей и подростков изучен недостаточно, особенно в контексте пубертата.

Также при анализе влияния факторов в прогностической модели в нашей выборке было обнаружено, что важным предиктором эффективности РИТ является уровень свТ4. В исследовании от 2009 г., включавшем

38 пациентов в возрасте от 30 дней до 21 года, отмечалась связь уровня свТ4 с ответом на РИТ [20]. Помимо этого, авторы исследования выделили в качестве предикторов неэффективности РИТ наличие в анамнезе применения тиреостатиков (37% против 0%; $p=0,02$), офтальмопатии (58% против 8%; $p=0,002$) и интервал более 12 месяцев от постановки диагноза до РИТ (50% против 10%; $p=0,003$). В нашем исследовании связи тиреостатической терапии и наличия офтальмопатии с результатом РИТ выявлено не было (см. табл. 1), а интервал между постановкой диагноза БГ и началом РИТ не исследовался. Наши результаты, полученные на большем количестве пациентов, возраст которых, вероятно, несколько отличался от такового в рассматриваемой работе, не дают достаточных оснований считать применение тиреостатиков и наличие офтальмопатии независимыми предикторами эффективности РИТ.

По нашему мнению, учет объема ЩЖ и уровня свТ4 имеет важнейшее практическое значение, поскольку эти показатели влияют на решение о назначении тиреостатиков. На фоне многолетней тиреостатической терапии объем ЩЖ чаще всего увеличивается, тем самым снижая потенциал эффективности РИТ, что свидетельствует в пользу рациональности сокращения длительности терапии тиреостатиками. С этой точки зрения следует рассматривать РИТ как наиболее оптимальный вариант лечения с высокой эффективностью при благоприятном индивидуальном сочетании прогностических факторов.

В целом представленные в нашей работе результаты, а именно параметры регрессионных моделей, могут быть использованы на практике для проспективной оценки вероятности эффективности РИТ у пациентов детско-подросткового возраста, страдающих БГ. В случае получаемой высокой оценки вероятности рекомендация к проведению РИТ получает дополнительные основания, в то время как низкая оценка может служить рекомендацией к изменению тактики (например, повышение дозы ^{131}I) или даже стратегии лечения (например, в пользу хирургического подхода). Знание ключевых характеристик, значимо влияющих на успех РИТ, может также служить отправной точкой для создания более сложных предсказательных алгоритмов, например, с использованием технологий машинного обучения.

Ограничения исследования

Ограничениями нашего исследования являются недостаточно многочисленная выборка и отсутствие оценки комплаентности пациентов в части приема тиреостатической терапии. Период наблюдения в пределах 6 месяцев также являлся ограничением, так как часть эффектов могла реализовываться в более поздние сроки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность РИТ с использованием дозиметрического подхода при ее планировании у детей и подростков с БГ в нашем исследовании составила 81,8% согласно результатам наблюдения пациентов на протяжении 6 месяцев после лечения. Основными прогностическими факторами эффективности лечения являются объем ЩЖ с $OR=0,895$ (95% ДИ 0,832–0,963; $p=0,003$), возраст пациента с $OR=1,305$ (95% ДИ 1,063–1,602; $p=0,011$) и уровень свТ4 с $OR=1,234$ (95% ДИ 1,028–1,481; $p=0,024$). Анализ эффекта РИТ во времени позволил установить меньший объем ЩЖ как фактор более благоприятного исхода лечения $HR=0,976$ (95% ДИ 0,958–0,995, $p=0,011$). Представлены параметры логистической регрессионной модели и модели пропорциональных рисков, на основании которых возможно соответственно оценивать вероятность достижения благоприятного исхода лечения в течение полугода или на 1, 3 и 6 месяцев. Необходимо продолжить совершенствование алгоритмов индивидуального дозиметрического планирования и изучение предикторов эффективности терапии радиоактивным йодом в различных возрастных группах на более многочисленной и длительно прослеженной выборке пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

- Kraiem Z, Newfield RS. Graves' disease in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14(3):229–243. doi: 10.1515/jpem.2001.14.3.229.
- Muratova ST, Ismailov SI. Mental characteristics of teenagers with Graves' disease in Uzbekistan. *European science review (Vienna).* 2015;7-8:77–80.
- Чернышова В.С., Стольникова Т.Г., Евтухова О.В., Кулакова Е.Н. Особенности клинической картины диффузного токсического зоба у детей Воронежской области // Медицина: теория и практика. — 2019. — Т.4. — №5. — С. 601. [Chernyshova VS, Stol'nikova TG, Evtukhova OV, Kulakova EN. Osobennosti klinicheskoy kartiny diffuznogo toksicheskogo zoba u detey Voronezhskoy oblasti. *Meditina: teoriya i praktika.* 2019;4(5):601. (In Russ.)].
- Glaser NS, Styne DM. Organization of Pediatric Endocrinologists of Northern California Collaborative Graves' Disease Study G. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study. *Pediatrics.* 2008;121(3):481–488. doi: 10.1542/peds.2007-1535.
- Takaya K, Kimura N, Hiyoshi T. Antithyroid arthritis syndrome: a case report and review of the literature. *Intern Med.* 2016;55(24):3627–3633. doi: 10.2169/internalmedicine.55.7379.
- Nikitopoulou E, Gazi S. Antithyroid drug induced syndrome that lies in between ANCA vasculitis and lupus-like syndrome in a 40-year-old female with Graves' disease under methimazole therapy: A Case report. *Mediterr J Rheumatol.* 2018;19(29(1)):52–54. doi: 10.31138/mjr.29.1.52.
- Ismailov SI, Khayitboeva KK. Problems of diagnostics and treatment of diffuse – toxic goiter (Graves' disease). *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine.* 2019;14(2):98–104. doi: 10.21638/spbu.11.2019.202.
- Румянцев П.О., Шеремета М.С., Кияев А.В., и др. Эффективность и безопасность радиоiodтерапии диффузного токсического зоба (болезни Грейвса) у детей и подростков // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2017. — Т.13. — №1. — С. 6–11. [Rumiantsev PO, Sheremeta MS, Kiyaev AV, et al. Efficacy and safety of radioiodine treatment of Graves' disease in children and adolescents. *Clinical and experimental thyroidology.* 2017;13(1):6–11. (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket201716–11.

9. Безлепкина О.Б. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Грейвса у детей // Проблемы эндокринологии. — 2014. — Т.60. — №3. — С. 59–68. [Bezlepkinina OB. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Graves' disease in children. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(3):59–68 (In Russ.). doi: 10.14341/probl201460359-68.
10. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al. 2018 European thyroid association guideline for the management of graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(4):167–186. doi: 10.1159/000490384.
11. Румянцев П.О., Коренев С.В. История появления терапии радиоактивным йодом // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2015. — Т.11. — №4. — С. 51–55. [Rumiantsev PO, Korenev SV. The history of radioiodine therapy beginnings. *Clinical and experimental thyroidology*. 2015;11(4):51–55. (In Russ.). doi: 10.14341/ket2015451-55.
12. Румянцев П.О., Кияев А.В., Шеремета М.С., Чикулаева О.А. 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, Chikulaeva OA. 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.
13. Gambhir S, Barai S. Radioiodine for treatment of graves' disease in pediatric population: an ideal treatment. *World J Endocr Surg*. 2010;2(2):77–80. doi: 10.5005/jp-journals-10002-1026.
14. 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.
15. Stokkel MP, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, et al. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(11):2218–2228. doi: 10.1007/s00259-010-1536-8.
16. Pandey M, Jain A. ROC Curve: Making way for correct diagnosis. SP11-PharmaSUG 2016 [Internet]. Available from: <https://www.pharmasug.org/proceedings/2016/SP/PharmaSUG-2016-SP11.pdf>.
17. Rivkees SA, Cornelius EA. Influence of iodine-131 dose on the outcome of hyperthyroidism in children. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):745–749. doi: 10.1542/peds.111.4.745.
18. Kaplowitz PB, Jiang J, Vaidyanathan P. Radioactive iodine therapy for pediatric Graves' disease: a single-center experience over a 10-year period. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;33(3):383–389. doi: 10.1515/jpem-2019-0316.
19. Namwongprom S, Unachak K, Dejkharnon PM, et al. Radioactive iodine for thyrotoxicosis in childhood and adolescence: Treatment and outcomes. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(2):95–97. doi: 10.4274/Jcrpe.951.
20. McCormack S, Mitchell DM, Woo M, et al. Radioactive iodine for hyperthyroidism in children and adolescents: referral rate and response to treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(6):884–891. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03565.x.

Рукопись получена: 12.04.2020. Одобрена к публикации: 11.09.2020. Опубликовано online: 28.09.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Румянцев Павел Олегович**, д.м.н. [Pavel O. Rumyantsev, MD, PhD]; адрес: 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11, к. 2 [address: 11 bld 2, Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; eLibrary SPIN-код: 7085-7976; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>; e-mail: pavelrum@gmail.com

Саенко Владимир Александрович, к.б.н. [Vladimir A.Saenko, PhD]; eLibrary SPIN-код: 3831-0973;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2844-3121>; e-mail: saenko@nagasaki-u.ac.jp

Дзейтова Дали Султановна [Dali S. Dzeytova, MD]; eLibrary SPIN-код: 8761-7619;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3071-4314>; e-mail: dzdali@gmail.com

Трухин Алексей Андреевич [Alexey A. Trukhin]; eLibrary SPIN-код: 4398-9536 ;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-4727>; e-mail: alexey.trukhin12@gmail.com

Шеремета Марина Сергеевна, к.м.н. [Marina S. Sheremeta, MD, PhD]; eLibrary SPIN-код: 7845-2194;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3785-0335>; e-mail: marina888@yandex.ru

Слащук Константин Юрьевич [Konstantin Y. Slashchuk, MD]; eLibrary SPIN-код: 3079-8033;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3220-2438>; e-mail: slashuk911@gmail.com

Дегтярев Михаил Владимирович [Mikhail V. Degtyarev, MD]; eLibrary SPIN-код: 7725-7831;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5652-2607>; e-mail: germed@mail.ru

Серженко Сергей Сергеевич [Sergey S. Serzhenko, MD]; eLibrary SPIN-код: 4713-8986;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2326-1396>; e-mail: vv1ld@yandex.ru

Ясюченя Валентина Сергеевна [Valentina S. Yasuchenia, MD]; eLibrary SPIN-код: 3810-5848;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7624-7953>; e-mail: loveissiberia@gmail.com

Захарова Светлана Михайловна, к.м.н. [Svetlana M.Zakharova, MD, PhD]; eLibrary SPIN-код: 9441-4035;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6059-2827>; e-mail: smzakharova@mail.ru

Сирота Ярослав Игоревич [Yaroslav I. Sirota]; eLibrary SPIN-код: 6691-6741;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0613-9543>; e-mail: yaroslawsirota@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Румянцев П.О., Саенко В.А., Дзейтова Д.С., Трухин А.А., Шеремета М.С., Слащук К.Ю., Дегтярев М.В., Серженко С.С., Ясюченя В.С., Захарова С.М., Сирота Я.И. Предикторы эффективности терапии радиоактивным йодом болезни Грейвса у детей и подростков // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №4. — С. 68–76. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12390>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rumyantsev PO, Saenko VA, Dzeytova DS, Trukhin AA, Sheremeta MS, Degtyarev MV, Slashchuk KY, Serzhenko SS, Yasuchenia VS, Zakharova SM, Sirota YI. Predictors of the efficacy of radioiodine therapy of Graves' disease in children and adolescents. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):68–76. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12390>

ВЛИЯНИЕ АНДРОГЕННОГО СТАТУСА И АНТИАНДРОГЕННОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ COVID-19 У МУЖЧИН

© P.B. Роживанов*, Е.Н. Андреева, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

В мире ВОЗ объявлено о пандемии SARS-CoV-2. В условиях пандемии актуальны исследования, направленные на поиск новых методов лечения SARS-CoV-2. Обзор посвящен исследованиям андрогенов и антиандрогенов при этом заболевании. С самого начала развития эпидемии COVID-19 было отмечено, что у мужчин отмечаются более тяжелые формы проявления инфекции и выше смертность. Основное объяснение — это то, что и тяжесть заболевания, и высокая смертность мужчин от COVID-19 связаны с андрогенами. Установлено, что пациенты, получающие андрогенную депривацию, реже заражаются и легче переносят COVID-19. Эффект терапии исследователи объясняют воздействием на белок TMPRSS2. Установлено, что как экспрессия TMPRSS2, так и более тяжелое течение коронавирусной инфекции отмечаются у мужчин с гиперандрогенией — андрогенной алопецией, акне, выраженным лицевым оволосением и повышенной жирностью кожи. В связи с этим некоторые исследователи предлагают использовать андрогенную депривацию мужчинам с высоким риском развития COVID-19. Для андрогенной депривации используются стероидные и нестероидные антиандрогены. В то же время получены научные данные о связи неблагоприятных исходов COVID-19 с низким уровнем тестостерона. Что приводит к гипотезе о возможности положительного влияния не андроген-депривационной, а андроген-заместительной терапии при выявлении гипогонадизма. В настоящий момент подобные исследования не завершены, данные по эффективности и безопасности антиандрогенов и андрогенов при терапии новой коронавирусной инфекции требуют уточнения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: SARS-CoV-2; COVID-19; мужчины; тестостерон; андрогены; антиандрогены.

ANDROGENS AND ANTIANDROGENS INFLUENCE ON COVID-19 DISEASE IN MEN

© Roman V. Rozhivanov*, Elena N. Andreeva, Galina A. Melnichenko, Natalya G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The WHO has declared a SARS-CoV-2 pandemic. During a pandemic, the researches aimed at finding the new treatments for SARS-CoV-2 become relevant. The review focuses on studies of androgens and antiandrogens in this disease. Since the beginning of the COVID-19 epidemic, it has been noted that men have more severe forms of infection and higher mortality. The main cause of both the severity of the disease and the high mortality of men from COVID-19 are associated with androgens. It was found that patients receiving androgen deprivation are less likely to become infected and easily tolerate COVID-19. The researchers explain the effect of the therapy by the effect on the TMPRSS2 protein. It was found that both TMPRSS2 expression and a more severe course of coronavirus infection are observed in men with hyperandrogenism – androgenic alopecia, acne, excessive facial hair growth and increased skin oiliness. In this regard, some researchers suggest to use androgen deprivation for men at high risk of developing COVID-19. Steroid and non-steroidal antiandrogens are used for androgen deprivation. At the same time, obtained scientific data on the relationship of severe forms and mortality of COVID-19 with low testosterone levels leads to a hypothesis about the possibility of a positive effect not of androgen deprivation therapy but of androgen replacement therapy in case of hypogonadism have diagnosed. These studies have not been completed recently, and data on the effectiveness and safety of antiandrogens and androgens in the treatment of a new coronavirus infection require clarification.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; COVID-19; men; testosterone; androgens; antiandrogens.

ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 г. в мире возникла новая коронавирусная инфекция, которая была впервые выявлена в Китае, а ее возбудителю дано название – SARS-CoV-2 [1]. С декабря 2019 г. по март 2020 г. вирус распространился на территории республики, в которой подтвержденные случаи заболевания были зарегистрированы во всех административных образованиях [2]. С конца января 2020 г. случаи заболевания регистрировались уже по всему миру [3]. В конце февраля 2020 г. резко осложнилась эпидемиологическая обстановка в Южной Корее, Иране и Италии, что в последующем привело к значительному

росту числа случаев заболевания в других странах мира, связанных с поездками в эти страны [1]. 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии [4]. В условиях пандемии становятся актуальными исследования, направленные на поиск новых патогенетических методов лечения SARS-CoV-2. Одним из таких направлений являются исследования андрогенов и антиандрогенов, чему и посвящен этот обзор. В обзоре все использованные источники первичной информации были получены путем анализа базы PubMed, поиск осуществлялся по ключевым словам: SARS-CoV-2; COVID-19; мужчины; тестостерон; андрогены; антиандрогены.

COVID-19, АНДРОГЕНЫ И АНТИАНДРОГЕНЫ

Вирус новой инфекции относится к семейству коронавирусов (*Coronaviridae*) [5]. Это РНК-содержащие вирусы, способные инфицировать человека и некоторых животных. Естественными хозяевами большинства известных в настоящее время коронавирусов являются млекопитающие, но и у людей коронавирусы могут вызвать многие заболевания, включая респираторные. Коронавирусы круглогодично циркулируют в популяции человека и, как правило, вызывают острые респираторные вирусные инфекции с поражением верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести. Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, принадлежащий к линии Beta-CoV B [5]. Вирус отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (вирус SARS-CoV, MERS-CoV). Коронавирус SARS-CoV-2 предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 сходна с последовательностью SARS-CoV по меньшей мере на 79% [1].

Основным источником коронавирусной инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания [6, 7]. Передача вируса осуществляется воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путями [1]. Ведущим путем передачи SARS-CoV-2 является воздушно-капельный, который реализуется при кашле, чихании и разговоре на близком (менее 2 м) расстоянии. Контактный путь передачи осуществляется во время непосредственного контакта с зараженным человеком, а также через вещи, контаминированные вирусом. При комнатной температуре SARS-CoV-2 способен сохранять жизнеспособность на различных предметах в течение 72 ч. Кроме того, по имеющимся научным данным, возможен фекально-оральный механизм передачи вируса. SARS-CoV-2 включен в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих (постановление Правительства Российской Федерации от 31 января 2020 г. № 66) [1].

Входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Инкубационный период заболевания составляет от 2 до 14 суток, в среднем 5–7 суток. Заболевание может проявляться повышением температуры тела, кашлем, одышкой, утомляемостью, ощущением заложенности в грудной клетке, могут отмечаться боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита. Наиболее тяжелая одышка развивается к 6–8-му дню от момента инфицирования [7].

Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2) [8]. Рецепторы ACE2 представлены в различных органах, но основной мишенью являются альвеолярные клетки II типа легких, что определяет развитие пневмонии, которая является наиболее распространенным клиническим проявлением вируса, также у 3–4% пациентов отмечается острый респираторный дистресс-синдром [1, 9].

На сегодняшний день эффективного специфического препарата для лечения коронавирусной инфек-

ции не разработано [10]. По опубликованным данным, разные лекарственные препараты сегодня могут применяться при лечении пациентов с COVID-19. Однако имеющиеся сведения о результатах терапии данными препаратами не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности или неэффективности [1]. Таким образом, появление нового заболевания поставило перед медицинской наукой задачи по разработке эффективных подходов к профилактике и лечению самой инфекции, а также ее осложнений.

С самого начала развития эпидемии COVID-19 было отмечено, что мужчины заболевают чаще женщин, при этом у них отмечаются более тяжелые формы проявления инфекции [11]. Точные причины такой ситуации не установлены, но, возможно, это связано с наличием каких-то заболеваний, делающих мужчин более восприимчивыми к коронавирусу, особенностями гигиенических привычек мужчин или с тем, что они реже обращаются за медицинской помощью [12]. Но основное объяснение — то, что и тяжесть заболевания, и высокая смертность мужчин от COVID-19 каким-то образом связаны с тестостероном [11, 13]. Для объяснения этого предлагается несколько гипотез.

Одна из них заключается в том, что тестостерон оказывает иммуносупрессивное действие. Ряд исследований свидетельствует о том, что тестостерон ослабляет иммунные реакции [14–16]. Но другие исследования говорят, наоборот, о стимулирующей функции тестостерона на иммунную систему [17]. Однако недостатками всех этих исследований является то, что они были направлены на изучение некой конкретной иммунной функции, а не всего иммунного ответа в целом. Кроме того, гипотеза об иммуносупрессивном действии тестостерона у мужчин входит в эпидемиологическое противоречие со следующими факторами. С одной стороны, известно, что вирус поражает в большей степени не только мужчин, но и пожилых пациентов, как правило, с хроническими заболеваниями — часто диабетом и ожирением [1]. Но при этом является доказанным факт того, что уровень тестостерона у мужчин снижается с возрастом, в ряде случаев вплоть до гипогонадных значений [18]. Распространенность манифестного гипогонадизма у лиц с ожирением и сахарным диабетом весьма велика и достигает 50% [19]. Таким образом, можно было бы предположить некоторое протективное действие гипогонадизма на течение коронавирусной инфекции у пациентов из этих клинических групп, чего не наблюдается. Более того, в исследовании Rastrelli и соавт. (2020) было установлено, что, напротив, низкие уровни тестостерона приводят к худшему прогнозу и более высокой смертности мужчин с коронавирусом [20].

Другая гипотеза заключается в том, что восприимчивость к коронавирусу зависит от андрогенизации организма при его развитии. Это косвенно подтверждается результатами исследования Manning и соавт. (2020), которые, изучив данные обследования 200 000 мужчин в 41 стране, установили, что мужчины, у которых безымянный палец длиннее указательного, переносят COVID-19 в более легкой форме [21]. Кроме того, у них меньше риск смертности от этого заболевания. Исследовалось соотношение между длиной указательного (2D) и безымянного (4D) пальцев рук (пальцевой индекс). Чем меньше разница между пальцами (низкий пальцевой индекс, низкое соотношение 2D:4D), тем

длиннее безымянный палец, и наоборот, чем выше значение 2D:4D (высокий пальцевой индекс), тем этот палец короче. По данным исследователей, длина безымянного пальца положительно коррелирует и отражает силу влияния тестостерона на плод во внутриутробном периоде. Сравнив эти данные в различных странах, авторы пришли к выводу, что у мужчин с длинными безымянными пальцами риск развития тяжелой формы болезни и смерти от нее сравнительно низок. В группу с низким пальцевым индексом вошли Малайзия, Мексика, Россия, Сингапур, Бразилия, Австрия, Исландия, Новая Зеландия, Австралия и Бельгия. А мужчины с высоким пальцевым индексом живут в Болгарии, Аргентине, Турции, Испании, Израиле, Румынии, Индии, Венгрии, Греции и Великобритании. Средний показатель смертности у мужчин в группе стран с низким пальцевым индексом оказался примерно вдвое ниже, чем в группе стран с высоким пальцевым индексом. А на индивидуальном уровне высокий пальцевой индекс (слабая андрогенизация во внутриутробном периоде) являлась фактором риска тяжелых осложнений [21].

Однако это вступает в некоторое противоречие с результатами итальянского исследования Montopoli и соавт. (2020) [22]. Исследователи провели анализ базы данных, включившей 4532 мужчин, инфицированных SARS-CoV-2. Было установлено, что пациенты, имевшие в анамнезе злокачественные заболевания, подвержены риску развития коронавирусной инфекции в 1,8 раза больше, нежели мужчины, не имеющие таких болезней. Кроме того, для онкологических больных было характерно развитие именно тяжелых форм пневмонии. При этом если рассматривать когорту мужчин, у которых онкологическим заболеванием являлся рак простаты, было отмечено, что те пациенты, которые получают андрогендепривационную терапию, реже заболевают и легче переносят SARS-CoV-2. Так, в итальянском исследовании только у 4 из 5273 мужчин, принимающих андрогендепривационную терапию, развилась коронавирусная инфекция. При этом из 37 161 больного раком простаты, которые не получали депривации, заболели SARS-CoV-2 114 человек, 18 умерли. Таким образом, риск развития коронавирусной инфекции в условиях андрогенной депривации снижался в 4 раза. Эффект терапии исследователи объясняют воздействием на белок TMPRSS2, синтез которого является андрогензависимым [22]. Этот белок участвует в ряде процессов в организме, включая развитие рака и вирусных инфекций [23, 24]. При этом данный белок помогает SARS-CoV-2 инфицировать здоровые клетки человека [25]. Установлено, что как TMPRSS2, так и рецепторы к андрогенам содержатся в легких [26, 27]. У пациентов с раком предстательной железы, как правило, повышен уровень этого белка. Учитывая, что низкий пальцевой индекс свидетельствует о повышенном риске рака простаты у мужчин [28], логично было бы предположить, что низкий индекс будет и фактором риска тяжелого течения коронавирусной инфекции, чего не происходит.

Авторы исследования пальцевого индекса предполагают, что воздействие тестостерона во внутриутробном периоде может повышать число рецепторов белка ACE2 в организме плода [21]. Хотя коронавирус использует ACE2 для проникновения в клетки легких, что теоретически должно облегчать заражение, этот же белок мо-

жет ограничивать распространение вируса в организме и степень поражения легких из-за того, что ACE2 широко представлен в других различных органах и тканях мужского организма [29, 30]. Так, установлено наличие ACE2 в яичках, включая клетки сперматогенного эпителия, Лейдига и Сертоли. Тем не менее нет клинических данных о том, может ли инфекция SARS-CoV-2 повлиять на функцию гонад у мужчин. В исследовании Ma L. и соавт. (2020) сравнили уровни половых гормонов у 81 мужчины репродуктивного возраста с SARS-CoV-2-инфекцией и 100 здоровых пациентов. Отмечено, что уровни лютеинизирующего гормона при коронавирусной инфекции были выше, нежели чем при отсутствии таковой, при этом отношение уровней тестостерона и фолликулостимулирующего гормона к уровням лютеинизирующего гормона являлись сниженными у мужчин с COVID-19. Кроме того, регрессионный анализ показал, что уровень С-реактивного белка связан с этим отношением у больных COVID-19. Таким образом, это исследование свидетельствует о возможности непосредственного влияния COVID-19 на функцию яичек [31]. В другом исследовании продемонстрировано высокое содержание не связанного с альвеоцитами растворимого ACE2 в плазме крови у мужчин [32]. Возможно, именно не связанный с легочной тканью ACE2 играет протективную роль. Кроме того, для проникновения вируса в альвеоцит только ACE2 недостаточно, необходим еще TMPRSS2 [25].

В исследованиях Wambier и соавт. (2020) установлено, что как экспрессия TMPRSS2, так и более тяжелое течение коронавирусной инфекции отмечаются у мужчин с гиперандрогенией – андрогенной алопецией, акне, выраженным лицевым оволосением и повышенной жирностью кожи [11, 33, 34]. В связи с этим некоторые исследователи предлагают использовать андрогенную депривацию мужчинам с высоким риском развития COVID-19 даже при отсутствии рака простаты [22, 35]. Для андрогенной депривации используются стероидные (ципротерон ацетат) и нестероидные (флутамид, нилутамид) антиандрогены [36]. Другая группа препаратов для гормональной терапии представлена аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (госерелин, лейпрорелин, бусерелин), под влиянием которых блокируется выработка гонадотропных гормонов гипофизом, и со временем концентрация тестостерона в сыворотке крови достигает посткастрационных значений, то есть происходит медикаментозная кастрация [36]. Данные препараты вводят подкожно в виде депо-формы раз в месяц. Именно такой вариант терапии предлагают использовать на протяжении месяца итальянские исследователи [22].

В настоящий момент одним из исследуемых препаратов с антиандрогенной активностью, который теоретически возможно применять при COVID-19, является спиронолактон. Это антиандроген с диуретическим эффектом, который не применяется для андрогенной депривации при раке простаты, но с успехом применяется в лечении сердечно-легочных заболеваний [37]. Продemonстрировано протективное действие спиронолактона на альвеолы при радиотерапии [38]. Установлено, что применение спиронолактона уменьшает выраженность фиброза легких и восстанавливает их альвеолярную структуру [39]. При этом антиандрогенный эффект препарата может являться дополнительным положительным аспектом терапии [40]. В России проводится исследование, в котором наблюдаются

2 группы пациентов с COVID-19: одна из них получает обычное лечение, другая — комбинацию бромгексина и спиронолактона. В настоящий момент исследование не завершено, результаты не опубликованы. Кроме того, в США проводятся три исследования: одно из них — исследование антиандрогенного препарата аналога гонадотропин-рилизинг-гормона у мужчин, второе — блокатора андрогенных рецепторов у мужчин и третье — блокатора андрогенных рецепторов у мужчин и женщин с COVID-19. Авторы планируют получить результаты в течение нескольких месяцев.

Однако существует один проблемный аспект. Дело в том, что мужчины в итальянском исследовании уже получили антиандрогенную терапию и, вероятно, задолго до заражения коронавирусом имели снижение андрогенной активности, а следовательно, вероятно, низкую экспрессию TMPRSS2. Таким образом, далеко не факт, что если применить данную терапию у пациента с выявленной инфекцией, то даже при наличии реального эффекта от терапии он успеет проявиться по времени. А вот побочные эффекты антиандрогенной терапии (включая катаболический) могут проявиться сразу [18]. Более того, Schroeder M. и соавт. (2020) обнаружили, что при осложненных формах COVID-19 у большинства мужчин отмечаются низкие уровни общего тестостерона – 68,6% и дигидротестостерона – 48,6%. При этом уровни тестостерона отрицательно коррелировали с уровнями интерлейкина-2 и фактора некроза опухолей- γ [41]. Результаты исследования Rastrelli G. и соавт. (2020) также подтверждают полученные данные: у мужчин с COVID-19 получающих респираторную поддержку уровни как общего, так и свободного тестостерона являлись более низкими, нежели чем у пациентов проходящих лечение в общетерапевтических отделениях. При этом показатели этих гормонов отрицательно коррелировали с биохимическими факторами риска (С-реактивным белком и ферритином). Резкое повышение смертности и показаний к респираторной поддержке наблюдалось у мужчин с уровнями общего тестостерона <5 нмоль/л или свободного тестостерона <100 нмоль/л [20]. Появление

этих данных привело к гипотезе о том, что при тяжелой форме COVID-19 и выявлении гипогонадизма может быть целесообразно использование не андрогенной депривации, а наоборот – андрогенной заместительной терапии препаратами тестостерона. В работе Pozzilli P. и Lenzi A. (2020) указывается, что у мужчин на фоне тестостерон-заместительной терапии отмечено увеличение пикового потребления кислорода. В этой работе так же указывается что тестостерон может снижать воспаление [42]. Использование тестостерона может уменьшить проявление респираторного дистресс синдрома и предотвратить прогрессию тяжелой формы COVID-19, где провоспалительные цитокины играют главную роль.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведенные литературные сведения отечественных и зарубежных исследователей об андрогенном статусе мужчины и возможностях антиандрогенной терапии в лечении COVID-19 свидетельствуют о значительном прогрессе в изучении данной проблемы. Вместе с тем данные по эффективности и безопасности антиандрогенов при терапии новой коронавирусной инфекции а также взаимосвязь неблагоприятных исходов COVID-19 и низкого уровня тестостерона требуют уточнения, что открывает для специалистов в изучении этой проблемы новые рубежи для научной деятельности.

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 подготовку и написание статьи, прочли и одобрили финальную версию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 6.0 (28.04.2020). — М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. — 165 с. [Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)». Versiya 6.0 (28.04.2020). Moscow: Ministry of health of the Russian Federation. 165 p. (In Russ.)].
2. Wu P, Hao X, Lau EH, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(3):2000044. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044.
3. Li X, Zai J, Wang X, Li Y. Potential of large 'first generation' human-to-human transmission of 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020;92(4):448–454 doi: 10.1002/jmv.25693.
4. World Health Organization. Infection prevention and control guidance for long-term care facilities in the context of COVID-19: interim guidance, 21 March 2020. World Health Organization; 2020.
5. Phylogeny of SARS-like betacoronaviruses including novel coronavirus SARS-CoV-2. Available from: <https://nextstrain.org/groups/blab/sars-like-cov>.
6. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med.* 2020;382(9):872–874. doi: 10.1056/nejmc2001272.
7. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
8. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol.* 2020;92(5):479–490. doi: 10.1002/jmv.25707.
9. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
10. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends.* 2020;14(1):69–71. doi: 10.5582/bst.2020.01020.
11. Wambier CG, Goren A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):308–309. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.032.
12. Manning JT, Fink B. Digit ratio, nicotine and alcohol intake and national rates of smoking and alcohol consumption. *Pers Individ Differ.* 2011;50(3):344–348. doi: 10.1016/j.paid.2010.10.016.
13. Wambier CG, Goren A, Vaco-Galvan S, et al. Androgen sensitivity gateway to COVID-19 disease severity. *Drug Dev Res.* 2020;10.1002/ddr.21688. doi: 10.1002/ddr.21688.
14. Bupp MR, Jorgensen TN. Androgen-Induced Immunosuppression. *Front Immunol.* 2018;9:794. doi: 10.3389/fimmu.2018.00794.
15. Trigunaite A, Dimo J, Jorgensen TN, et al. Suppressive effects of androgens on the immune system. *Cell Immunol.* 2015;294(2):87–94. doi: 10.1016/j.cellimm.2015.02.004.

16. Trumble BC, Blackwell AD, Stieglitz J, et al. Associations between male testosterone and immune function in a pathogenically stressed forager-horticultural population. *Am J Phys Anthropol.* 2016;161(3):494–505. doi: 10.1002/ajpa.23054.
17. Posma E, Moes H, Heineman MJ, Faas MM. The effect of testosterone on cytokine production in the specific and non-specific immune response. *Am J Reprod Immunol.* 2004;52(4):237–243. doi: 10.1111/j.1600-0897.2004.00216.x.
18. Роживанов РВ. Синдром гипогонадизма у мужчин // *Ожирение и метаболизм.* — 2014. — Т.11. — №2. — С. 24–31. [Rozhivanov RV. Syndrome of hypogonadism in males. *Obesity and metabolism.* 2014;11(2):24–31. (In Russ.).] doi: 10.14341/OMET2014230-34.
19. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом // *Ожирение и метаболизм.* — 2017. — Т.14. — №4. — С. 83–92. [Dedov I, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients with diabetes mellitus. *Obesity and metabolism.* 2017;14(4):83–92. (In Russ.).] doi: 10.14341/OMET2017483-92.
20. Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology.* 2020;10.1111/andr.12821. doi: 10.1111/andr.12821.
21. Manning JT, Fink B. Understanding COVID-19: Digit ratio (2D:4D) and sex differences in national case fatality rates. *Early Hum Dev.* 2020;146:105074. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2020.105074.
22. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (n=4532). *Ann Oncol.* 2020;31(8):1040–1045. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.479.
23. Lucas JM, Heinlein C, Kim T, et al. The androgen-regulated protease TMPRSS2 activates a proteolytic cascade involving components of the tumor microenvironment and promotes prostate cancer metastasis. *Cancer Discov.* 2014;4(11):1310–1325. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-1010.
24. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, et al. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol.* 2014;88(2):1293–1307. doi: 10.1128/JVI.02202-13.
25. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
26. Choi SY, Bertram S, Glowacka I, et al. Type II transmembrane serine proteases in cancer and viral infections. *Trends Mol Med.* 2009;15(7):303–312. doi: 10.1016/j.molmed.2009.05.003.
27. Mikkonen L, Pihlajamaa P, Sahu B, et al. Androgen receptor and androgen-dependent gene expression in lung. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;317(1–2):14–24. doi: 10.1016/j.mce.2009.12.022.
28. Sudhakar HH, Manjunatha R, Madhusudhana HR. Relationship between second to fourth digit ratios and benign prostatic hyperplasia in aging men. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(5):PC1-3. doi: 10.7860/JCDR/2015/11992.5937.
29. Chen J, Jiang Q, Xia X, et al. Individual variation of the SARS-CoV2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging Cell.* 2020;19(7):e13168. doi: 10.1111/acel.13168.
30. Douglas GC, O'Bryan MK, Hedger MP, et al. The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis. *Endocrinology.* 2004;145(10):4703–4711. doi: 10.1210/en.2004-0443.
31. Ma L, Xie W, Li D, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.03.21.20037267.
32. Sama IE, Ravera A, Santema BT, et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1810–1817. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa373.
33. Wambier CG, Goren A, Nau G, Ossimetha A. Androgen-driven COVID-19 pandemic theory. Preprint. 2020. doi: 10.13140/RG.2.2.21254.1848.
34. Wambier CG, Vaco-Galvan S, McCoy J, et al. Androgenetic alopecia present in the majority of hospitalized COVID-19 Patients – the «Gabrin sign». *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):680–682. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.079.
35. McCoy J, Wambier CG, Vano-Galvan S, et al. Racial variations in COVID-19 deaths may be due to androgen receptor genetic variants associated with prostate cancer and androgenetic alopecia. Are anti-androgens a potential treatment for COVID-19? *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(7):1542–1543. doi: 10.1111/jocd.13455.
36. Перверзев О.С., Коган М.И. Рак простаты. Монография. — Харьков: Факт, 2004. — 231 с. [Perversev OS, Kogan MI. Rak prostaty. Monografiya. Harkov: Fakt; 2004. 231 p. (In Russ.).]
37. Cadegiani FA. Can spironolactone be used to prevent COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome in patients with hypertension? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318(5):E587–E588. doi: 10.1152/ajpendo.00136.2020.
38. Yavas G, Yavas C, Celik E, et al. The impact of spironolactone on the lung injury induced by concomitant trastuzumab and thoracic radiotherapy. *Int J Radiat Res.* 2019;17(1):87–95. doi: 10.18869/acadpub.ijrr.17.1.87.
39. Ji WJ, Ma YQ, Zhou X, et al. Spironolactone attenuates bleomycin-induced pulmonary injury partially via modulating mononuclear phagocyte phenotype switching in circulating and alveolar compartments. *PLoS ONE.* 2013;8(11):e81090. doi: 10.1371/journal.pone.0081090.
40. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination and Board Review. 12th ed. McGraw-Hill Education; 2018. 592 p.
41. Schroeder M, Tuku B, Jarczszak D, et al. The majority of male patients with COVID-19 present low testosterone levels on admission to Intensive Care in Hamburg, Germany: a retrospective cohort study. 2020. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20073817>
42. Pozzilli P and Lenzi A Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic, *Metabolism* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154252>

Рукопись получена: 19.06.2020. Одобрена к публикации: 15.07.2020. Опубликовано online: 24.10.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Роживанов Роман Викторович**, д.м.н. [Roman V. Rozhivanov, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; eLibrary SPIN: 8052-3310; e-mail: rrozhivanov@mail.ru.

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; eLibrary SPIN: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

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

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Роживанов Р.В., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Влияние андрогенного статуса и антиандрогенной терапии на течение COVID-19 у мужчин // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №4. — С. 77–81. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12500>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rozhivanov RV, Andreeva EN, Melnichenko GA, Mokrysheva NG. Androgens and Antiandrogens influence on COVID-19 disease in men. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(4):77–81. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12500>

**ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ ЖУРНАЛА «ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»
В СВЯЗИ С ВЫХОДОМ РЕДАКЦИОННОЙ СТАТЬИ ПРОФ. П.О. РУМЯНЦЕВА
«ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИЯ – ИННОВАЦИОННАЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ
ПЛАТФОРМА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ»**

© Берштейн Л.М.

Национальный медицинский центр онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург

Публикация этой редакционной статьи представляет собой важное и положительное событие, а инициатива журнала «Проблемы эндокринологии» с введением нового раздела «Онкоэндокринология», несомненно, должна приветствоваться и послужит делу объединения в соответствующем направлении усилий специалистов различного профиля в целях дальнейшего развития современной персонализированной медицины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндокринология; онкология; взаимодействие/взаимосвязи; персонализированная медицина.

**LETTER TO THE EDITORIAL OFFICE OF THE JOURNAL «PROBLEMS OF ENDOCRINOLOGY»
IN CONNECTION WITH THE PUBLICATION OF AN EDITORIAL BY PROF. P.O. RUMYANTSEV
«ONCOENDOCRINOLOGY – AN INNOVATIVE INTERDISCIPLINARY PLATFORM FOR
PERSONALIZED MEDICINE»**

© Lev Berstein

N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St.Petersburg 197758, Russia

The publication of this article is undoubtedly a significant and positive phenomenon, while the initiative of the journal «Problems of Endocrinology» with the introduction of a new section «Oncoendocrinology» should be welcomed and will serve to unite the efforts of specialists of various profiles in the appropriate direction.

KEYWORDS: endocrinology; oncology; interaction/relationship; personalized medicine.

Публикация журналом этой статьи — несомненно, знаковое и положительное явление, а ее автор уже достаточно давно известен как профессионал высокого класса на стыке эндокринологии, радионуклидной диагностики и терапии и ряда разделов онкологии, в частности, нейроэндокринных опухолей, включая синдромы множественных эндокринных неоплазий (MEN), где могут пересекаться такие понятия, как медуллярная карцинома щитовидной железы, феохромоцитомы, образования паращитовидных желез, опухоли передней доли гипофиза и островковых клеток поджелудочной железы, что, как можно предположить, способствовало избранию проф. П.О. Румянцова в качестве одного из инициаторов/организаторов открытия в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России новой структуры — Института онкоэндокринологии.

Понятно, что автор редакционной статьи в ее пределах оправданно концентрируется главным образом на тех подходах к теме, которые ему ближе, демонстрируя в то же время определенное желание не оставаться только в очерченных в статье рамках. Это, несомненно, справедливо, поскольку сама онкоэндокринология и охватываемые ею тематика и направления весьма широки.

Так, не стоит упускать из виду вопросы о стероидных (в частности, эстрогенах) и нестероидных (ожирение,

сахарный диабет, преимущественно 2 типа, и др.) факторах риска опухолевого роста в гормонозависимых тканях [1–6], экзогенных агентах/воздействиях, включая алкоголь [7] и курение [8, 9], механизмах гормонального канцерогенеза [10, 11, 12], проблемах резистентности к гормонотерапии [13, 14], различиях между рецептор-позитивными и рецепторнегативными новообразованиями, взаимоотношениях заболеваемости опухолями гормонозависимых тканей с некоторыми другими основными неинфекционными заболеваниями и т.д.

Несомненно, инициатива журнала «Проблемы эндокринологии» по введению в него нового раздела «Онкоэндокринология» должна приветствоваться и послужит делу объединения в соответствующем направлении усилий специалистов различного профиля в целях дальнейшего развития современной персонализированной медицины на базе прорывных (breakthrough) медицинских технологий, основанных на учете индивидуальных особенностей пациентов и, прежде всего, их молекулярно-генетических характеристик на уровне организма и конкретных тканей-мишеней.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликта интересов не имеется. Финансовая поддержка не привлекалась.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Brinton LA, Key TJ, Kolonel LN, et al. Prediagnostic Sex Steroid Hormones in Relation to Male Breast Cancer Risk. *J. Clin. Oncol.* 2015;33(18):2041-2050. doi: 10.1200/JCO.2014.59.1602.
2. Joung KH, Jeong JW, Ku BJ. The association between type 2 diabetes mellitus and women cancer: the epidemiological evidences and putative mechanisms. *Biomed Res Int.* 2015;2015:920618. doi: 10.1155/2015/920618.
3. Berstein LM, Poroshina TE, Turkevich EA, et al. Features of endometrial cancer in patients with 'metabolically healthy' versus 'standard' obesity: the decreasing frequency of metabolically healthy obesity. *Future Sci OA.* 2015;1(4):FSO68. doi: 10.4155/fso.15.68.
4. Krashin E, Piekietko-Witkowska A, Ellis M, Ashur-Fabian O. Thyroid Hormones and Cancer: A Comprehensive Review of Preclinical and Clinical Studies. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019;10:59. doi: 10.3389/fendo.2019.00059.
5. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л.: Медицина, 1987, 288 с. [Dilman VM. Four models of medicine. Leningrad: Medicine Publishing, 1987, 288 p.]
6. Dilman VM. Aging, rate of aging and cancer. A search for preventive treatment. *Ann NY Acad Sci.* 1994;719:454-455. doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb56849.x.
7. Wang Y, Xu M, Ke ZJ, Luo J. Cellular and molecular mechanisms underlying alcohol-induced aggressiveness of breast cancer. *Pharmacol. Res.* 2017;115:299-308. doi: 10.1016/j.phrs.2016.12.005.
8. Nyante SJ, Gierach GL, Dallal CM, et al. Cigarette smoking and postmenopausal breast cancer risk in a prospective cohort. *Br. J. Cancer.* 2014;110(9):2339-2347. doi: 10.1038/bjc.2014.132.
9. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология курения. СПб: Наука. 1995, 127 с. [Berstein LM. Oncoendocrinology of smoking. SPb: Nauka Publishing, 127 p.]
10. Li Y, Wang JP, Santen RJ, et al. Estrogen stimulation of cell migration involves multiple signaling pathway interactions. *Endocrinology.* 2010;151(11):5146-5156. doi: 10.1210/en.2009-1506.
11. Fuhrman BJ, Schairer C, Gail MH, et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(4):326-339. doi: 10.1093/jnci/djr531.
12. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб: Наука, 2000, 199 с. [Berstein LM. Hormonal carcinogenesis. SPb: Nauka Publishing, 199 p.]
13. Clarke R, Tyson JJ, Dixon JM. Endocrine resistance in breast cancer--An overview and update. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;418 Pt 3:220-234. doi: 10.1016/j.mce.2015.09.035.
14. Sorokin D, Shchegolev Y, Scherbakov A, et al. Metformin Restores the Drug Sensitivity of MCF-7 Cells Resistant Derivates via the Cooperative Modulation of Growth and Apoptotic-Related Pathways. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;13(9). doi: 10.3390/ph13090206.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Берштейн Лев Михайлович, заслуж. деятель науки РФ, проф., д.м.н. (концепция письма, написание текста), e-mail: levmb@endocrin.spb.ru, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5112-3372>; SPIN-код: 2265-6757

