

TOM 66 N°6 2020
2020 VOL. 66 ISS. 6

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

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
probl@endojournals.ru
E-mail:
WEB: <https://probl-endojournals.ru/>
Телефон: 8 (495) 668-2079, доб. 5308

Отпечатано в типографии:

ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Гривороновский 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 08.12.2020 г.
Подписано в печать 30.12.2020 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

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

Проблемы Эндокринологии

Том 66, №6

Ноябрь-Декабрь

2020

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ДЕДОВ И.И., акад. РАН (Москва, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., акад. 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., акад. 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)
ШЕСТАКОВА М.В., акад. РАН (Москва, РФ)
УГРЮМОВ М.В., акад. 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 H.P.H., 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.

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 – Councill of science editors

EASE – European Association of Science Editors

See journal's code of conduct:

<https://probl-endojournals.ru/dia/about/editorialPolicies#custom-1>

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

Problems of Endocrinology

Vol. 66 Issue 6 November-December 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. Bezlepina, 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/>

С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		CLINICAL ENDOCRINOLOGY	
А. Шевэ, Л.С. Селиванова, Н.С. Кузнецов, Д.А. Деркач, М.Ю. Юкина, Д.Г. Бельцевич		Chevais A., Selivanova L.S., Kuznetsov N.S., Derkatch D.A., Yukina M.Y., Beltsevich D.G.	
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ АБЕРРАНТНЫХ/ЭУТОПИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С МАКРОНОДУЛЯРНОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ	4	IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY ON THE EXPRESSION/ HYPEREXPRESSION OF ABERRANT/EUTOPIC RECEPTORS IN PATIENTS WITH BILATERAL MACRONODULAR ADRENAL HYPERPLASIA	
Г.Е. Рунова, О.О. Голоунина, И.В. Глинкина, Ю.П. Сыч, В.В. Фадеев		Runova G.E., Golounina O.O., Glinkina I.V., Sych Y.P., Fadeev V.V.	
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НОРМОКАЛЬЦИЕМИЧЕСКОГО ВАРИАНТА ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА И ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ГИПЕРКАЛЬЦИУРИИ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ	13	DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF NORMOCALCEMIC HYPERPARATHYROIDISM AND IDIOPATHIC HYPERCALCIURIA ON THE EXAMPLE OF CLINICAL CASE	
НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА		CARBOHIDRATES METABOLISM DISTURBANCIES	
С.А. Мартынов, А.С. Северина, И.И. Ларина, М.Ш. Шамхалова, С.В. Арзуманов, А.В. Пинчук, М.В. Шестакова		Martynov S.A., Severina A.S., Larina I.I., Shamkhalova M.S., Arzumanov S.V., Pinchuk A.V., Shestakova M.V.	
ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ ДИАЛИЗОМ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ	18	PREPARATION OF THE DIALYSIS PATIENT WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS FOR KIDNEY TRANSPLANTATION	
ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY	
М.В. Воронцова, Н.Ю. Калинин		Vorontsova M.V., Kalinchenko N.Y.	
СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ	31	KLINEFELTER SYNDROME: LITERATURE REVIEW ON USING MODERN METHODS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES	
Э.А. Янар, Н.В. Маказан, Е.М. Орлова, М.А. Карева		Yanar E.A., Makazan N.V., Orlova E.M., Kareva M.A.	
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО–КУШИНГА У ДЕТЕЙ И ПЕРСПЕКТИВЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ	39	GENETIC BASIS OF CUSHING'S DISEASE IN CHILDREN AND TARGETED THERAPEUTIC FUTURE PERSPECTIVES	
А.В. Витебская, Е.А. Писарева, А.В. Попович		Vitebskaya A.V., Pisareva E.A., Popovich A.V.	
СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕСТОВ С ГЛЮКАГОНОМ И ИНСУЛИНОМ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ВТОРИЧНОГО ГИПОКОРТИЦИЗМА И ДЕФИЦИТА ГОРМОНА РОСТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ	50	COMPARATIVE STUDY OF GLUCAGON AND INSULIN TESTS FOR DIAGNOSTICS OF SECONDARY ADRENAL INSUFFICIENCY AND GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS	
Н.Ю. Калинин, А.Н. Тюльпаков		Kalinchenko N.Y., Tiulpakov A.N.	
ДИСГЕНЕЗИЯ ГОНАД 46,XY, АССОЦИИРОВАННАЯ С ВАРИАНТАМИ В ГЕНЕ MAP3K1	59	GONADAL DYSGENESIS 46,XY DSD ASSOCIATED WITH VARIANTS IN THE MAP3K1 GENE	
РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY	
Е.С. Шилова, Н.В. Боровик, П.В. Попова, М.И. Ярмолинская		Shilova E.S., Borovik N.V., Popova P.V., Yarmolinskaya M.I.	
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПРОБЛЕМЕ	65	DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM IN PREGNANT AND PLANNING PREGNANCY PATIENTS: MODERN VIEW OF THE PROBLEM	
К.Д. Иевлева, И.Н. Данусевич, Л.В. Сутурина		Ievleva K.D., Danusivich I.N., Sutura L.V.	
РОЛЬ ЛЕПТИНА И ЯДЕРНОГО РЕЦЕПТОРА PPARγ В ПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ	74	ROLE OF LEPTIN AND NUCLEAR RECEPTOR PPARγ IN PCOS PATHOGENESIS	
Н.М. Платонова, А.А. Рыбакова, Л.В. Никанкина, Н.М. Малышева, Е.Н. Андреева, В.Н. Покусаева, Е.Л. Бойко, Е.А. Трошина		Platonova N.M., Rybakova A.A., Nikankina L.V., Malysheva N.M., Andreeva E.N., Pokusaeva V.N., Boyko E.L., Troshina E.A.	
ВИТАМИН D И БЕРЕМЕННОСТЬ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ В ЦЕНТРАЛЬНЫХ РЕГИОНАХ РФ	81	VITAMIN D AND PREGNANCY: CURRENT STATE OF THE PROBLEM IN THE CENTRAL REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION	

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ АБЕРРАНТНЫХ/ЭУТОПИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С МАКРОНОДУЛЯРНОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ



© А. Шевз*, Л.С. Селиванова, Л.С. Кузнецов, Д.А. Деркач, М.Ю. Юкина, Д.Г. Бельцевич

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников (МДГН) является редкой причиной развития синдрома Иценко–Кушинга. Продукция кортизола при данной патологии может регулироваться как генетическими факторами, так и различными молекулярными механизмами. Наличие aberrantных или гиперэкспрессия эутопических рецепторов на мембране клеток кортикального слоя надпочечников может приводить к активации цАМФ/протеинкиназы А сигнального пути, что ведет к патологическому синтезу стероидных гормонов. Диагностика этого феномена с помощью предоперационных клинико-лабораторных тестов была признана нецелесообразной после доказательства эффективности односторонней адреналэктомии при МДГН, приводящей в большинстве случаев к длительной ремиссии гиперкортицизма. Тем не менее при отсутствии нормализации уровня кортизола в крови в послеоперационном периоде или при его рецидиве последующее консервативное лечение может быть предложено только в случае преобладания экспрессии/гиперэкспрессии тех или иных рецепторов. Их обнаружение становится возможным с помощью более надежных, чем клинико-лабораторные тесты, методов диагностики, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР) и иммуногистохимическое исследование (ИГХ), на данный момент широкое применение получил метод ПЦР-диагностики. В данной обзорной статье представлены накопленные данные о применении ИГХ при МДГН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников; синдром Иценко–Кушинга; иммуногистохимическое исследование; диагностика мембранных рецепторов; aberrantные рецепторы.

IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY ON THE EXPRESSION/HYPEREXPRESSION OF ABERRANT/EUTOPIC RECEPTORS IN PATIENTS WITH BILATERAL MACRONODULAR ADRENAL HYPERPLASIA

© Anastassia Chevais*, Liliya S. Selivanova, Nikolay S. Kuznetsov, Dmitriy A. Derkach, Marina Y. Yukina, Dmitriy G. Beltsevich

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Bilateral macronodular adrenal hyperplasia (BMAH) is a rare cause of Cushing's syndrome. In this case cortisol production can be regulated by both genetic factors and various molecular mechanisms. The presence of aberrant or overexpression of eutopic receptors on the membrane of adrenal cortex may lead to activation of cAMP/PKA signaling pathways and consequently, pathological stimulation of steroidogenesis. Since proving the effectiveness of unilateral adrenalectomy in BMAH by achievement of stable remission, preoperative clinical and laboratory tests (ligand-induced tests) are no longer of relevant. Nevertheless, in the absence of normalization of the level of cortisol in the postoperative period or its recurrence, subsequent specific targeted medical options can be offered only if expression/hyperexpression predominance of one or another receptor. Their detection becomes possible using more reliable diagnostic methods such as polymerase chain reaction (PCR) and immunohistochemical studies (IHC) than clinical laboratory tests. At the moment, PCR has gained a wider application. This article summarizes data on the use of immunohistochemical study in BMAH.

KEYWORDS: Bilateral macronodular adrenal hyperplasia; Cushing's Syndrome; immunohistochemical study; diagnostics of membrane's receptors; aberrant receptors.

ВВЕДЕНИЕ

Макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников (МДГН) является редкой причиной АКГГ-независимого гиперкортицизма. Считается, что МДГН составляет менее 2% всех эндогенных причин синдрома Кушинга (СК) и в большинстве случаев является случайной находкой при проведении ультразвукового исследования (УЗИ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости или забрюшинного пространства по причинам, не связанным с проблемами гиперкортицизма/автономной продукции кортизола [1]. МДГН характеризуется двусторонними, заметно увеличенными надпочечниками в результате наличия множественных узлов, размер кото-

рых превышает 1 см. Данная патология не всегда сопровождается развитием манифестных форм СК, около половины пациентов имеют субклиническую форму [2].

МДГН наиболее часто встречается у людей среднего или пожилого возраста (40–70 лет) [3], однако были описаны случаи ее обнаружения и у детей, в частности у пациентов в составе синдрома Мак-Кьюна–Олбрайта [4–6]. В составе других синдромов ее можно встретить в качестве одного из компонентов синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа и у пациентов с семейным аденоматозным полипозом [7, 8].

Как у взрослых, так и у детей с СК наблюдается количественное преобладание женщин над мужчинами, соотношение составляет приблизительно 60:40% [2, 9].

МДГН имеет многофакторную природу. В структуре заболеваемости преобладают спорадические случаи, однако часть пациентов имели отягощенный семейный анамнез, что, соответственно, предполагало наличие мутации в зародышевой линии [6]. В 2013 г. впервые при полногеномном секвенировании у 33 пациентов с МДГН Assie и соавт. выявили мутацию в гене-супрессоре опухолевого роста *ARMC5*, расположенном на длинном плече 16 хромосомы (16p11.2) [3]. Впоследствии, при проведении генетического скрининга при МДГН, данная мутация встречалась, по различным данным литературы, в 10–55% случаев [2, 3, 9, 10].

Изменение синтеза кортизола при МДГН, по всей видимости, может быть следствием как молекулярных изменений, так и генетических мутаций. Молекулярные механизмы секреции кортизола при АКГГ-независимой МДГН были в достаточной мере изучены за последние два десятилетия. Активация сигнального пути циклического аденозинмонофосфата (цАМФ)/протеинкиназы А (ПКА), вызванная активацией aberrantных рецепторов, связанных с G-белком (GPCR) в надпочечниках, в значительной степени способствует производству стероидных гормонов (рис. 1). Пrolиферация и функциональная диффе-

ренцировка глюкокортикоидпродуцирующих клеток также происходит через изменение G-белка в результате связывания аденокортикотропного гормона (АКГГ) с рецепторами к меланокортикотропину (MC2R) [12]. Связывание агониста с рецептором приводит к белок-белковому взаимодействию между рецептором и G-белком и катализирует превращение гуанозиндифосфата (GDP) в гуанозинтрифосфат (GTP), переводя Gs в активную форму. Затем происходит связывание активной Gsa с аденилатциклазой (AC), что катализирует синтез цАМФ. В свою очередь, в результате аллостерической регуляции происходит активация ПКА, которая содержит в себе четыре субъединицы: две каталитические субъединицы (C) и две регуляторные (R). Связывание цАМФ с R-субъединицами высвобождает каталитические C-субъединицы ПКА, которые проникают в ядро клетки, где фосфорилируется транскрипционный фактор (TF) CREB (cAMP response element binding protein). CREB связывается с CRE (элемент ответа цАМФ) и стимулирует транскрипцию генов-мишеней, вовлеченных в биосинтез кортизола и роста клетки. цАМФ гидролизуется фосфодиэстеразой, при этом происходит воссоединение 2 каталитических

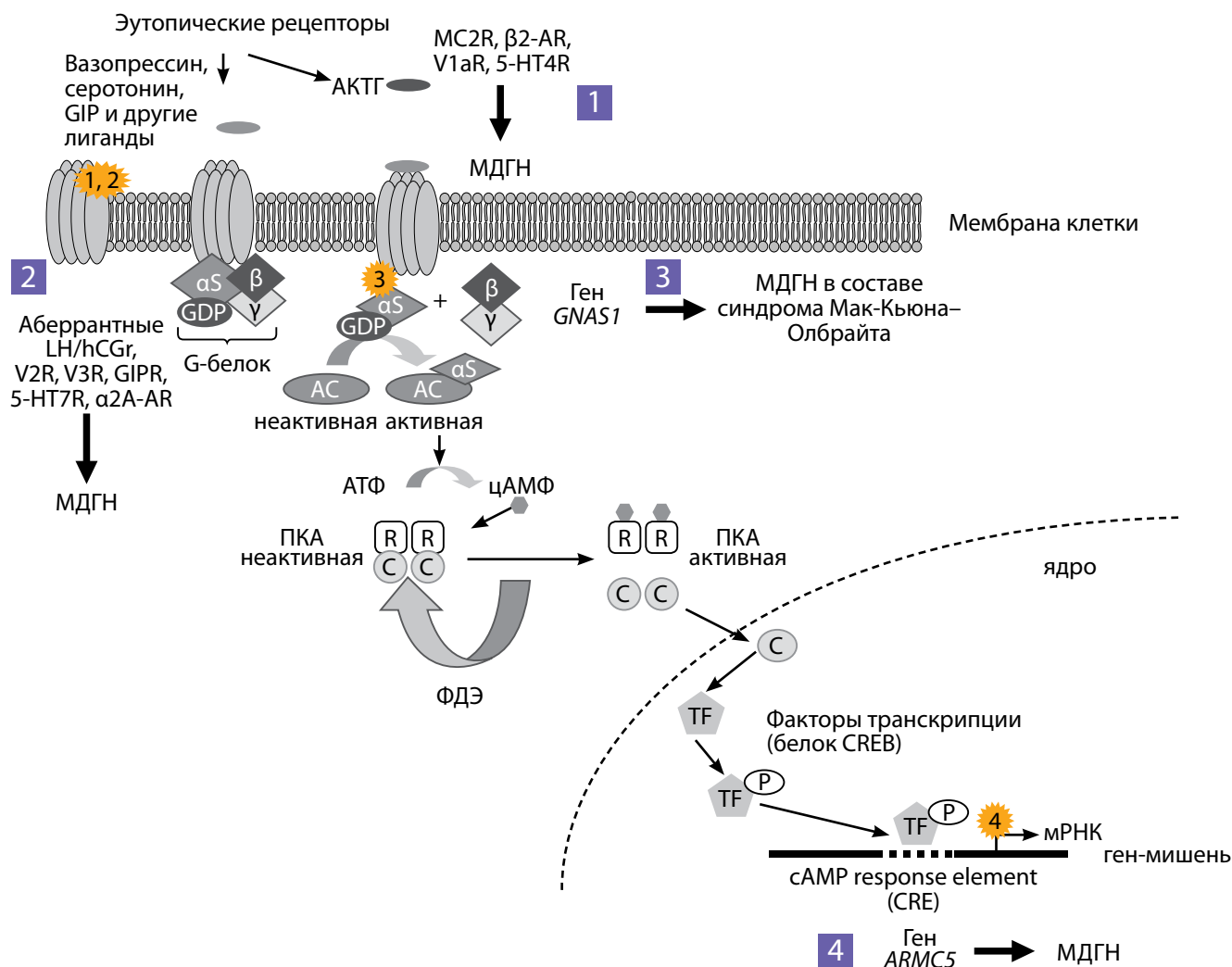


Рисунок 1. цАМФ/ПКА-сигнальный путь и основные изменения, приводящие к макронодулярной двусторонней гиперплазии надпочечников (адаптировано из: Vélayoudom-Céphise FL (2016) [12].

АКГГ — аденокортикотропный гормон; MC2R — меланокортикотропный рецептор; LH/hCGR — ЛГ/ХГЧ-рецепторы; V1aR, V2R, V3R — рецепторы вазопрессина; GIPR — рецептор глюкозозависимого инсулиноотропного пептида; 5-HT4R и 5-HT7R — рецепторы серотонина; α2A-AR — α2-адренорецептор; β2-AR — β2-адренорецептор; AC — аденилатциклаза; АТФ — аденозинтрифосфат; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; ПКА — протеинкиназа А; R — регуляторная субъединица протеинкиназы А; C — каталитическая единица протеинкиназы А; FT — факторы транскрипции; CREB — CREB-связывающий белок; CRE — cAMP response element или элемент ответа цАМФ; мРНК — матричная РНК, ФДЭ — фосфодиэстераза.

и 2 регуляторных субъединиц ПКА и, соответственно, ее дезактивация.

Несмотря на супрессированный уровень АКТГ сыворотки, избыточная выработка кортизола не всегда является автономной при МДГН; стимуляция стероидогенеза достаточно часто регулируется через связанные с G-белком aberrантные и аутопические рецепторы. К aberrантным относятся рецепторы вазопрессина (V2–V3R), серотонина (5-HT4R), глюкозозависимого инсулиноотропного пептида (GIP), катехоламинов (α 2A-AR), в свою очередь, рецепторы вазопрессина (V1aR), лютеинизирующего гормона (ЛГ)/хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), катехоламинов (β -AR), серотонина (5-HT7R) и лептина в норме экспрессируются в тканях надпочечников, однако при МДГН отмечается их гиперэкспрессия [1, 10].

Есть ли взаимосвязь между мутацией в гене *ARMC5* и экспрессией aberrантных и аутопических рецепторов, связанных с G-белком? В работе Espiard и соавт. [2], при исследовании возможных корреляций генотипа и фенотипа у 98 пациентов с МДГН, выявлено патологическое увеличение кортизола во время ортостатической пробы у 54% пациентов вне зависимости от наличия/отсутствия мутации *ARMC5*. Патологический ответ на стимуляцию ЛГ и метоклопрамидом (что предполагает экспрессию рецепторов ЛГ, V1 и 5-HT4 в узлах надпочечников) был реже зафиксирован и не был связан с данной мутацией [2]. До сих пор ни у одного пациента с GIP-зависимой МДГН не было обнаружено *ARMC5*-мутации.

Кроме того, в своем наблюдении Lefebvre и соавт. впервые зафиксировали ауто-паракринное воздействие АКТГ, продуцируемого непосредственно в ткани надпочечников [13]. В результате ИГХ-исследования ткани надпочечников были выявлены высокие внутритканевые уровни АКТГ. Его низкая концентрация в крови указывает на то, что АКТГ быстро и активно метаболизируется *in situ* после связывания с его рецептором на адреноркор-

тикальных клетках. Это исследование также объясняет, почему внутриадренальной продукции АКТГ было недостаточно для повышения уровня АКТГ в плазме, в то время как секреция АКТГ гипофизом была подавлена хроническим повышением уровня кортизола в плазме.

На данный момент обнаружение aberrантных рецепторов возможно как при проведении специальных проб на дооперационном этапе, так и при выполнении ИГХ-исследования, количественной ПЦР с обратной транскрипцией послеоперационного материала. Проведение физиологических (ортостатическая проба, проба со смешанной пищей) и фармакологических тестов (пробы с метоклопрамидом, цизапридом, аргинином-вазопрессинном/терлипрессином, бусерелином, глюкагоном, АКТГ 1-24, тирогеном) могут использоваться для диагностики МДГН на наличие aberrантных GPCR до оперативного лечения [14]. Однако наибольшую клиническую значимость тесты имели вплоть до 2015 г., когда единственным эффективным методом лечения гиперкортицизма при МДГН считалась двусторонняя адреналэктомия. В случае подтверждения экспрессии того или иного рецептора (увеличение уровня кортизола более 50% на пробе), консервативное лечение пациентов было возможно. В 2015 г. Debillion и соавт. опубликовали результаты по выполнению односторонней адреналэктомии у пациентов с манифестным гиперкортицизмом, вызванным МДГН. В ходе 5-летнего периода наблюдения у всех прооперированных пациентов наблюдалась стойкая ремиссия, что свидетельствовало о высокой эффективности односторонней операции [15]. Данный результат был подтвержден в многочисленных других работах [16–19]. В результате этих исследований большинство специалистов отказались от выполнения сложных и трудоемких предоперационных тестов в пользу определения aberrантных/аутопических рецепторов в тканях удаленных надпочечников. В спектре используемых методов — ИГХ, ПЦР и ИФА (табл. 1).

Таблица 1. До- и послеоперационная диагностика aberrантных/эктопических рецепторов при макронодулярной двусторонней гиперплазии надпочечников.

Рецептор	Тип р-ра	Функциональная проба	ИГХ	Источники
β 2-AR	эут.	Проба с изопротеренолом/изадрином	–	[27, 32–39]
α 2A-AR	аб.	Проба с клонидином	В цитоплазме и мембране больших спонгиозитов	[40]
V1-AVPR	эут.	Проба с терлипрессином/аргинином-вазопрессином	В цитоплазме и мембране больших спонгиозитов	[29, 41–51]
GIPR	аб.	Проба со смешанной пищей/ОГТТ	В мембране адреноркортикальных клеток	[53, 54, 56–63]
MC2R	эут.	Проба с АКТГ 1-24	–	[22, 64–66]
5-HT4R	аб.	Проба с цизапридом/метоклопрамидом	В цитоплазме и мембране больших спонгиозитов и компактных клетках	[55, 70–74]
5-HT7R	эут.	Проба с цизапридом/метоклопрамидом	В цитоплазме и мембране больших спонгиозитов и компактных клетках	[74]
LH/hCGR	эут.	Проба с бусерелином	В цитоплазме и мембране больших спонгиозитов и компактных клетках	[75–81]

β 2-AR — β 2-адренорецепторы; α 2A-AR — α 2-адренорецепторы; V1-AVPR — рецепторы вазопрессина 1 типа; GIPR — рецепторы глюкозозависимого инсулиноотропного пептида; MC2R — АКТГ-рецепторы; LH/hCGR — ЛГ/ХГЧ-рецепторы; аб. — aberrантный рецептор; эут. — аутопический рецептор; ОГТТ — оральный глюкозотолерантный тест; 5-HT4R — серотониновый рецептор 4 типа; 5-HT7R — серотониновый рецептор 7 типа.

Роль иммуногистохимического исследования в диагностике адреналовых рецепторов при МДГН

Для МДГН характерны все признаки доброкачественного образования (отсутствие/редкие атипические митозы, отсутствие некрозов, различных видов инвазии и др.). Исследование пролиферативной активности (Ki-67), изучение степени атипии клеток (мутантный белок p53) широко не применяется ввиду доказанной доброкачественности процесса (по данным различных работ, показатель Ki-67 у всех пациентов составил менее 5%) [20, 21]. Анализ экспрессии различных ферментов с целью оценки «функциональной активности» клеток клинического значения на данный момент не имеет, в отличие от оценки рецепторного статуса образований, которая позволяет при необходимости определить метод последующего лечения.

При гистологическом исследовании МДГН включает в себя два типа клеток: одни содержат прозрачную цитоплазму, богатую липидами, которые могут образовывать тубулярные структуры; другие клетки — компактные, бедные липидами, образуют, в свою очередь, небольшие гнездовые или островковоподобные структуры. Обе популяции клеток при диффузной гиперплазии располагаются беспорядочно и образуют узлы разных размеров с варибельным стероидным профилем [22]. Первоначально наличие атрофии коры надпочечников вне узлов было предложено в качестве критерия для идентификации МДГН в связи с присутствием как узловой, так и внеузловой гиперплазии при АКГТ-зависимой гиперплазии надпочечников. Однако впоследствии были описаны случаи МДГН с гиперплазией коры вне узлов, поэтому на сегодняшний день принято выделять два различных гистологических подтипа: МДГН с атрофией окружающей коры (тип 1) и МДГН с гиперплазией как узловой, так и внеузловой ткани (тип 2) [23]. Образование стероидных гормонов происходит посредством целого ряда ферментов (гидроксистероиддегидрогеназ, цитохром P450-ферментов), определение экспрессии которых позволяет судить о гормональном профиле данных клеток. 3 β -HSD2 экспрессируется только в крупных прозрачных клетках, тогда как CYP17 (P-450C17) обнаруживается преимущественно в маленьких компактных клетках. В частности, значительное преобладание крупных прозрачных клеток может быть причиной относительно неэффективного производства кортизола, однако это нивелируется значительной клеточной массой в гипертрофированной коре надпочечников, которая в конечном счете может привести к гиперсекреции глюкокортикостероидов [20]. Иммунореактивность для CYP11A1 (P-450sc), CYP21A2 (P-450c21) и CYP11B1 (P-450C11) присутствует в обоих типах клеток, но более выражена в компактных клетках [24].

Переходя непосредственно к рецепторному статусу МДГН, необходимо отметить, что данная патология может сопровождаться активацией лишь одного GPCR [25, 26], но в большинстве случаев наблюдается сочетанная экспрессия данных рецепторов в различных комбинациях [10, 26–29]. По данным литературы, до 87% всех пациентов с МДГН имеют один/несколько рецепторов. Наиболее часто в ткани узлов обнаруживаются рецепторы к вазопрессину (V1a) и серотонину (5-HT4) [30, 31].

A- и β -адренорецепторы

Катехоламины (адреналин и норадреналин) секретируются хромаффинными клетками надпочечников. Эти клетки находятся не только в мозговом веществе, где они расположены компактно, мелкие гнезда можно обнаружить во всех слоях коркового вещества. Хромаффинные клетки могут иметь вид лучей, пронизывающих всю толщу коркового слоя, или же быть похожими на островковые структуры, окруженные со всех сторон стероидсекретирующими клетками. Тесное расположение двух данных типов эндокринных клеток надпочечников дает большую возможность для ауто- и/или паракринных взаимодействий [32]. Была выдвинута теория, что катехоламины, выделяемые хромаффинными клетками, могут влиять на стероидогенез, в частности, во время стресса и воспаления.

Адренорецепторы (AR) подразделяются на α (α 1A, α 1B, α 1D, α 2A, α 2B, α 2C) и β (β 1, β 2 и β 3). β 2-AR, кроме сосудов, выявлены во многих органах, таких как бронхи, матка, мочевого пузырь, кишечник. Наличие β 2-AR в корковом слое надпочечников впервые было зафиксировано в работах Schorr и соавт., когда при исследовании адренокортикального рака (АКР) у мышей была обнаружена стимуляция опухолевых ферментов адреналином и норадреналином [27, 33]. В последующих работах было подтверждено наличие данных рецепторов в некоторых адреналовых образованиях (кортикостеромах, альдостеромах, АКР), однако никаких признаков их наличия в здоровой ткани коры надпочечников человека не было получено [34, 35]. В хромаффинных клетках мозгового слоя надпочечников данные рецепторы были обнаружены в работе Cortez и соавт. [36]. Экспрессия β -АР была подтверждена с помощью реакции связывания, ПЦР-РВ, ИФА и проведения функциональных экспериментов *in vitro* с агонистами β 2-рецепторов (сальбутамол и изопротеренол) [34–38].

Sragnolo и соавт. провели посмертную биопсию и ИГХ-исследование 48 препаратов надпочечников и доказали наличие β 2-AR не только в мозговом, но и в корковом слое, что позволило перекалибровать данные рецепторы из aberrантных в эутопические. Исследование показало, что иммунореактивность к β 2-AR наблюдалась во всех слоях надпочечников и превалировала в разных зонах в зависимости от причины смерти. В связи с этим было выдвинуто предположение, что в ответ на стресс адренергическая система может в качестве дополнительного пути способствовать стимулированию выработки и высвобождения стероидов [39].

Принимая во внимание незначительное количество исследований, посвященных экспрессии β 2-AR, и ИГХ-исследований, посвященных функциональным изменениям надпочечников при МДГН, можно лишь выдвинуть предположение, что β 2-AR были сверхэкспрессированы в этих тканях.

Аберрантными, в свою очередь, являются α 2A-AR, т.к. в неизменной ткани коры надпочечников иммуноокрашивание на α 2A-AR полностью отсутствует. При ИГХ-исследовании тканей МДГН кластеры α 2A-AR-иммунореактивных больших спонгиозитов были выявлены только в гиперпластических узлах. Иммунная метка присутствовала непосредственно в цитоплазме и на периферии плазматической мембраны клеток пучковой зоны коры надпочечников. Иммунореактивность к данным рецепторам в тканях гиперплазии отсутствовала, в случае,

когда первичное антитело было абсорбировано $\alpha 2A$ -AR-пептидом [40].

Рецепторы вазопрессина (V1-, V2-, V3-AVPR)

Секреция кортизола стимулируется вазопрессином, по данным разных источников, примерно у 27–64% пациентов с АКГТ-независимым гиперкортицизмом [41, 42], среди которых описано достаточно большое количество семейных случаев [29, 43–45]. Выделяют три типа данных рецепторов V1 (или V1a), V2 и V3 (или V1b). Наличие V1a-рецепторов (V1-AVPR) в надпочечниках повышает вероятность того, что вазопрессин может напрямую стимулировать стероидогенез в надпочечниках как при физиологических, так и при патологических состояниях [46–48]. В свою очередь, экспрессия V2- и V3-рецепторов в норме не должна наблюдаться.

Активация V1-AVPR приводит к умеренному увеличению стероидогенеза, что подтверждается дозозависимыми реакциями выработки кортизола в ответ на стимуляцию. Наблюдаемый значительный стероидпродуцирующий ответ у пациентов с вазопрессин-чувствительным синдромом Кушинга представляет из себя гиперсекреторный ответ эутопических рецепторов в результате их избыточной экспрессии и/или более эффективного связывания с внутриклеточными путями [49]. Эктопическая экспрессия рецепторов V2 и V3 была задокументирована в исследованиях *in vitro* в тканях надпочечников у пациентов с МДГН [28, 29, 43–47] в основном благодаря ПЦР, но значение этой экспрессии *in vivo* (посредством проведения пробы с десмопрессином) не изучалось.

В работе Hofland и соавт. проанализированы материалы 35 пациентов с МДГН методом ПЦР: V3-AVPR не был обнаружен ни в одном из представленных материалов, в свою очередь, мРНК V2 (AVPR2) была обнаружена в 10 из 29 случаев, однако в очень низких концентрациях. Во всех 35 случаях подтвердился высокий уровень экспрессии мРНК V1-AVPR. В данной работе также была продемонстрирована AVP-индуцированная экспрессия мРНК CYP11B1, которая может указывать на новый молекулярный механизм, лежащий в основе связи между рецептором V1 и стероидогенезом при МДГН [50].

В работе Louiset и соавт. при ИГХ-исследовании в тканях как неизмененных, так и измененных надпочечников с анти-V1-AVPR-антителом окрашивание наблюдалось во всей пучковой зоне. V1-AVPR-позитивные клетки имели морфологическую характеристику спонгиозитов — крупные вакуолизированные клетки с обильной цитоплазмой. Иммунореактивность присутствовала в самой цитоплазме и по периферии спонгиозитов. Кластеры эктопированных V2-рецепторов обнаруживались как в мелких компактных клетках, так и в крупных спонгиозитах, однако в клетках коры неизмененных надпочечников никакого окрашивания не наблюдалось [51].

Однако при попытке проведения функциональных проб с десмопрессином, селективным агонистом V2, ожидаемого эффекта (стимуляции секреции кортизола) зафиксировано не было, что ставит под сомнение роль этих рецепторов в развитии гиперкортицизма у пациентов с МДГН.

В настоящее время, с учетом данных литературы о преобладании случаев сверхэкспрессии V1-AVPR и в отсутствие четких доказательств участия абберран-

ных AVPR в аномальной выработке кортизола, ставится вопрос о необходимости проведения ИГХ-исследования с антителами к V2- и V3-AVPR.

Рецепторы глюкозозависимого инсулиотропного пептида (GIPR)

Абберрантные GIP-рецепторы были первыми и наиболее детально изученными GPCR, активация которых лежит в основе пищевой зависимости производства кортизола. На данный момент зафиксировано около 30 случаев GIP-зависимого СК [26, 52]. В 1992 г. независимо друг от друга Lacroix и соавт. и Reznik и соавт. связали повышение уровня кортизола после приема пищи и присутствие GIP-рецепторов в надпочечниках, подтвержденные впоследствии пробой — введением инъекции GIP [53, 54]. Прием пищи и, в частности, содержащиеся в ней липиды и глюкоза стимулируют высвобождение GIP — пептидного гормона, продуцируемого в К-клетках кишечника. В норме часто наблюдается небольшое повышение уровня кортизола после приема пищи в середине дня, после которого следует стимуляция АКГТ содержащимся в пище белком [55]. У пациентов с GIP-зависимым СК уровень АКГТ подавлен, а уровень кортизола в плазме в утренние часы может быть сниженным, при этом он может значительно увеличиваться после физиологического повышения GIP после еды [52]. Весьма вероятно, что активация эктопического GIPR не только запускает избыточную выработку гормонов, но и способствует пролиферации клеток надпочечников и, соответственно, росту узлов [56, 57]. Абберрантные GIPR гораздо чаще встречаются в кортизолпродуцирующих образованиях, происходящих из пучкового слоя надпочечников, но стоит отметить, что также эти рецепторы могут быть экспрессированы и в клубочковом слое у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом [57, 58].

В абсолютном большинстве случаев, по данным литературы, для обнаружения GIP-рецепторов использовали метод ПЦР [22, 59–63]. Единственное представленное ИГХ-исследование материала пациента с МДГН и миелипомой описали в своей работе Larose и соавт. [25].

АКГТ-рецепторы (MC2R) и внутриадrenalовая продукция АКГТ

Несмотря на то что большинство пациентов с МДГН имеют неопределяемый или очень низкий уровень АКГТ, было зафиксировано чрезмерное увеличение кортизола после стимуляции 5 мг АКГТ 1–24 [64]. Была выдвинута теория о том, что механизм выработки кортизола может включать аномальную экспрессию MC2R. В работе Antonini и соавт. действительно наблюдалась повышенная экспрессия мРНК MC2R во всех GIP-зависимых МДГН. Ранее была выявлена экспрессия мРНК MC2R в кортизолпродуцирующих аденомах надпочечников, которая отсутствовала в окружающей атрофичной ткани [65, 66]. Фактически у пациентов с МДГН также в окружающей атрофической ткани экспрессия MC2R практически отсутствовала [22]. Однако на данный момент исследование сочетанной экспрессии MC2R и других абберрантных/эутопических рецепторов не проводилось.

Как было упомянуто ранее, в 2003 г. впервые зафиксировали ауто-/паракринное воздействие АКГТ, продуцируемого непосредственно в ткани надпочечни-

ков. В данном случае при ИГХ-исследовании выявляется диффузное клеточное окрашивание в гиперпластической коре надпочечников, а также его полное отсутствие в мозговом веществе и неизменной коре надпочечников [37, 67]. В работе Louiset и соавт. проведено ИГХ-исследование 25 гистологических препаратов пациентов с МДГН, при котором обнаружили иммунореактивные клетки к АКГГ-антителам в субкапсулярной области и в гиперпластических узлах. Изолированные кортикотропин-позитивные клетки наблюдались только в 4 из 25 доступных образцов (16%); в остальных 21 образце (84%) они были расположены в кластерах. Иммунореактивность к АКГГ зафиксирована в двух субпопуляциях клеток — спонгиозитах и в маленьких компактных клетках. Полуколичественное определение иммунной реакции спонгиозитов и компактных клеток показало умеренное иммуноокрашивание в 9 (36%) и 8 (32%) образцах и интенсивное иммуноокрашивание в 11 (44%) и 14 (56%) образцах соответственно. Изолированное иммуноокрашивание спонгиозитов наблюдалось в 18 (72%), а компактных клеток — в 17 (68%) образцах [68].

Рецепторы серотонина (5-HT₄ и 5-HT₇)

Целое семейство серотониновых рецепторов (5-HT₁-7) представляет собой различные ионотропные и метаботропные рецепторы, обнаруживающиеся в различных органах и тканях. В частности, 5-HT₄ и 5-HT₇ относятся к метаботропным рецепторам, которые, связываясь с G-белком, отвечают за повышение клеточных уровней цАМФ.

В нормальном надпочечнике агонисты 5-HT₄ рецепторов являются мощными стимуляторами секреции альдостерона, слабо влияют на секрецию кортизола и обычно не увеличивают его уровень в плазме. Тем не менее первый случай аномального ответа кортизола плазмы на введение цизаприда был описан в 1999 г. Lacroix и соавт. у пациента с МДГН [69]. Аналогичные наблюдения были впоследствии описаны у пациентов с МДГН или кортикостеромами с субклиническим или манифестным гиперкортицизмом [55, 70–72]. Выработка кортизола на введение агонистов 5-HT₄-рецепторов (метоклопрамид и цизаприд) была обнаружена вне зависимости от секреции АКГГ, который оставался подавленным в ходе пробы, что предполагает прямое действие серотонинергических веществ на гиперплазированную ткань надпочечников. В соответствии с полученными данными было доказано, что 5-HT₄ в зависимости от количества рецепторов стимулирует секрецию кортизола *in vitro*, что не наблюдается в тканях неизменных надпочечников [38, 73]. В свою очередь, Louiset и соавт. в своем исследовании у 3 пациентов с МДГН выявили наличие aberrантных серотониновых рецепторов 7 типа [74].

В норме в надпочечнике серотониновые рецепторы экспрессируются периваскулярными тучными клетками в субкапсулярном слое. При ИГХ-исследовании тканей МДГН иммуноокрашивание 5-HT₄ и 5-HT₇ наблюдалось как в компактных клетках, так и в спонгиозитах, расположенных в гиперпластических узлах. При большом увеличении меченный антителом рецептор визуализируется как на мембране, так и в цитоплазме аденокортикальных клеток [73, 74].

ЛГ/ХГЧ-рецепторы

Несколько исследований показали наличие рецепторов ЛГ/ХГЧ не только в кортизолпродуцирующих образованиях [75–78], но и в неизменных тканях надпочечников [55, 79, 80], свидетельствующее об их не aberrантной, а эутопической природе.

Причиной гиперкортицизма в данном случае может быть увеличение экспрессии данных рецепторов и/или нарушение одного из промежуточных звеньев внутриклеточного сигнального каскада, регулирующего процесс стероидогенеза, от этапа связи лиганда с ЛГ/ХГЧ-рецептором до непосредственного биосинтеза стероидных гормонов [55, 81]. Механизмы, лежащие в основе повышенной экспрессии гена рецептора ЛГ, включают генную перестройку, приводящую к слиянию этого гена с аденокортикальным промотором и/или аномалии транскрипционных факторов, их ко-активаторов или компрессоров, вызванные мутацией.

При выполнении ИГХ-исследования все зоны коры надпочечников показали положительную реакцию с анти-ЛГ/ХГЧ-антителом при выявлении ЛГ/ХГЧ-рецепторов. При микроскопии видно, что именно мембрана клетки, а не внутриклеточная жидкость содержит меченый рецептор [79]. В клубочковой и пучковой зоне наиболее яркая иммунореакция видна на мембране клеток, с другой стороны, в клеточном матриксе аденокортикальных клеток окрашивание отсутствует. Только в сетчатой зоне происходит иммуноокрашивание цитозоля части клеток [81].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование экспрессии aberrантных и эутопических рецепторов в образованиях надпочечников актуально ввиду их существенной роли в патогенезе АКГГ-независимого гиперкортицизма при МДГН.

Приоритетным и пока открытым остается вопрос о диагностической и клинической значимости, времени и способе определения рецепторов в коре надпочечников. С одной стороны, после проведения трудоемких стимуляционных тестов у небольшой когорты пациентов возможен подбор медикаментозной терапии, минуя оперативное вмешательство; с другой стороны, односторонняя адреналэктомия и достижение длительной ремиссии гиперкортицизма являются адекватной альтернативой пожизненному и дорогостоящему консервативному лечению. В настоящий момент требуется накопление дальнейших данных о клинической эффективности и финансовой целесообразности предлагаемых альтернативных методов диагностики и лечения МДГН.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Fragoso MCBV, Pontes Cavalcante I, Meneses Ferreira A, et al. Genetics of primary macronodular adrenal hyperplasia. *Press Medica*. 2018;47(7-8P2):139-149. doi: 10.1016/j.lpm.2018.07.002
2. Espiard S, Drougat L, Libé R, et al. ARMC5 mutations in a large cohort of primary macronodular adrenal hyperplasia: clinical and functional consequences. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):926-935. doi: 10.1210/jc.2014-4204
3. Assié G, Libé R, Espiard S, et al. ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2105-2114. doi: 10.1056/NEJMoa1304603
4. Stratakis CA. Cushing syndrome in pediatrics. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(4):793-803. doi: 10.1016/j.ecl.2012.08.002
5. Carney JA, Young WF, Stratakis CA. Primary bimorphic adrenocortical disease: Cause of hypercortisolism in McCune-Albright syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(9):1311-1326. doi: 10.1097/PAS.0b013e31821ec4ce
6. Lerario AM, Moraitis A, Hammer GD. Genetics and epigenetics of adrenocortical tumors. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;386(1-2):67-84. doi: 10.1016/j.mce.2013.10.028
7. Yoshida M, Hiroi M, Imai T, et al. A case of ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr J*. 2011;58(4):269-277. doi: 10.1507/endocrj.K10E-218
8. Gaujoux S, Pinson S, Gimenez-Roqueplo AP, et al. Inactivation of the APC gene is constant in adrenocortical tumors from patients with familial adenomatous polyposis but not frequent in sporadic adrenocortical cancers. *Clin Cancer Res*. 2010;16(21):5133-5141. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1497
9. Lacroix A. Heredity and cortisol regulation in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 2013;369(2):2147-2149. doi: 10.1056/NEJMe1312792
10. Bourdeau I, Oble S, Magne F, et al. ARMC5 mutations in a large French-Canadian family with cortisol-secreting β -adrenergic/vasopressin responsive bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(1):85-96. doi: 10.1530/EJE-15-0642
11. Faucz FR, Zilbermint M, Lodish MB, et al. Macronodular adrenal hyperplasia due to mutations in an armadillo repeat containing 5 (ARMC5) Gene: A clinical and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1113-1119. doi: 10.1210/jc.2013-4280
12. Vélâyoudom-Céphise FL, Haissaguerre M, Tabarin A. Etiopathogeny of primary adrenal hypercortisolism. *Front Horm Res*. 2016;46:39-53. doi: 10.1159/000443863
13. Lefebvre H, Duparc C, Chartrel N, et al. Intraadrenal adrenocorticotropin production in a case of bilateral macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3035-3042. doi: 10.1210/jc.2002-030014
14. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Бельцевич Д.Г., и др. Макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников: диагностика aberrантных рецепторов и современные аспекты лечения // Consilium Medicum. — 2016. — Т. 10. — С. 29-33. [Yukina MYu, Nuralieva NF, Beltsevich DG, et al. Macronodular bilateral adrenal hyperplasia: diagnose the aberrant receptors and current aspects of treatment. *Consilium Medicum*. 2016;18(10):29-33. (in Russ.)]. doi: 10.26442/2075-1753_2016.10.29-33
15. Debillon E, Velayoudom-Céphise FL, Salenave S, et al. Unilateral adrenalectomy as a first-line treatment of Cushing's syndrome in patients with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(12):4417-4424. doi: 10.1210/jc.2015-2662
16. Osswald A, Quinkler M, Di Dalmazi G, et al. Long-Term Outcome of Primary Bilateral Macronodular Adrenocortical Hyperplasia after Unilateral Adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2985-2993. doi: 10.1210/jc.2018-02204
17. Sheikh-Ahmad M, Dickstein G, Matter I, et al. Unilateral Adrenalectomy for Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia: Analysis of 71 Cases. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020;128(12):827-834. doi: https://doi.org/10.1055/a-0998-7884
18. Albiger NM, Ceccato F, Zilio M, et al. An analysis of different therapeutic options in patients with Cushing's syndrome due to bilateral macronodular adrenal hyperplasia: A single-centre experience. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(6):808-815. doi: 10.1111/cen.12763
19. Xu Y, Rui W, Qi Y, et al. The role of unilateral adrenalectomy in corticotropin-independent bilateral adrenocortical hyperplasias. *World J Surg*. 2013;37(7):1626-1632. doi: 10.1007/s00268-013-2059-9
20. Terzolo M, Boccuzzi A, Ali A, et al. Cushing's syndrome due to ACTH-independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia. *J Endocrinol Invest*. 1997;20(5):270-275. doi: 10.1007/BF03350299
21. Gu YL, Gu WJ, Dou JT, et al. Bilateral adrenocortical adenomas causing adrenocorticotrophic hormone-independent Cushing's syndrome: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases*. 2019;7(8):961-971. doi: 10.12998/wjcc.v7.i8.961
22. Antonini SR, Baldacchino V, Tremblay J, Hamet P, Lacroix A. Expression of ACTH receptor pathway genes in glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP)-dependent Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(1):29-36. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02411.x
23. Vassiliadi DA, Tsagarakis S. Diagnosis and management of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(10):567-581. doi: 10.1530/ERC-19-0240
24. Wada N, Kubo M, Kijima H, et al. Adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia: Immunohistochemical studies of steroidogenic enzymes and post-operative course in two men. *Eur J Endocrinol*. 1996;134(5):583-587. doi: 10.1530/eje.0.1340583
25. Larose S, Bondaz L, Mermejo LM, et al. Coexistence of Myelolipoma and Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia With GIP-Dependent Cushing's Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(September):1-9. doi: 10.3389/fendo.2019.00618
26. St-Jean M, Ghorayeb N El, Bourdeau I, Lacroix A. Aberrant G-protein coupled hormone receptor in adrenal diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(2):165-187. doi: 10.1016/j.beem.2018.01.003
27. Schorr I, Ney RL. Abnormal hormone responses of an adrenocortical cancer adenyl cyclase. *J Clin Invest*. 1971;50(6):1295-1300. doi: 10.1172/JCI106608
28. De Groot JWB, Links TP, Themmen APN, et al. Aberrant expression of multiple hormone receptors in ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(2):293-299. doi: 10.1530/EJE-10-0058
29. Miyamura N, Taguchi T, Murata Y, et al. Inherited adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia with abnormal cortisol secretion by vasopressin and catecholamines: Detection of the aberrant hormone receptors on adrenal gland. *Endocrine*. 2002;19(3):319-325. doi: 10.1385/ENDO:19:3:319
30. Lacroix A, Bourdeau I, Lampron A, et al. Aberrant G-protein coupled receptor expression in relation to adrenocortical overfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(1):1-15. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03689.x
31. Libé R, Coste J, Guignat L, et al. Aberrant cortisol regulations in bilateral macronodular adrenal hyperplasia: A frequent finding in a prospective study of 32 patients with overt or subclinical Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(1):129-138. doi: 10.1530/EJE-10-0195
32. Bornstein SR, Stratakis CA, Chrousos GP. Adrenocortical tumors: Recent advances in basic concepts and clinical management. *Ann Intern Med*. 1999;130(9):759-771. doi: 10.7326/0003-4819-130-9-199905040-00017
33. Schorr I, Rathnam P, Saxena BB, Ney RL. Multiple specific hormone receptors in the adenylate cyclase of an adrenocortical carcinoma. *J Biol Chem*. 1971;246(18):5806-5811.
34. Hirata Y, Uchihashi M, Sueoka S, et al. Presence of ectopic β -adrenergic receptors on human adrenocortical cortisol-producing adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;53(5):953-957. doi: 10.1210/jcem-53-5-953
35. Katz MS, Kelly TM, Dax EM, et al. Ectopic β -adrenergic receptors coupled to adenylate cyclase in human adrenocortical carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60(5):900-909. doi: 10.1210/jcem-60-5-900
36. Cortez V, Santana M, Marques AP, et al. Regulation of catecholamine release in human adrenal chromaffin cells by β -adrenoceptors. *Neurochem Int*. 2012;60(4):387-393. doi: 10.1016/j.neuint.2011.12.018
37. Mazzucco TL, Thomas M, Martinie M, et al. Cellular and molecular abnormalities of a macronodular adrenal hyperplasia causing beta-blocker-sensitive Cushing's syndrome. *Arg Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(9):1452-1462. doi: 10.1590/s0004-27302007000900007

38. Bertherat J, Contesse V, Louiset E, et al. In Vivo and in Vitro screening for illegitimate receptors in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome: Identification of two cases of gonadotropin/gastric inhibitory polypeptide-dependent hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1302-1310. doi: 10.1210/jc.2004-1256
39. Spagnolo EV, Mondello C, Cardia L, et al. Post-mortem immunohistochemical evidence of β 2-adrenergic receptor expression in the adrenal gland. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):1-12. doi: 10.3390/ijms20123065
40. Assie G, Louiset E, Sturm N, et al. Systematic analysis of G protein-coupled receptor gene expression in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenocortical hyperplasia identifies novel targets for pharmacological control of adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):253-262. doi: 10.1210/jc.2009-2281
41. Arnaldi G, de Keyser Y, Gasc JM, et al. Vasopressin receptors modulate the pharmacological phenotypes of Cushing's syndrome. *Endocr Res.* 1998;24(3-4):807-816. doi: 10.3109/07435809809032691
42. Suzuki S, Uchida D, Koide H, et al. Hyper-responsiveness of adrenal gland to vasopressin resulting in enhanced plasma cortisol in patients with adrenal nodule(s). *Peptides.* 2008;29(10):1767-1772. doi: 10.1016/j.peptides.2008.06.011
43. Lee S, Hwang R, Lee J, et al. Ectopic expression of vasopressin V1b and V2 receptors in the adrenal glands of familial ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(6):625-630. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02387.x
44. Gagliardi L, Hotu C, Casey G, et al. Familial vasopressin-sensitive ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia (VPs-AIMAH): clinical studies of three kindreds. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(6):883-891. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03471.x
45. Vezzosi D, Carter D, Régner C, et al. Familial adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia with aberrant serotonin and vasopressin adrenal receptors. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(1):21-31. doi: 10.1530/eje.1.02324
46. Arnaldi G, Gasc JM, De Keyser Y, et al. Variable expression of the V1 vasopressin receptor modulates the phenotypic response of steroid-secreting adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(6):2029-2035. doi: 10.1210/jc.83.6.2029
47. Mune T, Murase H, Yamakita N, et al. Eutopic overexpression of vasopressin V1a receptor in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):5706-5713. doi: 10.1210/jc.2002-020067
48. Lacroix A, Tremblay J, Touyz RM, et al. Abnormal adrenal and vascular responses to vasopressin mediated by a V1-vasopressin receptor in a patient with adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia, Cushing's syndrome, and orthostatic hypotension. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(8):2414-2422. doi: 10.1210/jc.82.8.2414
49. Christopoulos S, Bourdeau I, Lacroix A. Aberrant expression of hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Pituitary.* 2004;7(4):225-235. doi: 10.1007/s11102-005-1083-7
50. Hofland J, Hofland LJ, Van Koetsveld PM, et al. ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia reveals prevalent aberrant in vivo and in vitro responses to hormonal stimuli and coupling of arginine-vasopressin type 1a receptor to 11 β -hydroxylase. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1):1-12. doi: 10.1186/1750-1172-8-142
51. Louiset E, Contesse V, Groussin L, et al. Expression of vasopressin receptors in ACTH-independent macronodular bilateral adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome: Molecular, immunohistochemical and pharmacological correlates. *J Endocrinol.* 2008;196(1):1-9. doi: 10.1677/JOE-07-0413
52. El Ghorayeb N, Bourdeau I, Lacroix A. Multiple aberrant hormone receptors in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(4):M45-M60. doi: 10.1530/EJE-15-0200
53. Reznik Y, Allali-Zerah V, Chayvialle JA, et al. Food-dependent Cushing's syndrome mediated by aberrant adrenal sensitivity to gastric inhibitory polypeptide. *N Engl J Med.* 1992;327(14):981-986. doi: 10.1056/NEJM199210013271403
54. Lacroix A, Bolté E, Tremblay J, et al. Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol hypersecretion—a new cause of Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 1992;327(14):974-980. doi: 10.1056/NEJM199210013271402
55. Lacroix A. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome: Clinical consequences. *Endocr Rev.* 2001;22(1):75-110. doi: 10.1016/S1575-0922(03)74541-0
56. Lecoq A, Bouligand J, Kamenický P, et al. Adrenal GIPR expression and chromosome 19q13 microduplications in GIP-dependent Cushing's syndrome Find the latest version : Adrenal GIPR expression and chromosome 19q13 microduplications in GIP-dependent Cushing's syndrome. 2017;2(18):e92184. doi: 10.1172/jci.insight.92184
57. Regazzo D, Barbot M, Scaroni C, et al. The pathogenic role of the GIP/GIPR axis in human endocrine tumors: emerging clinical mechanisms beyond diabetes. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(1):165-183. doi:10.1007/s11554-019-09536-6
58. Lampron A, Bourdeau I, Oble S, et al. Regulation of aldosterone secretion by several aberrant receptors including for glucose-dependent insulinotropic peptide in a patient with an aldosteronoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):750-756. doi: 10.1210/jc.2008-1340
59. Albiger NM, Occhi G, Mariniello B, et al. Food-dependent Cushing's syndrome: From molecular characterization to therapeutic results. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(6):771-778. doi:10.1530/EJE-07-0253
60. Messidoro C, Elte JWF, Castro Cabezas M, et al. Food-dependent Cushing's syndrome. *Neth J Med.* 2009;67(5):187-190.
61. Chabre O, Liakos P, Vivier J, et al. Cushing's syndrome due to a gastric inhibitory polypeptide-dependent adrenal adenoma: Insights into hormonal control of adrenocortical tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(9):3134-3143. doi: 10.1210/jc.83.9.3134
62. N'Diaye N, Hamet P, Tremblay J, et al. Asynchronous development of bilateral nodular adrenal hyperplasia in gastric inhibitory polypeptide-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2616-2622. doi: 10.1210/jc.84.8.2616
63. Groussin L, Perlemoine K, Contesse V, et al. The ectopic expression of the gastric inhibitory polypeptide receptor is frequent in adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia, but rare in unilateral tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):1980-1985. doi: 10.1210/jcem.87.5.8458
64. Mircescu H, Jilwan J, N'Diaye N, et al. Are ectopic or abnormal membrane hormone receptors frequently present in adrenal Cushing's syndrome? *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;85(10):3531-3536. doi: 10.1210/jcem.85.10.6865
65. Imai T, Sarkar D, Shibata A, et al. Expression of adrenocorticotropin receptor gene in adrenocortical adenomas from patients with Cushing syndrome: Possible contribution for the autonomous production of cortisol. *Ann Surg.* 2001;234(1):85-91. doi: 10.1097/00000658-200107000-00013
66. Beuschlein F, Fassnacht M, Klink A, et al. ACTH-receptor expression, regulation and role in adrenocortical tumor formation. *Eur J Endocrinol.* 2001;144(3):199-206. doi: 10.1530/eje.0.1440199
67. Lefebvre H, Duparc C, Prévost G, et al. Cell-to-cell communication in bilateral macronodular adrenal hyperplasia causing hypercortisolism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:11-13. doi: 10.3389/fendo.2015.00034
68. Louiset E, Duparc C, Young J, et al. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2115-2125. doi: 10.1056/NEJMoa1215245
69. Lacroix A, Hamet P, BJ. Leuprolide acetate therapy in luteinizing hormone-dependent Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 1999;341(21):1577-1581. doi: 10.1056/NEJM199911183412104
70. Bourdeau I, Amour PD, Hamet P, Boutin J. Discovered Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia with Subclinical Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5534-5540. doi: 10.1210/jcem.86.11.8062
71. Cartier D, Lihmann I, Parmentier F, et al. Overexpression of serotonin4 receptors in cisapride-responsive adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):248-254. doi: 10.1210/jc.2002-021107
72. Mannelli M, Ferruzzi P, Luciani P, et al. Cushing's syndrome in a patient with bilateral macronodular adrenal hyperplasia responding to Cisapride: an in vivo and in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4616-4622. doi: 10.1210/jc.2002-021949
73. Lefebvre H, Duparc C, Prévost G, et al. Paracrine control of steroidogenesis by serotonin in adrenocortical neoplasms. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;408:198-204. doi: 10.1016/j.mce.2014.11.013
74. Louiset E, Contesse V, Groussin L, et al. Expression of serotonin 7 receptor and coupling of ectopic receptors to protein kinase A and ionic currents in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4578-4586. doi: 10.1210/jc.2006-0538

75. Roels H. The effect and adrenal of some cortex pituitary in hormones nuclei on of volume content of cell hypophysectomized- castrated. *Exp Cell Res.* 1963;31:407-415. doi: 10.1016/0014-4827(63)90017-x
76. Mikolajczyk H, Pawlikowski T. Histologic changes in the adrenal cortex of hypophysectomized-gonadectomized rats treated with gonadotrophins or adrenocorticotrophin. *Endokrynol Pol.* 1965;16(4):359-69.
77. Rilianawati, Pauku T, Kero J, et al. Direct luteinizing hormone action triggers adrenocortical tumorigenesis in castrated mice transgenic for the murine inhibin α -subunit promoter/simian virus 40 t-antigen fusion gene. *Mol Endocrinol.* 1998;12(6):801-809. doi: 10.1210/mend.12.6.0117
78. Bertagna X, Groussin L, Luton JP, Bertherat J. Aberrant receptor-mediated Cushing's syndrome. *Horm Res.* 2003;59(1):99-103. doi: 10.1159/000067832
79. Pabon JE, Li X, Lei ZM, Sanfilippo JS, et al. Novel presence of luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptors in human adrenal glands. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(6):2397-2400. doi: 10.1210/jc.81.6.2397
80. Korol P, Jaranowska M, Pawlikowski M. Immunohistochemical demonstration of LH/CG receptors in non-neoplastic human adrenal cortex and adrenocortical tumors. *Folia Histochem Cytobiol.* 2019;57(1):23-27. doi: 10.5603/FHC.a2019.0003
81. Feelders RA, Lamberts SWJ, Hofland LJ, et al. Luteinizing hormone (LH)-responsive cushing's syndrome: The demonstration of LH receptor messenger ribonucleic acid in hyperplastic adrenal cells, which respond to chorionic gonadotropin and serotonin agonists in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):230-237. doi: 10.1210/jc.2002-020621

Рукопись получена: 03.07.2020. Одобрена к публикации: 27.11.2020. Опубликовано online: 30.12.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шевэ Анастасия [Anastassia Chevais, MD]**, адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-4794>; eLibrary SPIN:2459-0540; e-mail: anastassia93@gmail.com

Селиванова Лилия Сергеевна, к.м.н. [Liliya S. Selivanova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>; eLibrary SPIN: 5151-3675; e-mail: lise-livanova89@yandex.ru

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

Деркач Дмитрий Анатольевич [Dmitriy A. Derkatch, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2622-8858>; eLibrary SPIN: 9549-1557; e-mail: dmitriy_derkatch@mail.ru

Юкина Марина Юрьевна, к.м.н. [Marina Y. Yukina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; eLibrary SPIN-код: 4963-8340; email: kuronova@yandex.ru

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н., проф. [Dmitriy G. Beltsevich, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; eLibrary SPIN: 4475-6327; e-mail: belts67@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Шевэ А., Селиванова Л.С., Кузнецов Н.С., Деркач Д.А., Юкина М.Ю., Бельцевич Д.Г. Иммуногистохимическое исследование экспрессии aberrantных/эутопических рецепторов у пациентов с макронодулярной гиперплазией надпочечников // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №6. — С. 4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12516>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chevais A, Selivanova LS, Kuznetsov NS, Derkatch DA, Yukina MY, Beltsevich DG. Immunohistochemical study on the expression/hyperexpression of aberrant/eutopic receptors in patients with bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(6):4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12516>

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НОРМОКАЛЬЦИЕМИЧЕСКОГО ВАРИАНТА ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА И ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ГИПЕРКАЛЬЦИУРИИ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ



© Г.Е. Рунова, О.О. Голоунина*, И.В. Глинкина, Ю.П. Сыч, В.В. Фадеев

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

Идиопатическая гиперкальциурия — это гетерогенное генерализованное нарушение, обусловленное различными дефектами транспорта кальция и повышенной его экскрецией с мочой. В качестве основных этиопатогенетических факторов выделяют нарушения метаболизма витамина D, изменение чувствительности рецепторов к кальцитриолу, нарушение процессов реабсорбции кальция в проксимальных канальцах и в восходящем колоне петли Генле. В статье представлено клиническое наблюдение пациентки с идиопатической гиперкальциурией, исходно высоким уровнем паратиреоидного гормона (ПТГ) в отсутствие данных за наличие гиперпаратиреоза. Терапия тиазидными диуретиками позволила добиться нормализации суточной экскреции кальция и снижения концентрации ПТГ. Несмотря на невысокую распространенность идиопатической гиперкальциурии, дифференциальная диагностика данного метаболического нарушения должна проводиться с обязательным учетом клинических и лабораторных данных, а также с заболеваниями, которые могут стать причиной повышенной выработки ПТГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: идиопатическая гиперкальциурия; мочекаменная болезнь; паратиреоидный гормон/паратгормон/ПТГ; витамин D; тиазидные диуретики.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF NORMOCALCEMIC HYPERPARATHYROIDISM AND IDIOPATHIC HYPERCALCIURIA ON THE EXAMPLE OF CLINICAL CASE

© Gyuzel E. Runova, Olga O. Golounina*, Irina V. Glinkina, Yulia P. Sych, Valentin V. Fadeev

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

Idiopathic hypercalciuria is a heterogeneous generalized disorder caused by various defects in calcium transport and increased urinary calcium excretion. The main etiopathogenetic factors are violations of vitamin D metabolism, changes in the sensitivity of calcitriol receptors and violations of the processes of calcium reabsorption in the proximal tubules and in the ascending knee of the Henle loop. This article presents a clinical observation of patient with idiopathic hypercalciuria, initially high levels of parathyroid hormone (PTH) in the absence of hyperparathyroidism. Therapy with thiazide diuretics allowed to achieve normalization of daily urinary calcium excretion and reducing PTH. Despite the low prevalence of idiopathic hypercalciuria, differential diagnosis of this metabolic disorder should be carried out with mandatory consideration of clinical and laboratory data, as well as with diseases that may cause increased PTH production.

KEYWORDS: idiopathic hypercalciuria; urolithiasis disease; parathyroid hormone/PTH; vitamin D; thiazide diuretics.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Идиопатическая гиперкальциурия — генерализованное метаболическое нарушение, характеризующееся повышенной экскрецией кальция с мочой на фоне нормокальциемии и отсутствия вторичных причин гиперкальциурии [1]. Данное заболевание является одной из наиболее частых причин возникновения кальциевого нефролитиаза как у детей (до 40% случаев), так и у взрослых (до 50% случаев) [2, 3]. Распространенность идиопатической гиперкальциурии, по разным данным, составляет 0,6–12,5% [4–6].

В зависимости от патофизиологических механизмов можно условно выделить три вида гиперкальциурии: абсорбтивную, ренальную и резорбтивную (табл. 1) [1, 7]. Необходимо признать, что не всегда можно четко назвать патофизиологический механизм, лежащий в основе гиперкальциурии у конкретного пациента.

Ренальная гиперкальциурия обусловлена специфическим нарушением парацеллюлярной реабсорбции кальция в толстом сегменте восходящей части петли Генле, что сопровождается повышенной экскрецией кальция с мочой и умеренным повышением уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) [8]. Вследствие активной мобилизации кальция из костей и увеличения его всасывания в кишечнике уровень кальция в крови сохраняется в пределах нормы.

Сходные с ренальной гиперкальциурией биохимические изменения могут наблюдаться при нормокальциемическом варианте первичного гиперпаратиреоза (нПГПТ), для которого характерны стойко нормальные значения общего и ионизированного кальция в сыворотке крови в сочетании с высоким уровнем ПТГ при отсутствии причин вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) [9]. Необходимо подчеркнуть, что в случае нПГПТ, особенно у пациентов с признаками аденом или гиперплазии

Таблица 1. Дифференциальная диагностика и подходы к лечению различных видов гиперкальциурии.

Вид гиперкальциурии	Возможные причины	Лабораторные проявления	Подходы к лечению
Абсорбтивная	Повышение абсорбции кальция в кишечнике	Гиперкальциурия	Тиазидные диуретики. Диета с низким содержанием кальция
	Мутации в генах натрий-фосфатного котранспортера IIc типа (NaPi-IIc)	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия, гиперкальциемия, гиперкальциурия, повышение уровня 25(OH)D	Препараты фосфора
	Повышение уровня активной формы витамина D: мутации в гене <i>CYP24A1</i> , кодирующем информацию о структуре фермента 1,25(OH) ₂ D-24-гидроксилаза, стимулирующего превращение активных форм витамина D в неактивную; избыточная доза активных метаболитов витамина D	Гиперкальциемия, гиперкальциурия, снижение ПТГ, высокая концентрация витамина D	Ограничение приема витамина D
Ренальная	Нарушение реабсорбции кальция в почечных канальцах	Гиперкальциурия, повышенный уровень ПТГ, нормокальциемия	Тиазидные диуретики
Резорбтивная	Повышенная костная резорбция. Наиболее часто встречается при первичном гиперпаратиреозе	Гиперкальциемия, гиперкальциурия, высокий уровень ПТГ	Паратиреоидэктомия (в случае ПГПТ). Кальцимиметики: цинакальцет

околощитовидных желез (ОЩЖ), одним из вариантов лечения является паратиреоидэктомия, в связи с чем проведение дифференциальной диагностики с идиопатической гиперкальциурией имеет принципиальное клиническое значение.

Представляем клиническое наблюдение пациентки с идиопатической гиперкальциурией, положительной динамикой ПТГ и нормализацией суточной экскреции кальция на фоне терапии тиазидным диуретиком.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка М. впервые обратилась в Клинику эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (далее — Сеченовский Университет) в возрасте 29 лет перед планированием беременности. Объективно: рост 170 см, вес 88 кг, ИМТ 30,4 кг/м². Семейный анамнез по мочекаменной болезни неотягощен.

Из анамнеза известно, что при обследовании в возрасте 25 лет впервые был выявлен первичный гипотиреоз, развившийся в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита, назначена терапия левотироксином натрия. В течение последних 3 лет принимает препарат в дозе 100 мкг в день, при периодическом контроле тиреотропный гормон (ТТГ) в пределах референсного диапазона. В 2018 г. при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) почек выявлен камень правой почки. В 2019 г. при компьютерной томографии почек: мультилокулярная киста левой почки (III категория по Bosniak), единичная субкапсулярная киста левой почки, единичный конкремент

правой почки. В том же году зафиксирован эпизод интенсивных опоясывающих болей в области малого таза.

В 2018 г. при лабораторных исследованиях неоднократно зарегистрировано повышение уровня ПТГ до 7–10 пмоль/л (1,70–6,40 пмоль/л) в сочетании с гиперкальциурией (экскреция кальция до 10–12 ммоль/сут (1,5–7,50 ммоль/сут)) и нормокальциемией (кальций, скорректированный на альбумин, 2,33 ммоль/л). Употребление продуктов с высоким содержанием кальция пациентка отрицала. С 2018 г. по рекомендации эндокринолога пациентка принимала колекальциферол 15 000 МЕ в неделю с последующим снижением дозы до 10 000 МЕ/нед (исходный уровень 25(OH)D 27 нг/мл). При динамическом контроле через год от начала приема колекальциферола уровень 25(OH)D составил 62,1 нг/мл, ПТГ — 8,1 пмоль/л, экскреция кальция с мочой — 12,4 ммоль/сут.

В 2018 г. на УЗИ ОЩЖ — признаки гиперплазии левой нижней ОЩЖ (рис. 1). При скинтиграфии с технетрилом (99mTc-MIBI) в сочетании с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ) убедительных данных за наличие новообразования ОЩЖ не получено.

Летом 2019 г. пациентке была проведена проба с тиазидным диуретиком. Гидрохлортиазид 50 мг в сутки был назначен на 4 нед, после чего проведено исследование ПТГ и суточной экскреции кальция с мочой. За время лечения коррекции дозы препарата не проводилось. При динамическом обследовании кальций общий составил 2,41 ммоль/л (2,15–2,50 ммоль/л), альбумин 43,81 г/л (35,00–52,00 г/л), отмечена нормализация уровня ПТГ — 4,90 пмоль/л (1,70–6,40 пмоль/л) и экскреции кальция

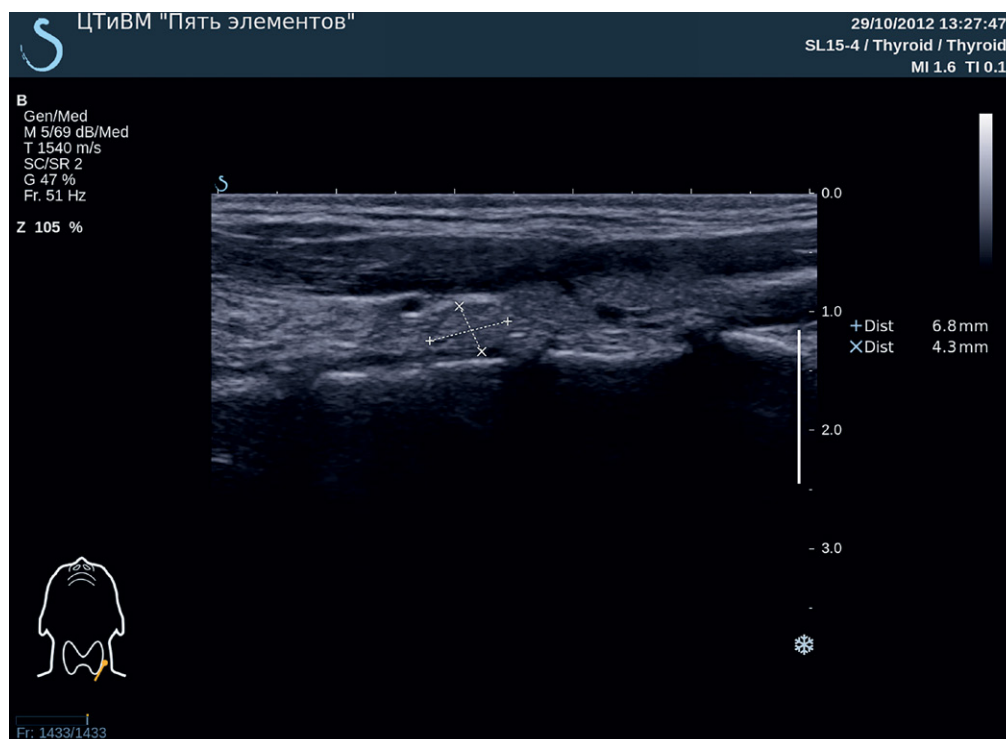


Рисунок 1. Ультразвуковое исследование околощитовидных желез пациентки М.

Описание: Гиперплазия левой нижней околощитовидной железы. Эхографическая структура железы не изменена.

с мочой — 5,92 ммоль/сут, уровень калия на фоне приема тиазидного диуретика сохранялся в пределах референсных значений.

В настоящее время пациентка получает терапию препаратом нативного витамина D (колекальциферол 2000 МЕ в день), тиазидным диуретиком (гидрохлортиазид 50 мг в день), левотироксином натрия 100 мкг в день. Рекомендовано достаточное потребление кальция с продуктами питания, регулярное наблюдение эндокринолога. В случае планирования беременности рекомендована отмена гидрохлортиазида.

ОБСУЖДЕНИЕ

Термин «идиопатическая гиперкальциурия» предложил F. Albright [10] в 1953 г. для обозначения повышенной почечной экскреции кальция в отсутствие таких известных причин гиперкальциурии, как первичный гиперпаратиреоз, почечный канальцевый ацидоз, интоксикация витамином D, саркоидоз, длительная иммобилизация. В настоящее время идиопатическая гиперкальциурия рассматривается как комплексное полигенное генерализованное нарушение, обусловленное различными дефектами транспорта кальция. Около 50% пациентов с данным метаболическим нарушением имеют семейный анамнез мочекаменной болезни [2].

Одной из причин идиопатической гиперкальциурии с кальциевым нефролитиазом может являться полиморфизм гена *CLDN16*, регулирующего парацеллюлярный транспорт ионов кальция и магния в толстом восходящем колоне петли Генле, гена *CLDN14*, ассоциированного с развитием мочекаменной болезни [11], генов *SLC34A1* и *SLC34A3*, кодирующих натрий-фосфатный котранспортер IIa типа (NaPi-IIa) и IIc типа (NaPi-IIc) соответственно [12], *SLC9A3R1*, *NKCC* (Na-K-Cl-cotransporter), *ROMK1*, *OCRL1*, *TRV5* и *TRV6* [13].

Пациенты с идиопатической гиперкальциурией, как правило, имеют высокие концентрации ионов кальция и оксалата в моче и нормальные значения pH мочи. Избыток ионов кальция в моче способствует самопроизвольному образованию кристаллов оксалата кальция и их агрегации с последующим прикреплением кристаллических отложений в области верхушек почечных сосочков на бляшках Рэндалла [14].

В клинической практике предпочтительным методом лечения идиопатической гиперкальциурии является назначение тиазидных диуретиков [15]. Еще в 1984 г. Laerum E. и соавт. [16] сообщили, что лечение гидрохлортиазидом в дозе 50 мг/сут снижало вероятность рецидивов образования камней у пациентов с мочекаменной болезнью: рецидивы нефролитиаза были зарегистрированы у 10 из 25 пациентов в группе плацебо и только у 4 из 23 в группе пациентов, получавших гидрохлортиазид ($p < 0,01$). На фоне лечения тиазидным диуретиком значительно снижались суточная экскреция кальция с мочой, фракционная экскреция кальция и лития. Механизм подобного действия до конца не установлен, однако предполагается, что эти препараты ингибируют Na-K-Cl-котранспортер в дистальных канальцах почек, компенсаторно увеличивая реабсорбцию ионов кальция в проксимальных канальцах и в восходящем колоне петли Генле. Для достижения значимого терапевтического эффекта доза препарата должна составлять 25–50 мг/сут [17]. На сегодняшний день не существует четких рекомендаций относительно длительности применения тиазидных диуретиков, однако основной задачей проводимой терапии является нормализация суточной экскреции кальция с мочой. Максимальный эффект терапии достигается при соблюдении диеты с пониженным содержанием натрия [18].

В представленном нами клиническом случае при исследовании фосфорно-кальциевого обмена неоднократно была подтверждена гиперкальциурия, однако

уровень кальция в крови оставался в референсном диапазоне на фоне повышенного ПТГ. Нормальный уровень кальция в крови в сочетании с высоким уровнем ПТГ возможны при нПГПТ, при ВГПТ на фоне выраженного дефицита 25(OH)D, хронической болезни почек, синдроме мальабсорбции при заболеваниях ЖКТ, остеомалации и фиброзном остеоите, при лечении препаратами лития [9]. С целью дифференциальной диагностики нПГПТ и ВГПТ была проведена проба с колекальциферолом, однако, несмотря на назначение нативных метаболитов витамина D и достижение целевого уровня 25(OH)D, не произошло снижения концентрации ПТГ, что позволило исключить ВГПТ на фоне дефицита витамина D. В то же время сама по себе ренальная гиперкальциурия может сопровождаться развитием ВГПТ вследствие нарушения реабсорбции кальция в толстом восходящем колоне петли Генле и, как следствие, компенсаторной выработки ПТГ с целью предотвращения гипокальциемии [2]. Длительная стимуляция ПТГ в течение нескольких месяцев и лет нередко сопровождается гиперплазией ОЩЖ, что наблюдалось у нашей пациентки.

Наиболее вероятным диагнозом на данном этапе обследования представлялась идиопатическая гиперкальциурия, в связи с чем было принято решение о проведении терапии тиазидными диуретиками. Тиазидные диуретики сами по себе не вызывают гиперкальциемию, однако могут усугубить существующую на фоне ПГПТ или любой другой причины, обуславливающей чрезмерное поступление кальция в кровоток [19]. Основной причиной гиперкальциурии при нПГПТ является резорбция костей под действием ПТГ и компенсаторного повышения экскреции кальция почками. При нПГПТ применение тиазидных диуретиков приводит к усилению реабсорбции кальция в проксимальных почечных канальцах и переводит нормокальциемический вариант ПГПТ в гиперкальциемический [20]. В отличие от этого, при ренальной форме гиперкальциемии лечение тиазидными диуретиками приводит к прекращению компенсаторной выработки ПТГ, и ВГПТ компенсируется вместе с устранением гиперкальциурии [2]. Именно на этом основана проба с тиазидными диуретиками при проведении дифференциальной диагностики между первичным и вторичным

гиперпаратиреозом. Назначение гидрохлортиазида в дозе 50 мг/сут позволило достичь нормализации суточной экскреции кальция и привело к снижению уровня ПТГ. Учитывая потенциальный риск развития гипокалиемии на фоне приема тиазидных диуретиков, рекомендован контроль уровня калия в сыворотке крови в динамике и увеличение потребления продуктов, богатых калием.

Представленный клинический случай подтверждает, что, несмотря на невысокую распространенность, идиопатическая гиперкальциурия не должна исключаться из дифференциально-диагностического поиска. Своевременное лечение данного метаболического нарушения позволит снизить частоту развития нефролитиаза и улучшить качество жизни пациентов, а также избежать неоправданного хирургического лечения в случае ошибочной постановки диагноза нормокальциемического ПГПТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на общемировой интерес к проблеме идиопатической гиперкальциурии, ее патофизиология остается малоизученной, а рекомендации по диагностике и лечению не разработаны. Дифференциальная диагностика данного метаболического нарушения должна проводиться с обязательным учетом клинических и лабораторных данных, с заболеваниями, которые могут стать причиной повышенной выработки ПТГ. Рекомендовано проводить определение уровней общего кальция, альбумина, фосфора, сывороточного уровня ПТГ, суточной экскреции кальция с мочой у больных, имеющих клиническую картину мочекаменной болезни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования

Согласие пациента. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в медицинском журнале.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Coe FL, Worcester EM, Evan AP. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(9):519-533. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.101>
2. García Nieto VM, Luis Yanes MI, Tejera Carreño P, Perez Suarez G, Moraleda Mesa T. La hipercalcemia idiopática revisada. ¿Anomalia metabólica o enfermedad? *Nefrología.* 2019;39(6):592-602. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.02.011>
3. Мальцев С.В., Михайлова Т.В., Кравцова О.А. Генетические и клинические аспекты нефролитиаза и нефрокальциноза у детей с гиперкальциурией // Практическая Медицина. — 2014. — Т. 85. — №9. — С. 118-125. [Maltsev SV, Mikhailova TV, Kravtsova OA. Genetic and clinical aspects of nephrolithiasis and nephrocalcinosis in children with hypercalciuria. *Practical Medicine* 2014;85(9):118-125. (In Russ.).]
4. Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of Kidney Stones in the United States. *Eur Urol.* 2012;62(1):160-165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.03.052>
5. Trinchieri A, Montanari E. Prevalence of renal uric acid stones in the adult. *Urolithiasis.* 2017;45(6):553-562. doi: <https://doi.org/10.1007/s00240-017-0962-5>
6. Courbebaisse M, Prot-Bertoye C, Bertocchio J-P, et al. Lithiase rénale de l'adulte : des mécanismes au traitement médical préventif. *La Rev Médecine Interne.* 2017;38(1):44-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.05.013>
7. Михеева Н.М., Зверев Я.Ф., Выходцева Г.И. Современные представления об этиологии и патогенезе идиопатической гиперкальциурии // Нефрология. — 2015. — Т. 19. — №4. — С. 29-40. [Mikheeva NM, Zverev YaF, Vykhodceva GI. Modern views on idiopathic hypercalciuria aetiology and pathogenesis. *Nephrology* 2015;19(4):29-40. (In Russ.).]
8. Worcester EM, Coe FL, Evan AP, et al. Evidence for increased postprandial distal nephron calcium delivery in hypercalciuric stone-forming patients. *Am J Physiol Physiol.* 2008;295(5):F1286-F1294. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.90404.2008>
9. Баранова И.А., Зыкова Т.А. Нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз — «новая эра» в диагностике старого заболевания // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №4. — С. 236-244. [Baranova IA, Zyкова TA. Normocalcemic primary hyperparathyroidism — «new era» in diagnosis of an old disease. *Problems of Endocrinology.* 2017;63(4):236-244. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201763423.6-244>

10. Albright F, Henneman P, Benedict PH, et al. Idiopathic hypercalciuria: a preliminary report. *Proc R Soc Med.* 1953;46(12):1077–1081.
11. Arcidiacono T, Simonini M, Lanzani C, et al. Claudin-14 Gene Polymorphisms and Urine Calcium Excretion. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(10):1542–1549. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.01770218>
12. Wagner CA, Rubio-Aliaga I, Hernando N. Renal phosphate handling and inherited disorders of phosphate reabsorption: an update. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(4):549–559. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3873-3>.
13. Palsson R, Indridason OS, Edvardsson VO, et al. Genetics of common complex kidney stone disease: insights from genome-wide association studies. *Urolithiasis.* 2019;47(1):11–21. doi: <https://doi.org/10.1007/s00240-018-1094-2>
14. Favus M. *Nephrolithiasis* / In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
15. Grieff M, Bushinsky DA. Diuretics and disorders of calcium homeostasis. *Semin Nephrol.* 2011;31(6):535–541. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2011.09.008>
16. Laerum E, Larsen S. Thiazide Prophylaxis of Urolithiasis. *Acta Med Scand.* 1984;215(4):383–389. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1984.tb05023.x>
17. Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, et al. Medical Management to Prevent Recurrent Nephrolithiasis in Adults: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(7):535. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00005>
18. Damasio PC, Amaro CR, Cunha NB, et al. The role of salt abuse on risk for hypercalciuria. *Nutr J.* 2011;10(1):3. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-10-3>
19. Alon US. The Effects of Diuretics on Mineral and Bone Metabolism. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2018;15(4):291–297. doi: <https://doi.org/10.17458/per.vol15.2018.a.DiureticsMineralBoneMetabolism>
20. Zavatta G, Clarke BL. Normocalcemic Hyperparathyroidism: A Heterogeneous Disorder Often Misdiagnosed? *J BMR Plus.* 2020;4(8):e10391. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10391>

Рукопись получена: 24.09.2020. Одобрена к публикации: 16.12.2020. Опубликовано online: 30.12.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Голоунина Ольга Олеговна [Olga O. Golounina**, Student, Medical faculty]; адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2320-1051>; eLibrary SPIN: 7793-2123; e-mail: olga.golounina@mail.ru

Рунова Гюзель Евгеньевна, к.м.н. [Gyuzel E. Runova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2144-8595>;
eLibrary SPIN: 3639-6932; e-mail: guzelvolkova@yandex.ru

Глинкина Ирина Владимировна, к.м.н. [Irina V. Glinkina, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8505-5526>;
eLibrary SPIN: 2731-2400; e-mail: irina_glinkina@rambler.ru

Сыч Юлия Петровна, к.м.н. [Yulia P. Sych, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7000-0095>;
eLibrary SPIN: 3406-0978; e-mail: juliasytch@mail.ru

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Valentin V. Fadeyev, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417; email: walfad@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Рунова Г.Е., Голоунина О.О., Глинкина И.В., Сыч Ю.П., Фадеев В.В. Дифференциальная диагностика нормокальциемического варианта первичного гиперпаратиреоза и идиопатической гиперкальциурии на примере клинического случая // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №6. — С. 13-17. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12677>

TO CITE THIS ARTICLE:

Runova GE, Golounina OO, Glinkina IV, Sych YP, Fadeev VV. Remote monitoring and treatment of children and adolescents with type 1 diabetes. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(6):13-17. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12677>

ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ ДИАЛИЗОМ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ



© С.А. Мартынов^{1*}, А.С. Северина¹, И.И. Ларина¹, М.Ш. Шамхалова¹, С.В. Арзуманов², А.В. Пинчук³, М.В. Шестакова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Москва, Россия

³Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

Трансплантация почки (ТП) считается уникальным методом заместительной почечной терапии, позволяющим пациентам с сахарным диабетом 1 типа (СД1) с диабетической нефропатией на терминальной стадии почечной недостаточности, находящимся на лечении программным диализом (перитонеальный диализ и гемодиализ), повысить качество жизни и ее продолжительность. В настоящее время создание и внедрение инновационных технологий по управлению диабетом и современных иммуносупрессантов позволяют достигать лучших результатов реабилитации пациента с СД1 после пересадки почки, особенно в короткие сроки после начала диализной терапии. Для снижения ранних и поздних осложнений после ТП важнейшее значение имеет предтрансплантационное обследование пациента с СД1 перед включением его в лист ожидания. Подготовка к пересадке почки охватывает такие мероприятия, как эффективный контроль гликемии, проведение адекватной диализной терапии, диагностика других осложнений диабета и различных сопутствующих заболеваний, особенно сердечно-сосудистой системы, тяжесть которых является определяющим фактором в принятии решения о перспективе ТП. Кроме того, выявление и лечение любого инфекционного процесса, своевременная вакцинопрофилактика, тщательный онкопоиск представляют основу программы подготовки пациента к пересадке почки, обеспечивающей наилучшую выживаемость почечного трансплантата и реципиента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трансплантация почки; сахарный диабет 1 типа; контроль гликемии; сердечно-сосудистый риск, инфекция, опухоль.

PREPARATION OF THE DIALYSIS PATIENT WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS FOR KIDNEY TRANSPLANTATION

© Sergey A. Martynov^{1*}, Anastasia S. Severina¹, Irina I. Larina¹, Minara Sh. Shamkhalova¹, Sergey V. Arzumanov², Alexey V. Pinchuk³, Marina V. Shestakova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Radiological Research Centre, Moscow, Russia

³Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

Kidney transplantation is unique method of renal replacement therapy, allowing to improve quality and duration of life for patients with diabetes mellitus type 1 (DM1) and end-stage renal disease (ESRD) on dialysis therapy. Recently using of innovation technologies for diabetes management and modern immunosuppression enable achieving better results of posttransplant rehabilitation for patients with DM1, especially if kidney transplantation is performed early after initiation of dialysis. Detailed examination of patient with DM1 before potential kidney transplantation is very important to reduce of early and late postoperative complications. Kidney transplantation preparation includes effective glycemic control, adequate dialysis therapy, treatment of diabetes and ESRD complications and concomitant conditions, especially cardiovascular diseases, accounting for kidney transplantation perspective. Furthermore, diagnostics and treatment of any infectious process, timely vaccination, cancer screening are basic approaches of kidney transplantation preparation program, providing the best survival rate of kidney graft and patient.

KEYWORDS: kidney transplantation; diabetes mellitus type 1; glycaemia control; cardiovascular risk; infection; cancer.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation (IDF)), в 2019 г. численность населения с сахарным диабетом (СД) в мире составляла 463 млн человек, причем к 2045 г. ожидается увеличение этого показателя на 51% — до 700 млн. чел [1]. В структуре СД лица с СД 1 типа (СД1)

занимают от 5 до 10% [1, 2]. В исследовании National Health Interview Survey 2016–2017, проведенном в США, пациенты с СД1 составляли 5,6% всего количества людей с диабетом [3], а согласно сведениям Федерального регистра СД, среди российской популяции пациентов с диабетом СД1 страдают 6% [4]. Течение СД1 сопровождается формированием микрососудистого осложнения со стороны почек — диабетической нефропатии (ДН).

В Российской Федерации (РФ) распространенность ДН у пациентов с СД1 достигает 20,1% [5]. Частота развития почечной недостаточности у пациентов с ДН начинает увеличиваться при длительности заболевания более 15 лет с дальнейшим формированием у 10–35% пациентов терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) [6–8]. В настоящее время в мире на заместительной почечной терапии (ЗПТ) (гемодиализ (ГД), перитонеальный диализ (ПД) и трансплантация почки (ТП)) находятся более 2,5 млн человек, а к 2030 г. предполагается удвоение их численности [9]. Наиболее доступными и распространенными видами ЗПТ являются ГД и ПД. По данным регистра US Renal Data System (USRDS) 2019 (США), пациенты с СД преобладают среди лиц, находящихся на лечении ГД и ПД, — 46,6% (218 282 человек) и 38,4% (20 255 человек) соответственно [10]. По информации Российского диализного общества (РДО), на 31.12.2018 г. в Российской Федерации (РФ) лечение программным ГД получали 42 621 человек, ПД — 2585 человек [11]. По ранее опубликованным данным РДО, среди популяции пациентов, находящихся на лечении ГД и ПД, лица с СД составили всего 13,8% и 14,6% соответственно [12].

В настоящее время успешная пересадка почки может полноценно компенсировать отсутствие функции нативных почек и дает уникальную возможность пациентам, находящимся на лечении хроническим диализом, улучшить качество жизни и удлинить ее продолжительность. По данным финского исследования, средняя выживаемость пациентов с СД1 с сохранной функцией трансплантата почки достигала 15,5 года, у пациентов с нефункционирующим трансплантатом и вновь начавших диализную терапию — 10,7 года, в то время как у лиц, находящихся на лечении хроническим диализом, всего 2,4 года (рис. 1) [13].

Впервые трансплантация трупной почки человеку была проведена в 1933 г. советским хирургом Ю.Ю. Вороновым (г. Харьков, Украинская ССР), но, несмотря на проходимость сосудов, пересаженная почка не функционировала. Первый успешный опыт ТП от однояйцевого близнеца был выполнен в 1954 г. в г. Бостоне (США). Вместе с тем одновременно предпринимались разные попытки подавления иммунитета, вплоть до тотального облучения тела реципиента. Применение с 1960-х гг. иммуносупрессивных препаратов, таких как азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат и преднизолон, и подбор донора почки по системе генов, контролирующих синтез антигенов гистосовместимости (человеческие лейкоцитарные антигены; Human Leukocyte Antigens (HLA)), способствовали улучшению исходов пересадки почки. В дальнейшем, начиная с 1970-х гг., прорыв в изучении важнейшей роли иммунной системы, а именно комплекса тканевой совместимости по системе HLA, в выживаемости пересаженной почки, разработка и внедрение новых консервирующих растворов для почечного трансплантата, современных иммуносупрессантов, а также создание и усовершенствование законодательной базы организации трансплантации донорской и трупной почки позволили усовершенствовать технологию ТП и расширили ее доступность [14, 15].

Частота трансплантации почки и основные положения отбора пациентов

В то время как, по данным US Renal Data System (USRDS) 2019, пациенты с СД составляют основную часть в структуре диализной популяции, количество лиц с СД и пересаженной почкой уступает числу пациентов с недиабетической почечной патологией (гломерулонефрит, поликистоз и другие заболевания почек), перенесших ТП — 21,8% (48 644 человека) и 60,7% (135 220 человек)

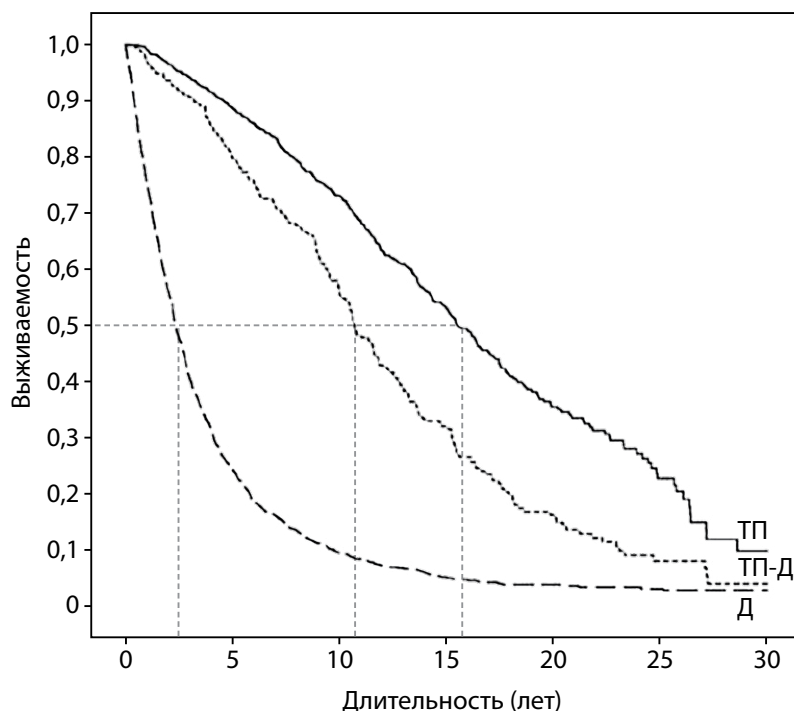


Рисунок 1. Выживаемость пациентов с сохранной функцией почечного трансплантата (873 чел.; ТП), пациентов, начавших лечение диализом после утраты почечного трансплантата (273 чел.; ТП-Д), и пациентов, находящихся на лечении диализом (1273 чел.; Д), с момента начала лечения диализом (оценка по Kaplan–Meier) [13].

соответственно. Между тем, из 3666 проведенных ТП в год (в 2017 г.) всего 466 пациентов с СД подверглись пересадке почки (12,7% от общего числа реципиентов) [10]. По сведениям РДО от 31.12.2018 г., в РФ число пациентов с функционирующим почечным трансплантатом составляет 9747 человек [11]. В последнее время наблюдается стабильный рост объема выполняемых ТП — в 2019 г. было проведено 1473 ТП по сравнению с 1361 операцией, проведенной в 2018 г., тем не менее, потребность в пересадке почки сохраняется высокой [16].

Отсутствие медицинских противопоказаний к проведению ТП может явиться существенным основанием для включения пациента с СД1 в лист ожидания в качестве кандидата на пересадку почки, но в то же время необходимо учесть и социальный фактор, играющий значительную роль в успешной посттрансплантационной реабилитации реципиента.

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России были определены критерии отбора пациентов с СД1 для ТП и поджелудочной железы, включающие оценку коморбидности реципиента, длительность заместительной почечной терапии и доступность различных вариантов трансплантологической помощи. В частности, в лист ожидания ТП могут включаться пациенты с СД1, даже перенесшие перитониты и ампутации конечностей в анамнезе. Кроме того, пациенты со сроком пребывания на диализе более 2 лет должны быть ориентированы на изолированную ТП, в то время как сочетанную пересадку почки и поджелудочной железы целесообразно выполнить до 2 лет нахождения на лечении диализом [17]. Эти рекомендации также подтверждаются наблюдением за 1529 пациентами с СД1, перенесшими одновременно ТП и поджелудочной железы, из базы данных Organ Procurement Transplant Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS). Описанные данные свидетельствуют, что 7-летняя выживаемость была значимо ниже у реципиентов с длительностью диализной терапии до 2 лет по сравнению с пациентами, которым была проведена превентивная додиализная пересадка органов (76% и 87% соответственно; $p < 0,001$) [18]. Следовательно, выполнение ТП пациентам с СД1 в короткие сроки от начала диализной терапии может иметь наилучший прогноз, так как длительное нахождение на диализе потенциального кандидата на ТП и наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний могут негативно отразиться на регенеративных возможностях организма после ТП и последующей за ней иммуносупрессии [17]. Однако допускается и индивидуальный, персонализированный подход к срокам проведения ТП с учетом сопутствующей патологии и различных обстоятельств.

Вместе с тем, при ожидаемой продолжительности жизни у диализного пациента менее 1 года, рекомендуется воздержаться от пересадки почки [14]. Кроме того, некоторые пациенты с СД1 могут иметь сопутствующий первичный гломерулонефрит (фокально-сегментарный гломерулосклероз, мембранозная и IgA-нефропатия) и системные заболевания с поражением почек (тромботические микроангиопатии, системная красная волчанка и др.). Поэтому при планировании ТП необходимо оценить вероятный риск возвратной патологии почечного

трансплантата. Риск рецидива нефропатии в трансплантате не исключает возможности повторной пересадки почки, кроме как в случае плазматочной дискразии (множественной миеломы и болезни отложения моноклональных иммуноглобулинов (MIDD) и AL-амилоидоза) [14, 19, 20].

Цель предтрансплантационной подготовки

Основными целями предтрансплантационной подготовки пациента с СД1, находящегося на лечении ГД и ПД и имеющего перспективы к проведению ТП, являются достижение компенсации углеводного обмена, проведение эффективной диализной терапии, выявление и лечение сопутствующих заболеваний и патологических состояний, которые могут быть причиной развития осложнений во время и после пересадки почки и оказывать неблагоприятное влияние на почечную и общую выживаемость реципиента. Следовательно, первостепенное значение имеет тщательное комплексное обследование различных органов и систем у кандидата на пересадку почки, которое позволит определить вероятность развития периоперационных рисков при ее выполнении. В связи с этим организация этапа обследования потенциального реципиента с СД1 требует работы мультидисциплинарной команды, т.е. совместного участия не только эндокринолога, трансплантолога и нефролога, но и врачей других специальностей (кардиолога, офтальмолога, сосудистого хирурга, специалиста по диабетической стопе, психолога и др.). Необходимо иметь в виду, что пациент может быть включен в лист ожидания до начала ЗПТ диализом, когда прогресс заболевания очевиден. Поэтому при планировании донорской (родственной) и додиализной ТП обследование пациента следует начинать за 6–12 мес до предполагаемого начала диализной терапии. Согласно рекомендациям международного консорциума Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), проведение превентивной пересадки родственной или трупной почки возможно пациентам с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) < 10 мл/мин/1,73 м² или выше при наличии симптомов терминальной почечной недостаточности [20].

План обследования пациента с СД1 в рамках программы подготовки к ТП представлен в таблице 1 [14, 19, 20].

Правовые и психологические аспекты

Уже в рамках подготовки к инициации диализной терапии (при снижении СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), независимо от социального статуса, пола и расы, пациент с СД1 должен получить исчерпывающую информацию о возможности пересадки донорской (родственной) или трупной почки и быть ознакомлен с законом РФ от 22.12.1992 № 4180-1 (ред. от 23.05.2016) «О трансплантации органов и (или) тканей человека». При необходимости пациент должен знать о наличии у него права получить «второе мнение» о перспективе ТП у врачей в других медицинских учреждениях [20, 21].

Весьма важное значение имеет осознание самим пациентом соотношения пользы и риска от предстоящей ТП. Необходимо четкое понимание пациентом изменения образа жизни, режима приема лекарственных средств, регулярного контроля за клинико-лабораторными данными и посещения врачей после ТП. Приверженность

Таблица 1. Обследование пациентов с сахарным диабетом 1 типа, кандидатов на трансплантацию почки.

Основные виды исследований	Дополнительные исследования, проводимые по показаниям
• Общий анализ крови • Биохимический анализ крови • Электролиты крови • Гликированный гемоглобин • Коагулограмма • Паратиреоидный гормон • Общий анализ мочи • Посев мочи на микрофлору и чувствительность к антибиотикам • Группа крови и резус-фактор • HLA-типирование • Исследование на HLA-антитела • Скрининг на гепатит В и С, цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека, Эпштейна–Барр и простого герпеса • Реакция Вассермана • Туберкулиновая проба • Рентгенография органов грудной клетки • ЭКГ • Эхо-КГ • Коронароангиография • Эзофагогастродуоденоскопия • УЗИ органов брюшной полости • УЗИ почек и мочевого пузыря • Маммография • Мазок из шейки матки • Денситометрия • Консультации специалистов (офтальмолога, кардиолога, стоматолога, отоларинголога, гинеколога, дерматолога, специалиста по диабетической стопе, сосудистого хирурга, психолога) • Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, подвздошных сосудов и сосудов нижних конечностей	• Суточное мониторирование глюкозы крови • Тиреотропный гормон • Витамин D • Простат-специфический антиген (общий и свободный) крови • Скрининг на гепатит D • Анализ на <i>Helicobacter pylori</i> • КТ органов грудной клетки • КТ органов брюшной полости • Спирометрия • Холтеровское мониторирование • Стресс-эхокардиография • Суточное мониторирование АД • Цистоскопия • Консультации специалистов (пульмонолог, гастроэнтеролог, гепатолог, инфекционист, уролог, невролог, психиатр) • МРТ артерий головного мозга • Ангиография подвздошных сосудов • Ангиография сосудов нижних конечностей • Транскутанная оксиметрия • Колоноскопия

к этим мероприятиям является одним из ключевых факторов выживаемости не только почечного трансплантата, но и самого реципиента. По этой причине оценка степени приверженности пациента к проводимым лечебно-диагностическим мероприятиям до и после ТП, наличия каких-либо психологических барьеров к пересадке почки вносит большой вклад в предупреждение развития посттрансплантационных осложнений и потери функции трансплантата. Отсутствие у пациента приверженности к лечению, адекватной социальной поддержки, а также способности к самообслуживанию может быть причиной отказа в ТП. С этих позиций в программу дотрансплантационного обследования должна быть включена консультация психолога [14, 20].

Оценка сердечно-сосудистой системы — ахиллесова пята подготовки пациента к трансплантации почки

Несмотря на современные методы лечения диабета и его осложнений, течение СД1 ассоциируется с высоким уровнем летальности, которая в 3–4 раза превышает общепопуляционные показатели [22]. По данным финского регистра СД (the FinnDiane Study Group), у па-

циентов с СД1 и нормоальбуминурией смертность была в 4,43 раза выше, чем у лиц без диабета, в основном за счет развития острых осложнений СД (гипо- и гипергликемия, диабетический кетоацидоз) и ишемической болезни сердца (ИБС) [23]. Также было продемонстрировано, что наличие микроальбуминурии, протеинурии и терминальной стадии ХБП у пациентов с СД1 ассоциировано с увеличением смертности в 2,8, 9,2 и 18,3 раза соответственно по сравнению со «стандартизованным коэффициентом смертности» в общей популяции населения, при этом летальность от сердечно-сосудистой патологии в этих группах составляла 56%, 45% и 58% соответственно [24].

Исследование The Hemodialysis study (HEMO) с участием 1846 человек (из них 46% были с СД) показало, что 40% пациентов с ХБП на этапе инициации диализной терапии уже имеют сердечно-сосудистые заболевания, а причиной 63% случаев госпитализаций пациентов, находящихся на лечении диализом, явились заболевания коронарных артерий [25]. Rostand S.G. и соавт. выявили, что 73% диализных пациентов имеют сужение коронарных артерий средней степени (стеноз 50%) и более [26].

Данные регистра японского общества диализной терапии указывают, что наиболее частой причиной смертности пациентов на диализе является кардиоваскулярная патология (32,7%), включающая летальность от сердечной недостаточности (23,9%), острого инфаркта миокарда (ИМ) (4,1%) и внезапной коронарной смерти (4,7%) [27]. Поскольку пациенты с СД1 с различными стадиями снижения фильтрационной функции почек представляют особую группу риска по сердечно-сосудистым заболеваниям, необходимо особо тщательно проводить обследование с участием кардиолога в рамках предтрансплантационной подготовки.

Среди пациентов с СД1, находящихся на лечении ГД и ПД и включенных в лист ожидания на пересадку почки, бессимптомное заболевание коронарных артерий при проведении коронароангиографии (КАГ) было выявлено у 65% [28]. Кроме того, при СД1 наблюдается выраженная кальцификация коронарных артерий и часто встречается так называемый артериосклероз (артериокальциноз, медиакальциноз) Менкеберга, который, в отличие от атеросклероза, характеризуется поражением средней оболочки артерий при отсутствии поражений внутренней (интимы) и наружной (адвентиции) оболочек, с формированием дегенеративных и склеротических изменений, больше связанных с накоплением солей кальция (кальциноз). Следовательно, существенное значение имеет выявление перед ТП у пациентов с СД1 стеноза коронарных артерий, кальцификации и стеноза аортального клапана и крупных сосудов [29–31].

Общепринятыми методами исследования сердечно-сосудистой системы являются электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (Эхо-КГ), в том числе стресс-Эхо-КГ, и суточное непрерывное мониторирование ЭКГ (холтеровское мониторирование), позволяющие диагностировать различные нарушения сердечного ритма, ишемию миокарда, особенно бессимптомную, электролитные нарушения, различные пороки сердца и инфекционный эндокардит. Интерпретация данных стресс-эхокардиографии в немалой степени зависит от квалификации исследователя, и данный метод считается недостаточно чувствительным, чтобы полностью исключить недостаточность кровоснабжения сердечной мышцы [14, 18]. При выявлении признаков перенесенного ИМ (патологический зубец Q и признаки гипокинезии/акинезии миокарда) необходимо проведение КАГ для исключения ЗКА. Вместе с тем, в связи с высокой распространенностью бессимптомного ЗКА у пациентов с СД1, выполнение КАГ должно быть включено в перечень обязательных манипуляций перед ТП, как золотой стандарт диагностики ИБС. Хотя последнее руководство консорциума KDIGO по подготовке пациентов к ТП рекомендует отдавать предпочтение неинвазивным методам диагностики ЗКА у пациентов с подозрением на его бессимптомное течение и высоким риском его развития, а также воздержаться от проведения реваскуляризации коронарных артерий, исключительно для снижения развития периперационного сердечно-сосудистого события [20]. Между тем в настоящее время восстановление кровотока миокарда путем стентирования коронарных артерий и аортокоронарного шунтирования (АКШ) перед включением пациента в лист ожидания становятся рутинными в клинической практике в соответствии с ло-

кальным протоколом подготовки пациентов к ТП, а летальность диализных пациентов при проведении АКШ не отличается от таковой у лиц без ХБП [19, 32].

Декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (III и IV функциональный класс по классификации NYHA), ЗКА тяжелой степени (поражение трех и более сосудов), снижение сердечного выброса <30%, выраженное повреждение клапанного аппарата сердца, по сути, являются причиной отказа в ТП. Тем не менее ведущую роль в перспективах пациента на пересадку почки играет сердечно-сосудистый прогноз, риск развития кардиоваскулярных событий в посттрансплантационном периоде. Если пациент с ХСН (III и IV функциональный класс по классификации NYHA) в остальном подходит как кандидат на ТП, то можно рассматривать возможность сочетанной пересадки сердца и почки. Вместе с тем после острого ИМ и стентирования коронарных артерий ТП должна быть отложена на необходимое для полноценной реабилитации время [20, 33].

Для исключения поражения крупных надортальных сосудов (атеросклеротическое сужение, аневризма) и его коррекции при необходимости рекомендуется проведение дуплексного сканирования (ДС) сонных (общая, наружная и внутренняя), подключичных, позвоночных артерий и их ветвей [19]. При наличии у пациента с СД1 сопутствующей аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (АДПКБП), родственников с аневризмой сосудов головного мозга или перенесших субарахноидальное кровоизлияние, желательное выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) сосудов головного мозга для поиска аневризмы внутричерепных сосудов, которая может встречаться в 37% случаев. Выявлено, что формирование аневризмы сосудов головного мозга является следствием ремоделирования гладкомышечных и эндотелиальных клеток сосудистой стенки из-за нарушения функции и потери в них белка полицистина, связанных с генетической мутацией, ассоциированной с АДПКБП [19, 34].

Принимая во внимание технику операции, необходимо предварительно оценить состояние подвздошных артерий и вен будущего реципиента методом ДС или ангиографии для предупреждения пре- и постанастомозных стенозов, особенно у пациентов с СД1 с заболеванием периферических сосудов [19]. Пациентам, перенесшим стентирование подвздошных артерий, пересадка почки проводится при возможности создания сосудистого анастомоза между почечным трансплантатом и нативной артерией [20].

СД1 тесно ассоциируется с риском развития заболевания периферических артерий (ЗПА). При наличии ДН относительный риск формирования ЗПА увеличивается в 3 раза, при длительности диабета 20–29 лет — в 28,9 раза, более 30 лет — в 51,1 раза [35]. По данным различных исследований, от 23 до 45,9% диализных пациентов страдают ЗПА [36]. Следовательно, пациента с СД1 перед включением в лист ожидания следует обследовать на наличие ЗПА при помощи ДС артерий нижних конечностей, перкутанной оксиметрии нижних конечностей и ангиографии. ЗПА, ампутации нижних конечностей не должны являться причиной воздержания от ТП [17, 20]. Однако перед трансплантацией необходимо излечить имеющуюся инфицированную незаживающую

рану стопы, а при выявлении ишемии нижних конечностей — провести реваскуляризацию артерий методом баллонной ангиопластики [20]. Эти мероприятия осуществляются при тесном сотрудничестве специалиста по диабетической стопе и сосудистого хирурга.

Пациенты с СД1, ЗПА и ИБС, находясь в листе ожидания, могут продолжать прием одного антиагрегантного средства (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тикагрелол). Вместе с тем пациентам, получающим двойную антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), необходима отсрочка ТП в предписанный период лечения, так как приостановка лечения может быть чревата риском развития тромбирования стента, а продолжение — кровотечением при оперативном вмешательстве. Прием пероральных селективных ингибиторов фактора свертывания крови Ха (FXa) (апиксабан, ривароксабан) исключает пациента из кандидатов на пересадку почки, кроме случаев перевода на лечение варфарином [20].

Пациенты с артериальными и венозными тромбозами, а также с артериальными и венозными тромбозами артериовенозной фистулы и шунта рассматриваются как лица с высоким риском тромбоза почечных сосудов трансплантата и поэтому подлежат скринингу на тромбофилию, т.е. на предрасположенность к формированию тромбов. Необходимость использования антикоагулянтной (варфарин, ингибиторы Ха фактора и др.), антиагрегантной (клопидогрел и др.) терапии, направленной на предотвращение образования кровяных сгустков, решается индивидуально для каждого пациента, она не должна являться причиной исключения пациента из программы по ТП из-за опасения развития кровотечения в периоперационном периоде, риск которого определяется в зависимости от потенциального преимущества пересадки почки. Следует отметить, что ТП необходимо планировать по крайней мере через 6 мес от момента развития инсульта и 3 мес после транзиторной ишемической атаки [20].

Возраст, психические расстройства, заболевания нервной системы и патология, связанная с образом жизни

Возраст пациента как фактор, который может повлиять на исход ТП, рассматривается в зависимости от тяжести сопутствующей патологии, включая старческую астению [20].

Одними из противопоказаний к ТП являются недостаточно медикаментозно-контролируемое психическое расстройство или его обострение и любая наркозависимость, которые могут повлиять на почечную и общую выживаемость. Однако зависимость от табакокурения не должна являться причиной отказа включения пациента в лист ожидания. В то же время пациенту, злоупотребляющему курением, настоятельно рекомендуется отказ от него либо воздержание от курения как минимум за 1 мес до включения в лист ожидания или до трансплантации родственной почки. Тяжелая степень течения хронической обструктивной болезни легких служит поводом для исключения пациента из программы по ТП [14, 20].

Пациентам с прогрессирующими нейродегенеративными заболеваниями (болезнь Альцгеймера

и Паркинсона, боковой амиотрофический склероз и др.) ТП не показана, если она не улучшит выживаемость, прогноз заболевания нервной системы и качество жизни, хотя при отсутствии прогрессирования когнитивных расстройств возможно обсуждение пересадки почки. Периферическая нейропатия, сопровождающая СД1, не является противопоказанием к ТП, а при ее прогрессировании на фоне уремии интоксикации, по возможности, рекомендуется пересадка почки в доступные короткие сроки [20]. Наличие у пациента с СД1 диабетической нейроостеоартропатии требует коллегиального решения со специалистом по диабетической стопе о возможности пересадки почки с учетом влияния на течение артропатии Шарко приема иммуносупрессивных препаратов, включая преднизолон.

Выявление и лечение инфекционных заболеваний и вакцинопрофилактика

У потенциального реципиента перед ТП обязательно должен быть исключен активный инфекционный процесс любого генеза (бактериальный, вирусный, грибковый, паразитарный), в том числе все формы туберкулеза, особенно латентного, а при его наличии необходимо добиться полного излечения с использованием стандартных протоколов лечения. Выявленные сифилис и паразитарные заболевания должны быть пролечены [20].

Носители вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и пациенты с синдромом приобретенного иммунитета (СПИД) могут исключаться из программы ТП, тем не менее, пациентам с контролируемой при помощи активной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекцией и без заболеваний, связанных со СПИД, может быть проведена пересадка почки в центрах, имеющих опыт работы с данной категорией пациентов [19, 20]. Исследование, проведенное Stock P.G. и соавт., продемонстрировало, что 3-летняя общая выживаемость реципиентов, инфицированных ВИЧ, составляла 88,2%, а почечная — 73,7%, что сопоставимо с таковыми показателями у реципиентов без ВИЧ-инфекции в возрасте ≥ 65 лет. Кроме того, в группе ВИЧ-положительных реципиентов на фоне иммуносупрессии не наблюдался рост числа осложнений, связанных с ВИЧ-инфекцией [37].

Особое внимание следует обратить на поиск у пациента с СД1 очага хронической инфекции, в частности, бессимптомного характера — гайморита, синусита, отита, воспаления корней зубов, которые могут привести к различным осложнениям на фоне иммуносупрессивной терапии. Поэтому необходимо провести обследование у оториноларинголога и полную санацию ротовой полости стоматологом. Пациенты, получающие лечение ПД, должны быть осмотрены на предмет наличия воспаления места выхода перитонеального катетера и туннельной инфекции, при обнаружении которой проводится антибактериальное лечение или удаление катетера [19, 20]. Остеомиелит костей стоп, нередко встречающийся у пациентов с СД1, является противопоказанием к пересадке почки.

Пациенты, получающие лечение ГД, входят в группу риска в отношении инфицирования вирусом гепатита В (ВГВ) и С (ВГС). Риск заражения вирусным гепатитом в большей степени связан с несоответствующей дезинфекцией поверхностей и мест соприкосновения

с пациентом, диализного оборудования, недостаточным владением эксплуатацией аппаратуры для ГД, несоблюдением и пренебрежением мерами санитарно-эпидемиологической безопасности медперсоналом диализных центров при проведении процедуры ГД и парентеральных инъекций. Не исключается заражение пациентов ВГВ и ВГС при посещении стоматолога, проведении какого-либо оперативного вмешательства и других инвазивных процедур вне диализного центра. По данным различных исследований, частота распространения ВГВ и ВГС среди диализной популяции имеет значительные колебания в зависимости от региона и может достигать 20% и 75% соответственно [38, 39]. В США с внедрением строгих мер контроля и предупреждения распространения ВГВ, всеобщей вакцинации удалось снизить частоту инфицирования ВГВ диализных пациентов с 6,2% до 0,06% [40].

Скрининг на ВГВ и ВГС регулярно проводится уже на этапе инициации ЗППТ и во время ее проведения. Все пациенты, как кандидаты на включение в лист ожидания, так и претенденты на ТП, систематически проходят исследование на выявление маркеров ВГВ (HBs-антиген, HBs-антитела и HBs-антитела) и ВГС (анти-HCV-антитела), а при положительных серологических маркерах также на ДНК ВГВ и РНК ВГС с генотипированием для определения инфицированности, активности или хронизации процесса. Кроме того, лица, проживающие в эндемических районах по вирусному гепатиту D (ВГД), с положительными HBs-антигеном или HBs-антителами должны пройти скрининг на его носительство [20, 41].

Наличие ВГВ и ВГС не является причиной отказа в ТП, но оказывает влияние на исход пересадки почки — у пациентов с ВГВ увеличивается смертность на 10%, с ВГС — повышается риск развития тяжелых бактериальных посттрансплантационных осложнений, а в долгосрочном периоде высока вероятность формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. К тому же необходимо иметь в виду возможность развития криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с вирусом гепатита С и вызывающего поражение почечного трансплантата в виде криоглобулинемического гломерулонефрита (при криоглобулинемии смешанного (II) типа) [19].

Пациенты с положительным HBsAg могут быть претендентами на ТП при отсутствии у них цирроза печени, а при его наличии возможна сочетанная пересадка печени и почки [42]. При ВГС пересадка почки может проводиться пациентам с компенсированным циррозом печени (без портальной гипертензии), а при его декомпенсации рекомендуются комбинированная трансплантация печени и почки и лечение ВГС сразу после операции [41]. На современном этапе биопсия печени является золотым стандартом диагностики степени поражения печени, определяющим подход в подготовке к пересадке не только почки, но и печени, а также определения эффекта от проводимой противовирусной терапии (ПВТ) и печеночного прогноза. ПВТ проводится в координации с трансплантологом и инфекционистом с учетом состояния функции печени, тяжести ее фиброза, вирусной нагрузки, предшествующей ПВТ, прогнозируемого времени пребывания в листе ожидания в зависимости от длительности ПВТ, типа донора (живой или

трупный), перспективы проведения сочетанной пересадки печени и почки. Лечение пациентов с позитивным HBsAg пероральными нуклеотидными аналогами ингибитора обратной транскриптазы, влияющими на размножение вируса в организме (адефовир, энтекавир, тенофовир), назначается перед операцией и продолжается до получения неопределяемого титра репликации ДНК ВГВ и уменьшения выраженности фиброза печени. Лечение при ВГС противовирусными препаратами прямого действия, согласно принятым режимам с учетом генотипа вируса (гразопревир/элбасвир, глекапревир/пибрентасвир, софосбувир с ледипасвиром, даклатасвир или симепревир), может быть начато до или после ТП. Исследования показали, что препараты из группы интерферона-α плохо переносятся больными ХБП и малоэффективны, более того, они противопоказаны пациентам после ТП, так как повышают риск развития острого криза отторжения. Поэтому пациентам с ХБП, особенно претендентам на ТП, желательно применять безинтерфероновые схемы ПВТ [41, 42].

Перед ТП потенциальному реципиенту необходимо провести скрининг на носительство цитомегаловируса для своевременного проведения посттрансплантационного профилактического курса противовирусными препаратами (ганцикловир, валганцикловир). При отсутствии противопоказаний необходима обязательная вакцинация в ускоренном режиме против вируса гриппа, пневмококка, столбняка, дифтерии, коклюша, инфекций, вызываемых гемофильной палочкой, опоясывающего лишая, менингококка, гепатита А и В, вируса папилломы человека, а иммунизацию против вируса ветряной оспы, кори, паротита и краснухи, опоясывающего лишая (герпеса) у серонегативных лиц проводят минимум за 4 нед до предполагаемой ТП [14, 20].

Злокачественные новообразования

Риск развития злокачественных новообразований у диализных пациентов в 1,3 раза выше, чем в общей популяции населения. К тому же формированию рака наиболее подвержены диализные пациенты в возрасте 40–59 лет. Среди них чаще всего встречаются новообразования почек, кожи (не меланома), ротовой полости и саркома Капоши [43]. К группе риска по онкологическому заболеванию относятся пациенты с длительным анамнезом курения (≥ 30 пачка/лет). Для исключения рака легких и карциномы мочевого пузыря пациентам из группы риска необходимо провести компьютерную томографию органов грудной клетки и цистоскопию, а наличие цирроза печени является показанием для скрининга на гепатоцеллюлярный рак. В дополнение пациентам, находящимся на лечении диализом ≥ 3 лет, с семейным анамнезом рака почки и с анальгетическим поражением почек необходимо исключить карциному почки [20].

После ТП увеличивается вероятность развития рака, как и риск рецидива злокачественного заболевания, что зависит от его вида, морфологического типа и стадии. Частота повторного проявления злокачественного новообразования выше в первые 2 года после пересадки почки и достигает 53%, в дальнейшем, после 5 лет, она снижается до 13% [44]. Наличие у пациента активного онкопроцесса является противопоказанием к ТП,

за исключением рака простаты (≤ 6 по шкале Gleason), поверхностного рака кожи (не меланома) и в случае опухолей почки размером ≤ 1 см, обнаруженных случайно [20]. Во всяком случае, решение о возможности пересадки почки при онкологическом заболевании в стадии ремиссии принимается совместно с онкологом, трансплантологом, нефрологом и самим пациентом. После лечения злокачественного новообразования выбор времени ТП зависит от первоначального диагноза рака, его типа и стадии [19, 20].

Контроль гликемии перед трансплантацией почки

О влиянии предтрансплантационного контроля гликемии на функцию пересаженной почки на текущий момент имеются лишь единичные работы. Интерес представляет исследование, проведенное Molnar M.Z. и соавт., с длительностью 6 лет, включившее 2872 пациентов с СД, ранее получавших лечение ГД и перенесших ТП. Целью работы явилась оценка влияния контроля гликемии, определяемого по среднему значению гликогемоглобина (HbA_{1c}) перед ТП на различные исходы после ее выполнения. Так, исследователями было показано, что относи-

тельный риск смерти от любых причин у реципиентов с предтрансплантационным уровнем HbA_{1c} от 7 до 8%, от 8 до 9%, от 9 до 10% и $\geq 10\%$ по сравнению с пациентами с HbA_{1c} от 6 до 7% составлял 0,89 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,59–1,36), 2,06 (95% ДИ 1,31–3,24), 1,41 (95% ДИ 0,73–2,74) и 3,43 (95% ДИ 1,56–7,56) соответственно, а отношение риска смерти кардиоваскулярной этиологии — 0,38 (0,13–1,05), 1,78 (0,69–4,55), 1,59 (0,44–5,76) и 4,28 (0,85–21,64) соответственно (рис. 2). Авторы заключают, что предтрансплантационное значение $\text{HbA}_{1c} \geq 8,0\%$ тесно ассоциировано с высокой общей и кардиоваскулярной летальностью, в то время как связь уровня HbA_{1c} с недостаточной и отсроченной функцией трансплантата среди обследованных пациентов не была выявлена. Следовательно, особое значение имеет эффективный контроль гликемии во время лечения диализом для снижения сердечно-сосудистых событий после ТП [45].

Трехлетнее исследование с участием 476 пациентов с СД1 и СД 2 типа (СД2) с пересаженной почкой также не продемонстрировало значимой связи HbA_{1c} до проведения ТП с развитием недостаточности трансплантата.

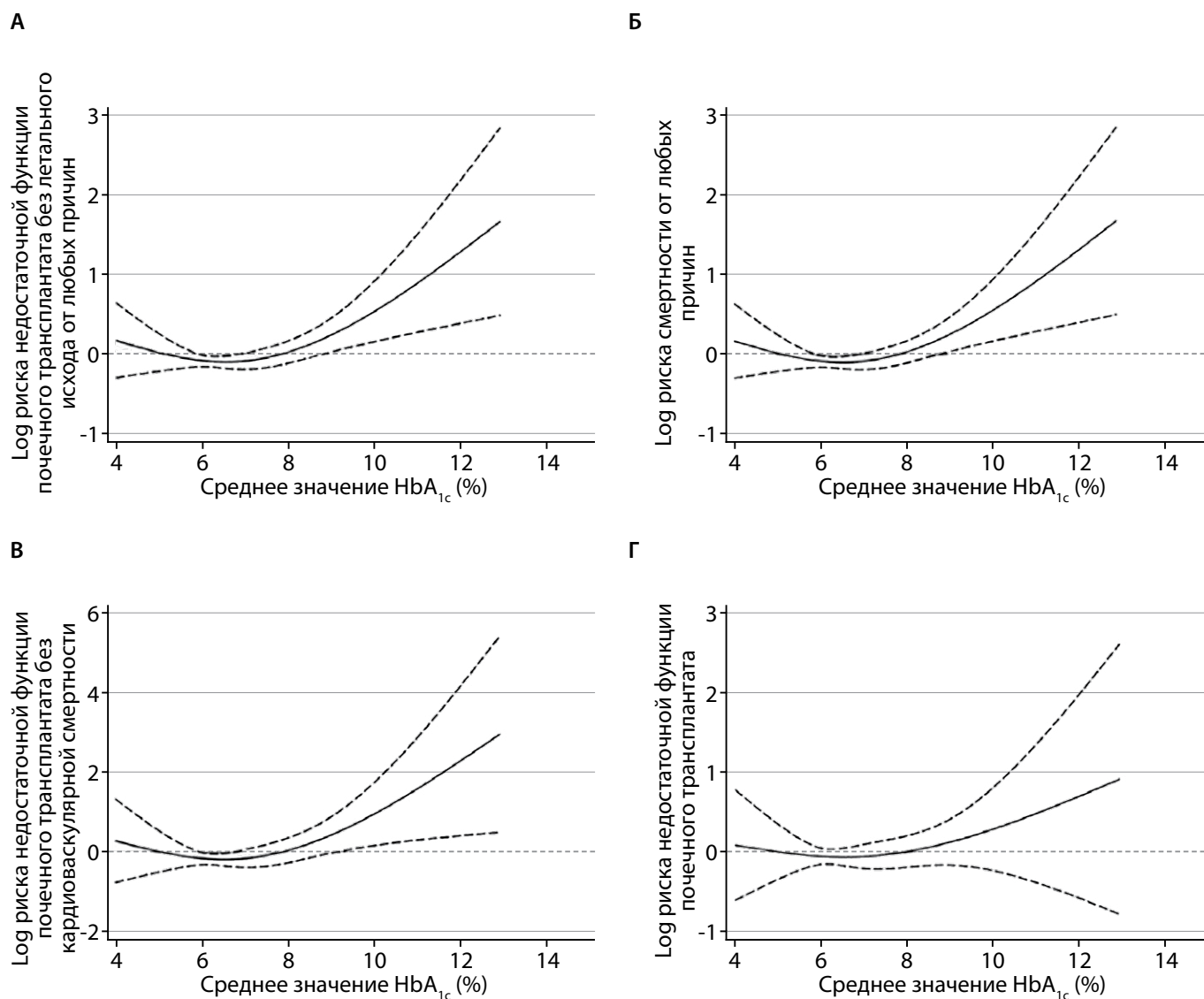


Рисунок 2. Относительный риск (95% ДИ) недостаточной функции почечного трансплантата без летального исхода от любых причин (А), смертности реципиентов от любых причин (Б), недостаточной функции почечного трансплантата без кардиоваскулярной смертности (В) и недостаточной функции почечного трансплантата без летального исхода (Г) в зависимости от среднего значения HbA_{1c} перед пересадкой почки у 2872 диализных пациентов с сахарным диабетом при наблюдении в течение 6 лет после трансплантации почки (регрессионный анализ по Cox) [27].

По заключению авторов, полученные ими результаты могут указывать на то, что эффективный контроль гликемии после ТП играет более значимую роль в почечной выживаемости реципиента, чем в предтрансплантационном периоде [46]. Более того, эффективное управление гликемией после ТП способно стабилизировать прогрессирование сосудистых осложнений [47].

В то же время в другом исследовании, длившемся 1 год с участием 202 пациентов, было выявлено, что контроль гликемии с достижением среднего значения глюкозы крови $8,7 \pm 1,9$ ммоль/л, а HbA_{1c} — $6,8 \pm 1,5\%$ ($7,6-8,6\%$) в периоперационном периоде не повлиял на развитие отторжения трансплантата [48].

Несмотря на неоднозначность результатов исследований, диализные пациенты должны подходить к ТП в состоянии стабильного контроля гликемии. Хотя уровень HbA_{1c} перед ТП не регламентирован у пациентов с СД1, так или иначе, необходимо стремиться к более эффективному контролю гликемии и добиваться достижения индивидуализированного целевого значения HbA_{1c} , что является основополагающей стороной подготовки пациента к пересадке почки.

Инсулинотерапия в базисно-болюсном режиме аналогами человеческих инсулинов с регулярным контролем уровня глюкозы в крови является самым эффективным методом управления гликемией у пациентов на ГД [49]. Учитывая наличие у данных пациентов большого количества факторов, как прямо, так и опосредованно влияющих на уровень гликемии, фармакокинетику используемых лекарственных средств, эффективность проводимого контроля гликемии, выработка единой стратегии ведения затруднена. Немногочисленные рекомендации по инсулинотерапии у пациентов на ГД сфокусированы на предотвращении развития гипогликемических состояний во время проведения процедуры ГД путем установления целевых значений гликемии перед процедурой ГД, снижения дозы инсулинов в диализные дни и постоянного контроля гликемии во время ГД [49, 50].

Кроме известных факторов, влияющих на гомеостаз глюкозы у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, таких как недостаточное питание, снижение почечного глюконеогенеза и клиренса инсулина, у диализных пациентов предиктором, обуславливающим развитие гипогликемий во время процедуры ГД, может быть потеря глюкозы крови через диализный фильтр, и в особенности, когда в составе диализата отсутствует глюкоза [51]. Вместе с тем во время процедуры ГД через высокопроницаемый (high-flux) диализатор может происходить выведение из организма инсулина с последующим развитием постдиализной гипергликемии [52].

По-прежнему актуален вопрос оценки контроля гликемии у этих пациентов по уровню HbA_{1c} . Причиной возможного ложного завышения уровня HbA_{1c} у пациентов на ГД является неэффективность проводимого ГД, что приводит к накоплению уремических токсинов в крови и усилению метаболического ацидоза с гипоксией, увеличивающей синтез гемоглобина. Воздействие высоких концентраций мочевины на гемоглобин способствует образованию карбоксигемоглобина, который при использовании стандартных лабораторных методик неотличим от HbA_{1c} [53]. Кроме того, уремия и метабо-

лический ацидоз способствуют развитию инсулинорезистентности, приводящей к гипергликемии, на фоне которой увеличивается степень гликирования белков, в том числе гемоглобина. Причинами завышения уровня HbA_{1c} также являются гипертриглицеридемия, нелеченная железодефицитная анемия, дефицит фолатов, которые почти всегда выявляются у пациентов с терминальной почечной недостаточностью [54–56].

Причинами возможного ложного занижения уровня HbA_{1c} у пациентов на ГД являются гипогликемии, дефицит белка, обусловленный пониженным питательным статусом, хрупкость и лизис эритроцитов, развивающиеся под действием уремических токсинов и самой процедуры диализа. Кроме того, применение средств, стимулирующих эритропоэз, для коррекции анемии способствует увеличению доли молодых циркулирующих эритроцитов с низким уровнем гликирования [57]. Некоторые накапливающиеся уремические токсины, такие как соединения гуанидина, могут действовать подобно бигуанидам (снижать инсулинорезистентность) [53, 57]. Учитывая наличие множества факторов, приводящих к ложному занижению уровня HbA_{1c} у пациентов на ГД часто отмечается мнимое «улучшение» показателя HbA_{1c} .

По данным целого ряда исследований, проводимых в популяции пациентов с СД, получающих лечение программным ГД: Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) (9201 человек), Japanese Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (JDOPPS) (2300 человек) и Ricks и соавт. (54 757 человек), зависимость смертности от уровня HbA_{1c} была максимальной при HbA_{1c} менее 6,0% и более 9,0%, то есть носила U-образный характер [58–60]. В связи с этим целевыми показателями HbA_{1c} у таких пациентов выбраны значения 7,5–8,5% [50, 61, 62]. В то же время в руководстве консорциума KDIGO по ведению реципиентов почечного трансплантата рекомендуется более строго контролировать гликемию после ТП с достижением целевого значения HbA_{1c} от 7,0% до 7,5% и избегать значений $\text{HbA}_{1c} \leq 6,0\%$ как меры предупреждения возникновения гипогликемических состояний [63].

В связи с тем что у пациентов, получающих ГД, имеется выраженная вариабельность показателей HbA_{1c} , и на данный момент отсутствует возможность применения в общей практике других показателей контроля гликемии, таких как гликированный альбумин, фруктозамин, 1,5 ангидроглюцитол, одним из важнейших методов оценки состояния углеводного обмена является суточное мониторирование гликемии (СМГ). Эти современные медицинские технологии стали активно применяться у пациентов с ХБП, особенно с поздними ее стадиями. Среди них особый интерес представляет система для интерстициального флэш-мониторинга глюкозы (иФМГ), позволяющая в режиме реального времени контролировать уровень глюкозы у пациента без необходимости взятия крови из пальца. Первостепенное клиническое значение частого бесконтактного отслеживания уровня глюкозы заключается в профилактике гипогликемических состояний, особенно бессимптомных, являющихся причиной серьезных нежелательных явлений, таких как аритмии, когнитивные нарушения, физические травмы и внезапная смерть, которые часто наблюдаются у пациентов с 4–5 стадиями ХБП и находящихся на лечении ГД

[64]. Недавно проведенные исследования показали, что благодаря ФМГ у пациентов с ХБП, в том числе получающих лечение ГД, удалось существенно снизить частоту гипогликемии и ее осложнений [65, 66]. Так, в исследовании, проведенном Luo С. и соавт., при использовании ФМГ наблюдалась более частая регистрация асимптоматической гипогликемии (глюкоза крови $<3,9$ ммоль/л), чем при рутинном измерении в капиллярной крови — $7,9 \pm 7,8$ против $0,4 \pm 0,8$ случая в течение 14 дней наблюдения ($p < 0,001$) [65]. Необходимо отметить, что совместное применение иФМГ и помповой инсулинотерапии может позволить не только эффективно контролировать гликемию, но и во много раз улучшить качество жизни пациентов. Необходимо отметить, что метод ФМГ для использования в рутинной клинической практике у пациентов, находящихся на лечении гемодиализом, не зарегистрирован.

Коррекция сопутствующих заболеваний

Ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м^2) не является причиной отказа от включения в лист ожидания пациента с СД1, но несет высокие риски периоперационных осложнений. Лицам с избыточной массой тела до ТП необходимы лечебно-диетические мероприятия по ее снижению, а в случае морбидного ожирения возможна коррекция веса при помощи методов бариатрической хирургии [14, 17, 20].

Со стороны мочевыводящей системы у кандидата на пересадку почки должны быть исключены пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструкция мочевых путей и мочекаменная болезнь. Кроме того, оценка возможности ТП решается совместно с урологом при наличии в анамнезе онкоурологической патологии, дисфункции мочевого пузыря (нейрогенный мочевой пузырь), перенесенной илеоцекоцистопластики и аномалии развития почек и мочевых путей. Хроническая мочевиновая инфекция (хронический пиелонефрит) подлежит лечению, а при невозможности излечения необходимо обсуждение нефрэктомии, как и в случае наличия АДПКБП с большим объемом кист, с частым болевым синдромом, повторными эпизодами инфекционных осложнений и кровотечениями, а также при подозрении на малигнизацию. Однако эти вмешательства не входят в объем рутинных методов подготовки к ТП и могут выполняться одновременно с операцией пересадки почки [19, 20]. Ранее проводившаяся двусторонняя нефрэктомия при злокачественной, трудно контролируемой артериальной гипертензии и сохраняющемся нефротическом синдроме у диализных пациентов в настоящее время встречается редко.

Пациентам с выраженными минеральными и костными нарушениями ТП не проводится, прежде чем не будет достигнута адекватная медикаментозная коррекция. Хирургическое лечение вторичного/третичного гиперпаратиреоза обсуждается при неэффективности или невозможности консервативной терапии [20].

Желчнокаменная болезнь с хроническим холециститом и дивертикулез кишечника также являются потенциальными источниками бактериальной инфекции. Во всяком случае пациенты с бессимптомными формами холецистита и дивертикулеза кишечника не исключаются из кандидатов на пересадку почки и могут не подвергаться оперативному лечению. При наличии в анамне-

зе приступов острого холецистита, частых обострений хронического холецистита и осложненных дивертикул кишечника (перфорация, абсцедирование, кишечная непроходимость, профузные и рецидивирующие кровотечения, формирование свищей) рекомендуется оперативное лечение (холецистэктомия, резекция части кишечника, пораженного дивертикулезом, с наложением анастомоза или колостомы с дальнейшей реконструктивной операцией). Помимо этого, пациент должен быть обследован на наличие других острых или хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатит), а ТП проводится при стойкой их ремиссии [19, 20].

Иммунологические исследования

Иммунологическое исследование крови проводится в Центрах трансплантации, кроме определения группы крови, резус-фактора и типирования фенотипа HLA, оно включает оценку сенсibilизации потенциального реципиента цитотоксическими антителами против HLA (pre-transplantation panel reactive antibody (PRA)), играющими непосредственную роль в патогенетическом механизме отторжения пересаженного органа и выборе протокола иммуносупрессивной терапии. Алло-сенсibilизация организма чаще всего может явиться следствием переливания крови, беременности и перенесенной ранее ТП [14, 19, 20].

Трансплантация родственной или трупной почки

Пересадка почки от живого донора считается относительно безопасной операцией с возможностью выполнения ее даже в додиализном периоде и имеет наиболее благоприятный исход. Частота развития отсроченной функции пересаженного живого донорского органа с потребностью проведения диализа в течение 1 нед составляет всего 0–5%, в то время как при трансплантации трупной почки этот показатель достигает 10–50% [14]. В соответствии с моделью Markov «добавленные годы жизни» у пациентов с СД1 после пересадки почки от живого донора могут достигать 18,3 года, а от посмертного донора — 11,4 года [67]. По данным работы Арзуманова С.В., у реципиентов с СД1 годовичная выживаемость почечного трансплантата от живого донора составляет 100%, в отличие от 81,1% при пересадке трупной почки, а 5-летняя — 93,4% и 61,9% соответственно [17]. Вместе с тем додиализная пересадка почки от живого донора увеличивает 7-летнюю выживаемость пациентов с СД1 по сравнению с пациентами, получавшими лечение диализом более 1 года (87% и 76% соответственно; $p < 0,009$) [18]. Однако частота родственной пересадки почки от живого донора, составляющая 37,1% в США, а в РФ — 14,7% от всего количества ТП [68, 69], зависит от законодательства страны, информированности населения посредством образовательных программ об органном донорстве, социальных и других факторов. Живыми добровольными донорами в РФ могут стать лица, находящиеся с потенциальным реципиентом в генетической связи (родственники). При этом донор должен быть предупрежден о возможных осложнениях его здоровья в связи с предстоящим оперативным вмешательством по изъятию почки, свободно и сознательно в письменной форме выразить согласие на изъятие органа, пройти

всестороннее медицинское обследование и получить заключение консилиума врачей-специалистов о возможности изъятия у него почки для трансплантации [21]. Важнейшим аспектом в ТП является выбор вида пересадки — от живого (родственного) или посмертного (трупного) донора, поскольку часто приобретает морально-этический характер и, становясь дилеммой, во многом может отражаться на решении пациента даже в отношении проведения самой операции. Основным фактором, ограничивающим проведение пересадки трупной почки во всем мире, является нехватка донорского материала, предусматривающая определенное время ожидания до появления подходящего органа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо подчеркнуть, что совершенствование и повсеместная доступность методов ЗПТ (ГД и ПД) позволили избежать неотвратимой гибели пациентов с СД и терминальной почечной недостаточностью. Кроме того, достижение эффективного контроля гликемии, проведение адекватной диализной терапии, компенсация осложнений терминальной почечной недостаточности, таких как пониженное питание, анемия, гипергидратация, электролитный дисбаланс, артериальная гипертензия и нарушение минерального и костного

обмена, сделали возможным повышение качества жизни пациента и удлинение ее продолжительности. Вместе с тем ТП, бесспорно, остается оптимальным видом ЗПТ, обеспечивающим полноценную реабилитацию пациента, находящегося на лечении хроническим диализом, особенно при его неадекватности независимо от причин. Следовательно, чрезвычайную важность для здравоохранения имеет предоставление пациентам с СД1, имеющим терминальную стадию ХБП, уникального шанса на проведение пересадки почки в короткие сроки от начала диализной терапии для достижения наилучшей выживаемости.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Минздрава России (AAAA-A20-120011790181-1).

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

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes atlas*. 9th edition. 2019. 168 p. ISBN: 978-2-930229-87-4
2. You W-P, Henneberg M. Type 1 diabetes prevalence increasing globally and regionally: the role of natural selection and life expectancy at birth. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016;4(1):e000161. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2015-000161>
3. Xu G, Liu B, Sun Y, et al. Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: population based study. *BMJ*. 2018;k1497. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k1497>
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 144-159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova O.K., et al. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes mellitus*. 2019;22(25):4-61. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12208>
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №1. — С. 13-41. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical report for 2016 according to the federal diabetes registry. *Diabetes mellitus*. 2017;10(1):13-41. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM20171>
6. Helve J, Sund R, Arffman M, et al. Incidence of End-Stage Renal Disease in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(3):434-439. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-2364>
7. Gheith O, Othman N, Nampoory N, et al. Diabetic kidney disease: difference in the prevalence and risk factors worldwide. *J Egypt Soc Nephrol Transplant*. 2016;16(3):65. doi: <https://doi.org/10.4103/1110-9165.197379>
8. Bakris GL, Molitch M. Are All Patients With Type 1 Diabetes Destined for Dialysis if They Live Long Enough? Probably Not. *Diabetes Care*. 2018;41(3):389-390. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0047>
9. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709-733. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
10. US Renal Data System 2019 Annual Data Report. *Epidemiology of kidney disease in the United States*. Available from: <https://www.usrds.org/media/2371/2019-executive-summary.pdf>
11. Российское диализное общество [интернет]. Доступно по ссылке: <http://nephro.ru/index.php?r=site/pageView&id=298%20,%20journal.nephro.ru/index.php?r=journal/pageView&id=298>
12. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть вторая // *Нефрология и диализ*. — 2016. — Т. 18. — №2. — С. 98-164. [Bikbov BT, Tomilina NA. The contingent and treatment quality indicators in patients on replacement therapy of end stage renal disease in the russian federation in 1998-2013 years. *Nephrology and dialysis*. 2016;18(2):98-164 (In Russ.)].
13. Ortiz F, Harjutsalo V, Helanterä I, Lempinen M, Forsblom C, Groop P-H. Long-term Mortality After Kidney Transplantation in a Nationwide Cohort of Patients With Type 1 Diabetes in Finland. *Diabetes Care*. 2019;42(1):55-61. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-1029>
14. Subramaniam K., Sakai T. *Anesthesia and perioperative care for organ transplantation*. New York: Springer Science+Business Media; 2017.
15. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Томилина Н.А. В кн. Нефрология. *Трансплантация почки*. Руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой. — М.: Медицина; 2000. 688 с. [Shumakov VI, Moisyuk YaG, Tomilina NA. V kn. Nefrologiya. *Transplantatsiya pochki*. Rukovodstvo dlya vrachei / Pod red. I.E. Tareevoi. M.: Meditsina; 2000. 688 с. (In Russ.)].
16. *Vademecum*. Деловой журнал об индустрии здравоохранения [интернет]. Доступно по ссылке: <https://vademec.ru/news/2020/03/19/kolichestvo-transplantatsiy-organov-v-2019-vyroslo-na-11/>. Ссылка активна 23.09.2020.
17. Арзуманов С.В. *Роль трансплантации поджелудочной железы в лечении терминальной стадии диабетической нефропатии*. Дисс. ... докт. мед. наук. — Москва; 2018 [Arzumanov SV. *Rol' transplantatsii podzheludochnoy zhelezy v lechenii terminal'noy stadii diabeticheskoy nefropatii*. [dissertation] Moskva; 2018. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.disscat.com/content/rol-transplantatsii-podzheludochnoi-zhelezy-v-lechenii-terminalnoi-stadii-diabeticheskoi-nef>

18. Wiseman AC, Huang E, Kamgar M, Bunnapradist S. The impact of pre-transplant dialysis on simultaneous pancreas-kidney versus living donor kidney transplant outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(4):1047-1058. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs582>
19. Zeier M, Ritz E. Preparation of the dialysis patient for transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(4):552-556. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/17.4.552>
20. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2020;104:S11-S103. doi: <https://doi.org/10.1097/TP.00000000000003136>
21. Федеральный закон Российской Федерации от 22 декабря 1992 № 4180-1 (ред. от 23 мая 2016) «О трансплантации органов и (или) тканей человека» [Federal Law of Russian Federation №4180-1 of 21 December 1992 «O transplantatsii organov i (ili) tkaney cheloveka (In Russ.)]. Доступно по: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=98490>. Ссылка активна на 03.09.2020.
22. Asao K, Sarti C, Forsen T, et al. Long-Term Mortality in Nationwide Cohorts of Childhood-Onset Type 1 Diabetes in Japan and Finland. *Diabetes Care*. 2003;26(7):2037-2042. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.7.2037>
23. Groop PH, Thomas M, Feodoroff M, et al. Excess mortality in patients with type 1 diabetes without albuminuria: separating the contribution of early and late risks. *Diabetes Care*. 2018. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1618>
24. Groop P-H, Thomas MC, Moran JL, et al. The Presence and Severity of Chronic Kidney Disease Predicts All-Cause Mortality in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2009;58(7):1651-1658. doi: <https://doi.org/10.2337/db08-1543>
25. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: Results of the HEMO Study. *Kidney Int*. 2004;65(6):2380-2389. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00657.x>
26. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA. Dialysis-associated ischemic heart disease: Insights from coronary angiography. *Kidney Int*. 1984;25(4):653-659. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.1984.70>
27. Joki N, Hase H, Nakamura R, Yamaguchi T. Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(4):718-723. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/12.4.718>
28. Pinilla-Echeverri N, Moreno-Reig AL, Romera-Segorbe AM, et al. Prognostic factors of coronary heart disease in asymptomatic diabetics for inclusion on the kidney transplant waiting list. Screening with coronary angiography. *Nefrologia*. 2012;32(4):502-507. doi: <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2012.Apr.11355>
29. Snell-Bergeon JK, Hokanson JE, Jensen L, et al. Progression of coronary artery calcification in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2923-2928. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.10.2923>
30. Keshawarz A, Pyle L, Alman A, et al. Type 1 diabetes accelerates progression of coronary artery calcium over the menopausal transition: The CACTI Study. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2315-2321. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-1126>
31. Orchard TJ, Kretowski A, Costacou T, Nesto RWE. Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes care*. 2006;29(11):2528-2538. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-1161>
32. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term outcome of dialysis patients in the United States with coronary revascularization procedures. *Kidney Int*. 1999;56(1):324-332. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00540.x>
33. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;95(6):1304-1317. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.022>
34. Kuo IY, Chapman A. Intracranial Aneurysms in ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(8):1119-1121. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.07570719>
35. Zander, Heinke, Reindel, et al. Periphere arterielle Verschlusskrankheit bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2: Unterscheiden sich die Risikofaktoren? *Vasa*. 2002;31(4):249-254. doi: <https://doi.org/10.1024/0301-1526.31.4.249>
36. Garimella PS, Hart PD, O'Hare A, et al. Peripheral Artery Disease and CKD: A Focus on Peripheral Artery Disease as a Critical Component of CKD Care. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(4):641-654. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.02.340>
37. Stock PG, Barin B, Murphy B, et al. Outcomes of Kidney Transplantation in HIV-Infected Recipients. *N Engl J Med*. 2010;363(21):2004-2014. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001197>
38. Fabrizi F, Messa P, Martin P. Hepatitis B Virus Infection and the Dialysis Patient. *Semin Dial*. 2008;21(5):440-446. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2008.00437.x>
39. Caragea C, Mihailovici AR, Streba CT, et al. Hepatitis C infection in hemodialysis patients. *Curr Health Sci J*. 2018;44(2):107-112. doi: <https://doi.org/10.12865/CHSJ.44.02.02>
40. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Recomm. Rep*. 2001;50:1-43. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5005a1.htm>
41. Finelli L, Miller JT, Tokars JI, et al. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2018;8(3):91-165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2018.06.001>
42. Pipili CL, Papatheodoridis GV, Cholongitas EC. Treatment of hepatitis B in patients with chronic kidney disease. *Kidney Intern*. 2013;84:880-885. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2013.249>
43. Taborelli M, Toffolutti F, Del Zotto S, et al. Increased cancer risk in patients undergoing dialysis: a population-based cohort study in North-Eastern Italy. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):107. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1283-4>
44. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation*. 1993;55(4):742-747. doi: <https://doi.org/10.1097/00007890-199304000-00011>
45. Molnar MZ, Huang E, Hoshino J, et al. Association of pretransplant glycemic control with posttransplant outcomes in diabetic kidney transplant recipients. *Diabetes Care*. 2011. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-0906>
46. Kim YC, Shin N, Lee S, et al. Effect of post-transplant glycemic control on long-term clinical outcomes in kidney transplant recipients with diabetic nephropathy: A multicenter cohort study in Korea. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195566. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195566>
47. Глазунова А.М. Динамика метаболических, гормональных и гемодинамических факторов у больных СД1 после трансплантации почки и сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки: Дис. ... канд. мед. наук. — Москва; 2015. [Glazunova AM. *Dinamika metabolicheskikh, gormonal'nykh i gemodinamicheskikh faktorov u bol'nykh SD1 posle transplantatsii pochki i sochetannoi transplantatsii podzheludochnoi zhelezy i pochki*. [dissertation] Moskva. (In Russ.)]. Доступно по: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/disser_glazunova2.pdf
48. Ramirez S, Maaske J, Kim Y, et al. The Association Between Glycemic Control and Clinical Outcomes After Kidney Transplantation. *Endocr Pract*. 2014;20(9):894-900. doi: <https://doi.org/10.4158/EP13463.OR>
49. Nakao T, Inaba M, Abe M, et al. Best Practice for Diabetic Patients on Hemodialysis 2012. *Ther Apher Dial*. 2015. doi: <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12299>
50. Bedi R, Chowdhury T.A., El-Sherbini N. et al. JBDS-IP Management of adults with diabetes on the haemodialysis unit. 2016 Apr.
51. Abe M, Kaizu K, Matsumoto K. Evaluation of the Hemodialysis-induced changes in plasma glucose and insulin concentrations in diabetic patients: Comparison between the hemodialysis and non-hemodialysis days. *Ther Apher Dial*. 2007;11:288-295. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2007.00492.x>
52. Jamaludin UK, Docherty PD, Geoffrey Chase J, Shaw GM. Impact of Haemodialysis on Insulin Kinetics of Acute Kidney Injury Patients in Critical Care. *J Med Biol Eng*. 2015;35(1):125-133. doi: <https://doi.org/10.1007/s40846-015-0015-x>
53. Rhee CM, Leung AM, Kovessy CP, Lynch KE, Brent GA, Kalantar-Zadeh K. Updates on the Management of Diabetes in Dialysis Patients. *Semin Dial*. 2014;27(2):135-145. doi: <https://doi.org/10.1111/sdi.12198>
54. Tzamaloukas AH. Interpreting glycosylated hemoglobin in diabetic patients on peritoneal dialysis. *Advances in Peritoneal Dialysis*. 1996;12:171-175.
55. Sinha N, Mishra TK, Singh T, Gupta N. Effect of Iron Deficiency Anemia on Hemoglobin A1c Levels. *Ann Lab Med*. 2012;32(1):17-22. doi: <https://doi.org/10.3343/alm.2012.32.1.17>
56. Sharif A, Baboolal K. Diagnostic Application of the A 1c Assay in Renal Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(3):383-385. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2010010031>

57. Park J, Lertdumrongluk P, Molnar MZ, et al. Glycemic Control in Diabetic Dialysis Patients and the Burnt-Out Diabetes Phenomenon. *Curr Diab Rep.* 2012;12(4):432-439. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-012-0286-3>
58. Ramirez SPB, McCullough KP, Thumma JR, et al. Hemoglobin A1c Levels and Mortality in the Diabetic Hemodialysis Population: Findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Diabetes Care.* 2012;35(12):2527-2532. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0573>
59. Hoshino J, Larkina M, Karaboyas A, et al. Unique hemoglobin A1c level distribution and its relationship with mortality in diabetic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2017;92(2):497-503. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.02.008>
60. Ricks J, Molnar MZ, Kovesdy CP, et al. Glycemic Control and Cardiovascular Mortality in Hemodialysis Patients With Diabetes: A 6-Year Cohort Study. *Diabetes.* 2012;61(3):708-715. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1015>
61. Ricks J, Molnar MZ, Kovesdy CP, et al. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Supplement 1):S1-S2. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-Sint01>
62. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. 9-й выпуск / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2019. [Standards of specialized diabetes care. 9th edition (revised). Ed. by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. Moscow: Ministry of healthcare of the Russian Federation, 2019 (In Russ.).]
63. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* Special Issue. 2009;9:S1-S155. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x>
64. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, et al. Frequency of Hypoglycemia and Its Significance in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(6):1121-1127. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.00800209>
65. Luo C, Constantino IMI, McGill MJ, et al. High rate of asymptomatic hypoglycemia in insulin-treated diabetes with severe chronic kidney disease: Utility of flash interstitial glucose monitoring. *Diabetes Manag.* 2018;8(5):128-136.
66. Javherani R, Purandare V, Bhatt A, et al. Flash glucose monitoring in subjects with diabetes on hemodialysis: A pilot study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(6):848. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_520_18
67. Pérez-Sáez M, Pascual J. Kidney Transplantation in the Diabetic Patient. *J Clin Med.* 2015;4(6):1269-1280. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm4061269>
68. Sood A, Abdullah NM, Abdollah F, et al. Rates of Kidney Transplantation From Living and Deceased Donors for Blacks and Whites in the United States, 1998 to 2011. *JAMA Intern Med.* 2015;175(10):1716. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.4530>
69. Медвестник. Портал российского врача [интернет]. Доступно по: <https://medvestnik.ru/content/news/V-Rossii-uvlechilos-kolichestvo-transplantacii-pochki.html>. Ссылка активна на 21.12.2020.

Рукопись получена: 07.10.2020. Одобрена к публикации: 20.12.2020. Опубликовано online: 30.12.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Мартынов Сергей Андреевич**, д.м.н. [Sergey A. Martynov, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm Ulyanova str., 117036, Moscow, Russia], ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2257-3224>; eLibrary SPIN: 6231-2450; e-mail: smartynov@inbox.ru

Северина Анастасия Сергеевна, к.м.н., в.н.с. [Anastasia S. Severina, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0296-4933>; eLibrary SPIN: 3182-9510; e-mail: ansev1@mail.ru

Ларина Ирина Игоревна, н.с. [Irina I. Larina, MD, research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6783-4200>; eLibrary SPIN: 1220-6080; e-mail: irina.larina1993@mail.ru

Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н. [Minara S. Shamhalova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

Пинчук Алексей Валерьевич, д.м.н. [Aleksey V. Pinchuk, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9019-9567>; eLibrary SPIN: 8875-2456; e-mail: avpin@rambler.ru

Арзуманов Сергей Викторович, д.м.н. [Sergey V. Arzumanov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7358-3364>; eLibrary SPIN: 8317-3723; e-mail: kidneytranspl@gmail.com

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

ЦИТИРОВАТЬ

Мартынов С.А., Северина А.С., Ларина И.И., Шамхалова М.Ш., Арзуманов С.В., Пинчук А.В., Шестакова М.В. Подготовка пациента с сахарным диабетом 1 типа на заместительной почечной терапии диализом к трансплантации почки // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №6. — С. 18-30. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12686>

TO CITE THIS ARTICLE:

Martynov SA, Severina AS, Larina II, Shamkhalova MS, Arzumanov SV, Pinchuk AV, Shestakova MV. Preparation of the dialysis patient with type 1 diabetes mellitus for kidney transplantation *Problems of Endocrinology*. 2020;66(6):18-30. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12686>

СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ



© М.В. Воронцова*, Н.Ю. Калинченко

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

В статье представлен обзор научных работ, посвященных проблеме репродуктивного здоровья мужчин с синдромом Клайнфельтера (СК) с позиции патогенеза, возможности обеспечения биологического отцовства и риска возникновения хромосомных аномалий у потомства. Освещены известные на сегодняшний день обстоятельства развития патологического состояния гонад с внутриутробного периода развития.

Несмотря на то что СК является одной из наиболее частых причин мужского бесплодия, ассоциированного с хромосомными аномалиями, ввиду вариативности клинических проявлений данного заболевания до широкого внедрения неинвазивного пренатального тестирования доля пациентов, выявленных до наступления пубертата, не превышала 10%. Согласно приведенным в статье результатам исследований, репродуктивный потенциал у мужчин с СК зачастую снижен уже в период раннего детства, что целесообразно учитывать при выборе дальнейшей тактики ведения пациентов.

В литературе имеются данные о единичных случаях наступления спонтанной беременности от мужчин с СК, в связи с чем обеспечение биологического отцовства у данной группы пациентов зачастую возможно лишь путем применения хирургических методов экстракции сперматозоидов и вспомогательных репродуктивных технологий. В статье подробно рассмотрены такие методы, как хирургическая экстракция сперматозоидов (*testicular sperm extraction*, TESE) и микрохирургическая экстракция сперматозоидов (*microdissection testicular sperm extraction*, mTESE) с позиции их эффективности и безопасности для пациента, а также представлены факторы, потенциально способные повлиять на исход операции. Оптимальным периодом проведения названных манипуляций является возраст пациента от 18 до 30 лет, а применение перечисленных хирургических методов у подростков вызывает бурные дискуссии.

Проанализированные в статье результаты исследований позволяют предположить, что риск передачи хромосомных аномалий потомству является, скорее, низким, что, однако, не исключает необходимости проведения медико-генетического консультирования, а также предимплантационной или внутриутробной диагностики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Клайнфельтера; мужское бесплодие; вспомогательные репродуктивные технологии; экстракция сперматозоидов из яичка TESE; микрохирургическая экстракция сперматозоидов яичка mTESE.

KLINFELTER SYNDROME: LITERATURE REVIEW ON USING MODERN METHODS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

© Maria V. Vorontsova*, Natalia Yu. Kalinchenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The article reviews scientific papers devoted to the problem of reproductive health in men with Klinefelter syndrome (KS). Pathogenesis from a very early age (in utero), the possibility of ensuring biological paternity upon reaching sexual maturity and the risk of chromosomal abnormalities in offspring are discussed. Despite the fact that KS is one of the most common causes of male infertility associated with chromosomal abnormalities, due to the variability of clinical manifestations the proportion of patients identified before puberty did not exceed 10% before the widespread introduction of non-invasive prenatal testing. According to the research results presented in the article, the reproductive potential of males with KS is often already reduced in early childhood. These circumstances should be considered when choosing further patient management tactics.

There are few reports on the onset of spontaneous pregnancy in the case of KS, so ensuring biological paternity in this group of patients is often possible only using surgical methods of sperm extraction and assisted reproductive technologies. This article discusses methods like testicular sperm extraction (TESE) and microdissection testicular sperm extraction (mTESE) in terms of their effectiveness and safety for the patient, and the factors influencing the outcome of the operation. The optimal period of these manipulations seems to be the patient's age from 18 to 30 years, although the feasibility of adolescent boys undergoing the aforementioned procedures is highly controversial.

The research papers presented in the article suggest that the risk of transmitting chromosomal abnormalities to offspring is rather low, which does not exclude the need for medical and genetic counseling to explain all possible risks to the patient. Preimplantation or intrauterine diagnostics are also deemed necessary.

KEYWORDS: Klinefelter syndrome; male infertility; assisted reproductive technologies; testicular sperm extraction (TESE); microsurgical testicular sperm extraction (mTESE).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СИНДРОМА, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Мужское бесплодие (МБ) является одной из актуальных проблем современного общества. Среди ведущих причин МБ выделяют болезни, ассоциированные с хромосомными аномалиями, из которых наиболее часто встречается синдром Клайнфельтера (СК) [1]. По данным различных популяционных исследований, доля пациентов с СК среди мужчин, страдающих бесплодием, составляет от 2,7 до 11% [2, 3].

СК впервые описан в 1942 г. врачом Гарри Клайнфельтером как заболевание, обусловленное нарушением секреции андрогенов и повышенной секрецией фолликулостимулирующего гормона, проявляющееся гинекомастией и азооспермией. В основе синдрома лежит присутствие одной или более дополнительных X хромосом у мужчины. Кариотип 47XXY встречается наиболее часто, анеуплоидия 48XXXY или мозаичная форма 47XXY/46XY составляют около 20% случаев, тогда как другие варианты хромосомных числовых аномалий встречаются очень редко [4].

Предполагаемая частота СК составляет примерно 155 на 100 тыс. мальчиков, рожденных живыми (примерно 1:660) [5]. При этом только у 25% больных мальчиков и мужчин заболевание выявляется, и менее чем в 10% случаев диагноз выставляется до начала пубертата [6]. Низкая выявляемость обусловлена значительной вариабельностью клинических проявлений при СК. Однако в последнее время в связи с повсеместным внедрением неинвазивного пренатального тестирования пренатальная и ранняя диагностика СК неуклонно растет. Так, в 2015 г. в Австралии были опубликованы данные, что 21% всех диагнозов СК были определены в пренатальном периоде и только в 16% — в пубертатном [7], что обуславливает актуальность определения возможности раннего лечения и сохранения фертильности у данной группы пациентов.

Классическое описание СК Гарри Клайнфельтером включало ряд облигатных признаков: малый объем тестикул (до 4 мл), гипогонадотропный гипогонадизм, азооспермию, евнухоидное строение тела, гинекомастию, когнитивные отклонения вплоть до умственной отсталости [8].

На сегодняшний день представление о клинической картине СК значительно расширилось. Установлено, что проявления вариабельны и могут включать такие признаки, как позднее или неполное половое созревание, склонность к полноте и развитию метаболического синдрома, остеопороза и сердечных заболеваний в зрелом возрасте [4, 9], а также ряд психологических и психических особенностей, кроме умственной отсталости, — сложности в обучении и развитии речи, иногда склонность к агрессивному поведению [10]. В связи с разнообразием и зачастую стертой клинической картины проявления большинства пациентов выявляются случайно при обследовании по поводу бесплодия.

Для взрослых пациентов с СК характерны склонность к коморбидности и снижение продолжительности жизни. К распространенным компонентам коморбидного статуса относятся: варикозное расширение вен, тромбозы, эмболии, сахарный диабет 2-го типа, частые переломы, эпилепсия и другие [9]. По данным исследования

Bojesen et al., в котором рассматривались когорты пациентов из Дании и Великобритании [11], риск летального исхода коморбидных состояний повышен на 50%.

БЕСПЛОДИЕ ПРИ СИНДРОМЕ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА

Фетальный и младенческий периоды, мини-пубертат

Одним из классических признаков СК является малый объем тестикул, обусловленный атрофией и гиалинизацией семенных канальцев. По данным исследований абортивного материала, количество герминативных клеток снижено уже в период внутриутробного развития (18–22 нед гестации) [12], в то время как число, плотность семенных канальцев и мезенхимальные структуры соответствуют норме. Отмечается и снижение дифференцировки гоноцитов в пресперматогонии. До настоящего времени точно не установлены механизм гиалинизации семенных канальцев и период его начала. Так, Winge и коллеги с помощью РНК-секвенирования показали, что уже в фетальный период отмечается повышенная экспрессия ряда генов X-хромосомы, приводящих к гиалинозу семенных канальцев [13]. Вместе с тем Van Saen и соавт. выявили отсутствие фиброза тестикулярной ткани в период эмбрионального развития (срок 19–21 нед) при сопоставимом с контрольными образцами количестве герминативных клеток [14].

В норме в возрасте до 6 мес у детей отмечается период мини-пубертата, характеризующийся повышением уровня гонадотропинов и половых стероидов [15]. Имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований о течении мини-пубертата у пациентов с СК противоречивы. Так, в исследовании Lahlou и коллег было показано [16], что у мальчиков с СК концентрация тестостерона (Т) крови повышается в 1-й месяц жизни, однако далее снижается ниже среднего уровня популяции здоровых мальчиков, что указывает на функциональные нарушения клеток Лейдига. В то же время уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), ингибина Б (ИнГБ) и антимюллерова гормона (АМГ) остаются в норме. Напротив, в исследовании Aksglaede et al. продемонстрирован высокий уровень всех гормональных показателей (общий Т, свободный Т, ЛГ, ФСГ, а также соотношение ФСГ/ИнГБ), кроме ИнГБ и глобулина, связывающего половые стероиды, которые были в норме [17].

Таким образом, есть данные о том, что репродуктивный потенциал мальчиков с СК снижен уже на ранних стадиях развития, что позволяет рассматривать период мини-пубертата как время для исследований гипофизарно-гонадной оси и функциональных свойств тестикулярной ткани у пациентов с СК, а также как возможность ранней диагностики и терапии.

Детство и пубертат

Значимые изменения в гормональном профиле у пациентов с СК развиваются с началом пубертата. У большинства мальчиков с СК пубертат начинается спонтанно — объем тестикул увеличивается в среднем до 6 мл за счет пролиферации клеток Сертоли и интерстиция, повышается концентрация Т крови [18]. Далее с повышением Т связывают резкое начало и/или ускорение уже имеющейся дегенерации и гиалинизации семенных канальцев, ускорение деструкции герминативных клеток,

сокращение численности клеток Сертоли, что приводит к уменьшению объема тестикул до препубертатных значений 2–4 мл [14, 15]. В гормональном профиле при классическом варианте СК наблюдается резкое повышение ФСГ. Нередко повышается и ЛГ в ответ на снижающийся уровень Т. Секреция ИнГБ, концентрация которого высока непосредственно перед началом полового созревания, после запуска пубертата резко снижается. Учитывая, что секреция ИнГБ зависит от функции герминативных клеток, а клетками Сертоли регулируется в меньшей степени, снижение уровня гормона следует рассматривать, скорее, как показатель функции герминативных клеток.

Таким образом, к концу пубертата у мальчиков с СК отмечается прогрессирующая деструкция семенных канальцев, что ведет к сокращению объема тестикул до 2–4 мл. Также имеется относительный гипергонадотропный гипогонадизм (высокие уровни ФСГ, ЛГ, Т на нижней границе нормы, низкий уровень ИнГБ), что указывает на функциональную несостоятельность клеток Лейдига и клеток Сертоли, а также на деструкцию герминативных клеток.

Фертильность пациентов с СК

В связи с гиалинозом семенных канальцев и дегенерацией герминативных клеток для СК характерна азооспермия. При этом результаты исследований свидетельствуют о том, что в сперматогенной ткани остаются островки [14, 18], теоретически способные продуцировать жизнеспособные сперматозоиды. В литературе встречаются единичные описания спонтанной беременности от мужчин с СК. Тем не менее в подавляющем большинстве случаев единственной возможностью отцовства у мужчин с СК является применение хирургических методов экстракции сперматозоидов и вспомогательных репродуктивных технологий.

Учитывая патогенез заболевания, его прогрессирующее течение, необходимость инициации заместительной гормональной терапии во многих случаях, возникает ряд вопросов относительно выбора тактики ведения пациентов с СК для обеспечения возможности биологического отцовства. Какие из имеющихся методов хирургической экстракции спермы наиболее эффективны? Какова частота положительных результатов операций и есть ли предикторные факторы успешности вмешательства? Каков наиболее благоприятный возраст проведения экстракции спермы и как влияет криопрезервация на качество сперматозоидов? Какой период начала заместительной гормональной терапии оптимален и какой эффект она оказывает на результаты экстракции? Насколько высок риск возникновения у потомства хромосомных нарушений в половых хромосомах и в аутосомах?

МЕТОДЫ ЭКСТРАКЦИИ СПЕРМЫ

Исследование эякулята

На сегодняшний день существует несколько современных методов хирургической экстракции сперматозоидов. Однако первым шагом в исследовании фертильности пациента является анализ эякулята. В подавляющем большинстве случаев у мужчин с немозаичной формой СК определяются малое количество эякулята и азооспермия [4]. По данным исследований, при использовании

стандартной процедуры анализа эякулята, рекомендуемой ВОЗ, возможность обнаружения живых сперматозоидов у пациентов с СК составляет около 6–8% [19, 20]. В то же время Jiang и соавт. были применены цитологические методы анализа, которые повысили процент обнаружения сперматозоидов или герминативных клеток в материале с 6,6 до 21,2%, большинство из которых были представлены клетками Сертоли. Зарегистрировано несколько случаев беременности и рождения здоровых детей с использованием сперматозоидов из эякулята для экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [21, 22].

Данные о наличии здоровых сперматозоидов у индивидов подросткового возраста противоречивы. По мнению некоторых авторов, шанс обнаружения здоровых сперматозоидов более высок в подростковом возрасте, когда атрофия семенных канальцев еще не столь выражена. Так, Rives et al. выявили олигоастенотератоспермию только у пациента с мозаичной формой СК, а Rohayem et al. выявили олигоастенотератоспермию у пациента с немозаичной формой СК [23, 24]. С другой стороны, Aksglaede et al. не обнаружили сперматозоиды в эякуляте у индивидов моложе 20 лет [4].

Рядом авторов были предприняты попытки определения предикторных факторов при выявлении здоровых сперматозоидов у пациентов молодого возраста. По данным работы Hagenas et al., в которой исследовалась вероятность содержания зрелых сперматозоидов в эякуляте у пациентов в возрасте 12–18 лет для замораживания перед потенциально гонадотоксичным лечением, единственным предикторным фактором явился объем тестикул более 6 мл. Других предикторов (возраст, уровень тестостерона), способных прогнозировать вероятность положительного исхода исследования эякулята, найдено не было [25]. В противоположность этому, Jiang et al. выявили наличие корреляционной связи между вероятностью получения сперматозоидов в эякуляте и такими факторами, как возраст пациента (чем моложе пациент, тем более высока вероятность обнаружения живых сперматозоидов), уровень Т крови (высокий уровень как положительный фактор) и значение соотношения Т/ЛГ (более высокое значение как положительный фактор) [20]. Важно учитывать, что в связи с физиологическими и психологическими особенностями далеко не все пациенты подросткового возраста готовы обсуждать и планировать вопросы фертильности и будущего потомства, что подтверждают исследования Nahata et al. и Rohayem et al., где около 50% опрошенных в возрасте от 12 до 25 лет отказались участвовать в исследовании [24, 26].

Хирургические методы

В связи с отсутствием в эякуляте живых сперматозоидов, при их наличии в единичном количестве в просвете канальцев, были разработаны инструментальные методы экстракции зрелых герминативных клеток из тестикулярной ткани. К ним относятся тонкоигольная биопсия, чрескожная биопсия яичка, экстракция сперматозоидов из яичка (testicular sperm extraction, TESE) и микрохирургическая экстракция сперматозоидов яичка (microdissection testicular sperm extraction, mTESE). На сегодняшний день первые два метода практически утратили свою значимость ввиду большей эффективности TESE и mTESE [27].

Техника TESE заключается в надрезании оболочки яичка в одной или нескольких локализациях и экстракции тестикулярной ткани в разном объеме для получения достаточного количества сперматозоидов в биоптате для дальнейшего оплодотворения яйцеклетки. Однако многочисленные надрезы оболочки и довольно обширная экстракция ткани яичка могут привести к внутреннему кровоизлиянию, рубцеванию, необратимому нарушению васкуляризации и дальнейшей атрофии и так частично гиалинизированной ткани органа, что еще более негативно сказывается на гормональном статусе пациента и сперматогенезе [28].

В 1999 г. впервые был применен метод mTESE [29] с возможностью микроскопического распознавания островков сперматогенеза до экстракции ткани. Это значительно повышает вероятность положительного результата и способствует более сохранному состоянию близлежащих тканей, в том числе кровеносных сосудов.

Преимущество mTESE в том, что процедура не сопровождается большим количеством побочных эффектов [30]. В первой работе, описанной Dr. Peter N. Schlegel, частота положительных результатов экстракции спермы повысилась с 45 до 63% [29]. Кроме того, при mTESE в биоптате весом в среднем в 9,4 мг удавалось обнаружить 160 тыс. сперматозоидов, в то время как при TESE эта цифра составила 64 тыс. сперматозоидов в 720 мг биоптата (масса биоптата больше в 80 раз). Показательным является и то, что в 6 случаях, в которых применение TESE оказалось неэффективным, был достигнут положительный результат с помощью mTESE.

Эффективность хирургических методов

Согласно информации из зарубежной литературы, общая вероятность получения здоровых сперматозоидов методом TESE у пациентов с СК составляет от 16% [31] до 56% [32], по данным разных авторов. При использовании метода mTESE она возрастает от 20–28% [33, 34] до 70% [35]. Коллективом Schiff et al. были предприняты повторные процедуры mTESE, что повысило общий результат эффективности экстракции до 72% [36].

Имеются данные о применении вышеперечисленных методов у пациентов подросткового возраста, что впервые было описано коллективом Damani et al. в 2001 г. у 15-летнего подростка с положительным эффектом и возможностью дальнейшей криопрезервации [37]. Вместе с тем коллектив Wikström et al., наблюдавший за 14 пациентами с немозаичным вариантом СК в возрасте 10–14 лет, выражает сомнение в целесообразности биопсии и экстракции тестикулярной ткани у подростков, поскольку уже в раннем подростковом возрасте в биоптате отсутствовали клетки на стадии мейоза, но определялись клетки, остановившиеся в развитии на стадии сперматогоний [18].

В группе пациентов Mehta et al. (возраст 14–22 года) результаты mTESE были выражено положительными — у 7 из 10 подростков были выделены сперматозоиды и заморожены [35]. При этом средний объем тестикул составлял 3,9 мл, всем пациентам была проведена предоперационная гормональная терапия препаратами Т в течение от 1 до 5 лет. Остальные работы завершились менее высокими результатами. В исследовании Rohayem et al. в возрастной группе от 15 до 19 лет доля случаев

с положительным исходом mTESE составила 45%, в то время как в группе 20–45 лет данное значение составило 31%. Наиболее низкие результаты определялись для групп 13–14 лет (10%) и 45 лет и старше (отрицательные результаты). В работе Nahata et al. у 5 из 10 пациентов (50%) были обнаружены сперматозоиды в биоптате в результате mTESE [26]. Наименее оптимистичные результаты были получены в 2018 г. исследователями из Бельгии (применялись как TESE, так и mTESE). В возрастной группе 12–16 лет из пяти подростков лишь у одного в биоптате были обнаружены сперматозоиды. Это значительно ниже показателей более взрослой группы пациентов (18–41 год), где сперматозоиды определялись в 48,1% биоптатов [14]. Оставшиеся биоптаты были исследованы на наличие герминативных клеток. В данном случае клетки чаще определялись именно у подростков, нежели у взрослой группы — 31,5% и 21% соответственно. В четырех биоптатах было выявлено малое количество герминативных клеток, что на сегодняшний день не позволяет с уверенностью применять хирургические методы экстракции герминативных клеток у столь юных пациентов.

При применении TESE коллектив Plotton et al. разделил пациентов на две возрастные группы. В группе молодых пациентов от 15 до 22 лет доля положительных исходов манипуляции составила 52% (у 13 из 25 человек были получены сперматозоиды). И лишь в исследовании Rives et al. изучение биоптата тестикулярной ткани пяти подростков методом TESE выявило наличие сперматозоидов только у одного пациента [23].

Выраженно консервативной позиции придерживается Robert Oates, утверждая, что зуплоидные сперматозоиды, скорее всего, созревают из островков сохраненных сперматогониев [38, 39], и экстракция этих островков может сказаться более отрицательно, чем применение выжидательной тактики до взрослого возраста пациента.

Факторы, влияющие на исход применения хирургических методов

Практически во всех исследованиях предпринимались попытки определения предикторных факторов, позволяющих прогнозировать исход применения как TESE, так и mTESE. Вместе с тем выводы исследователей о наличии предикторных факторов очень противоречивы, а во многих случаях выявить наличие значимой корреляционной связи вовсе не представлялось возможным. Наиболее частым положительным критерием явился возраст пациента до 35 лет [15, 40, 41] или даже до 30 лет [24, 33, 34]. Известно, что гиалинизация ткани яичка имеет прогрессирующий характер. Следовательно, было логично ожидать более благоприятный исход операций в молодом возрасте [42, 43]. Кроме того, рядом коллективов уровень Т крови, определяемый до оперативного лечения более 250 нг/дл, в том числе после заместительной гормональной терапии [33, 40, 44], также был отмечен как положительный фактор.

Положительным фактором был и гормональный статус, косвенно свидетельствующий об относительной сохранности функции клеток Лейдига, а именно: секреция ЛГ менее 17,5 Ед/л и Т более 7,5 нмоль/л [24, 34, 45], высокий ответ на функциональную пробу с ХГЧ — в среднем 160 нг/дл [44], пороговый объем тестикул в среднем 7,8 мл [44, 46] и приближенное к норме соотношение

концентраций тестостерона и эстрадиола (Т:Э2) [40]. В то же время в исследованиях Nahata et al. и Vicdan et al. не было выявлено ни одного предикторного фактора, а коллективы Corona et al. и Arshad et al. — авторы метаанализов по эффективности вспомогательных репродуктивных технологий у мужчин с СК — утверждают, что ни один из вышеприведенных критериев нельзя считать достоверным [26, 42, 43, 47, 48]. По данным Seo et al., мозаичность также является положительным прогностическим фактором [31].

К факторам, снижающим вероятность положительного результата операции, относятся дефицит тестостерона [19, 49] и низкий уровень андроген-связывающего белка [50]. В исследовании Ozer et al. уровень ФСГ показал отрицательную корреляционную связь [34]. Другие критерии, такие как уровень инГБ, АМГ, не имели статистической значимости ни в одном из исследований.

Тестостерон до экстракции: лечить или не лечить?

Отдельным важным вопросом является влияние терапии Т на исход TESE и mTESE. Несколько авторов указывают на недостаточную доказательную базу для подтверждения или опровержения вреда терапии Т до применения TESE или mTESE [47, 51]. Лишь в одном исследовании говорится о возможном отрицательном влиянии терапии Т на исход операции [36]. С тех пор неоднократно продемонстрировано отсутствие существенного влияния предшествующей терапии Т или ингибиторами ароматазы (с предварительной отменой за 6 мес до операции или без прерывания лечения) на результат вмешательства [32, 35]. Кроме того, ряд авторов обращают внимание на другие, не менее важные эффекты заместительной гормональной терапии: улучшение состава тела, снижение уровня триглицеридов крови, повышение минеральной плотности кости, улучшение концентрации внимания и других когнитивных функций [52, 53]. Из рисков наиболее настораживают вероятность тромбозов и ускоренное созревание скелета у подростков [54]. Таким образом, терапию андрогенами следует инициировать вне зависимости от дальнейших планов по поводу фертильности [51].

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Появление вспомогательных репродуктивных технологий в сочетании с современными методами получения сперматозоидов сделало возможным биологическое отцовство для пациентов с СК. Впервые комбинация TESE и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (intracytoplasmic sperm injection, ICSI, метод ИКСИ) у пациентов с СК была применена Palermo et al. в 1998 г. с последующим рождением здорового мальчика у одной из пар и здоровой разнополой двойни — у другой из супружеских пар [55]. К 2017 г., по данным Corona et al., насчитывалось уже более 200 здоровых детей, рожденных благодаря mTESE (или TESE) и ICSI [47], а на сегодняшний день в литературе зафиксировано уже более 300 здоровых родов от отцов с СК [43, 56]. В большинстве исследований определяется высокая доля оплодотворенных яйцеклеток, в среднем составляющая 51,5%, а максимально указанная Friedler et al. — 66% [57]. Са-

мая малая степень оплодотворения указана в работе Sabbaghian et al. — 28% [33], которая все же была значительно более высокой у группы пациентов с СК в сравнении с контрольной группой. Прямо противоположны этому результату данные Bakircioglu et al., в работе которых продемонстрирована более низкая степень оплодотворения в сравнении с контрольной группой мужчин с иными формами необструктивной азооспермии (57% для СК и 65% для контрольной группы) [41]. Недавно опубликованы данные китайских исследователей Zhang et al. на основе терапии 284 пациентов с СК. При доле удачных mTESE в 44%, оплодотворение прошло успешно в 54% случаев и в 50,4% случаев закончилось родами здоровых детей — всего 63 ребенка [56].

В ряде работ проведено сравнение использования свежей или замороженной спермы, однако статистически значимых отличий в эффективности лечения выявлено не было. Например, Friedler et al. сравнивали степень оплодотворения яйцеклеток (66% и 58% для свежей и замороженной спермы соответственно), степень дробления (98% и 90%), а также количество удачных имплантаций (33,3% и 21,4%) — ни в одном из параметров статистически значимых отличий найдено не было [57]. Схожие данные получены китайским коллективом Chen et al. — ученые не отмечали статистически значимой разницы между применением размороженных (38 пациентов) или свежих (155 пациентов) сперматозоидов [46]. Многие работы с использованием замороженной спермы подтверждают, что качество сперматозоидов позволяет добиться здоровой беременности и здорового потомства [21, 48, 58–60].

Здоровье потомства

При обеспечении биологического отцовства у пациентов с СК немаловажное значение имеет здоровье детей. Поскольку СК по этиологии относится к заболеваниям с увеличенным числом хромосом, вполне вероятно наличие подобных нарушений и потомства. Действительно, в нескольких работах было продемонстрировано наличие гамет с аномальным набором как половых хромосом, так и аутосом. Еще в 1999 г. Foresta et al. показали присутствие сперматогониев с хромосомным набором 47,XXY в 100% исследуемых клетках, а также наличие доли вторичных сперматозоидов, сперматидов и сперматозоидов с хромосомным набором 24,XX и 24,XY до 30,0% [3]. В работе Estop et al. 50% всех исследуемых сперматозоидов (26 клеток) имели аномальную хромосомную структуру с различными вариантами набора половых хромосом и 18-й аутосомы [61]. Более оптимистичные результаты продемонстрировал коллектив Levron et al., проанализировав 112 сперматозоидов, среди которых лишь 6,7% оказались с хромосомными нарушениями [62]. К вариантам с нарушениями относились гаметы 24XX, 24XY, 24YY, 2200 и две гаметы с отсутствующей 18-й аутосомой. Схожие данные продемонстрированы Yamamoto et al., выявившими значительно большее количество хромосомных аномалий в группе с СК, нежели в контрольной группе мужчин с необструктивной азооспермией иного генеза [50]. Наиболее ободряющие результаты получены коллективом Sciurano et al. в 2009 г. — все 92 исследуемых сперматозоида были эуплоидными, а клетки Сертоли имели аномальный набор хромосом 47XXY [38]. Авторы

рассуждают, что описанные эуплоидные клетки, скорее всего, происходят от тех сперматогониев, которые случайным образом теряют лишнюю X-хромосому в течение созревания.

В нескольких случаях сообщалось о наличии эмбрионов с набором хромосом 47XXY [63] и в двух случаях — о прерывании беременности в связи с аномальным набором хромосом [57, 60]. В исследовании Vicdan et al. у 12 детей из 21 родившихся после TESE и ИКСИ проводилось кариотипирование — нарушений набора хромосом выявлено не было. В данном исследовании описывались также 3 случая смерти новорожденных по причине недоношенности и малого веса, 1 случай смерти в связи с рядом аномалий развития [48]. В остальных случаях задокументировано рождение здоровых детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая вышеизложенное, можно заключить, что современные методы экстракции сперматозоидов — TESE и mTESE — являются эффективными технологиями для предоставления возможности отцовства мужчинам с СК. В среднем возможность получения жизнеспособных сперматозоидов составляет 50–55%, а оптимальным периодом проведения манипуляций можно считать возраст от 18 до 30 лет вне зависимости от готовности к отцовству в данный период жизни (возможна криопрезервация спермы). Проведение указанных вмешательств пациентам младше 16 лет на сегодняшний день эксперты не рекомендуют ввиду отсутствия доказательств эффективности такой тактики. Помимо

возраста, других предикторных факторов выявить пока не удалось.

По данным ряда исследований, терапия препаратами тестостерона не имеет отрицательного влияния на исход TESE или mTESE. Это говорит о том, что ее можно назначать в соответствии с клиническими рекомендациями.

В нескольких исследованиях были показаны клетки с аномальным набором хромосом после оплодотворения. Вместе с тем во всех исследованиях, представленных в данном обзоре, задокументировано рождение здоровых детей, что свидетельствует о, скорее, низком риске передачи хромосомных аномалий потомству. И все же медико-генетическое консультирование с разъяснением рисков, а также предимплантационная или внутриутробная диагностика являются обязательной частью вспомогательных репродуктивных технологий у мужчин с СК [21].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-899).

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

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Сафина Н.Ю., Яманди Т.А., Черных В.Б., и др. Генетические факторы мужского бесплодия, их сочетания и спермиологическая характеристика мужчин с нарушением фертильности. Андрология и генитальная хирургия. — 2018. — Т. 19. — №2. — С. 40-51. [Safina NYu, Yamandi TA, Chernykh VB, et al. Genetic factors of male infertility, their combinations and the spermatological characteristics of men with fertility failures. *Andrology and Genital Surgery*. 2018;19(2):40-51. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2018-19-2-40-51>
- Yoshida A, Miura K, Shirai M. Cytogenetic Survey of 1,007 Infertile Males. *Urol Int*. 1997;58(3):166-176. doi: <https://doi.org/10.1159/000282975>
- Foresta C, et al. Analysis of meiosis in intratesticular germ cells from subjects affected by classic Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3807-3810. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.6029>
- Aksglaede L, et al. 47,XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013;163(1):55-63. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31349>
- Groth KA, et al. Clinical review: Klinefelter syndrome — a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):20-30. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2382>
- Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):622-626. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021491>
- Herlihy AS, McLachlan RI. Screening for Klinefelter syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(3):224-229. doi: <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000154>
- Klinefelter H, et al. Syndrome Characterized by Gynecomastia, Aspermatogenesis without A-Leydigism, and Increased Excretion of Follicle-Stimulating Hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1942;2(11):615-627. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-2-11-615>
- Gravholt CH, et al. Body composition, metabolic syndrome and type 2 diabetes in Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr*. 2011;100(6):871-877. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02233.x>
- Ross JL, et al. Cognitive and motor development during childhood in boys with Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet A*. 2008;146a(6):708-719. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32232>
- Bojesen A, Gravholt CH. Morbidity and mortality in Klinefelter syndrome (47,XXY). *Acta Paediatr*. 2011;100(6):807-813. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02274.x>
- Coerd W, et al. Quantitative histology of human fetal testes in chromosomal disease. *Pediatr Pathol*. 1985;3(2-4):245-259.
- Winge SB, et al. Transcriptome profiling of fetal Klinefelter testis tissue reveals a possible involvement of long non-coding RNAs in gonocyte maturation. *Hum Mol Genet*. 2018;27(3):430-439. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx411>
- Van Saen D, et al. When does germ cell loss and fibrosis occur in patients with Klinefelter syndrome? *Hum Reprod*. 2018;33(6):1009-1022. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dey094>
- Shiraishi K, Matsuyama H. Klinefelter syndrome: From pediatrics to geriatrics. *Reprod Med Biol*. 2019;18(2):140-150. doi: <https://doi.org/10.1002/rmb2.12261>
- Lahlou N, et al. Inhibin B and anti-Mullerian hormone, but not testosterone levels, are normal in infants with nonmosaic Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1864-1868. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031624>
- Aksglaede L, et al. High normal testosterone levels in infants with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(3):345-350. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-07-0310>
- Wikstrom AM, et al. Klinefelter syndrome in adolescence: onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2263-2270. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031725>

19. Selice R, et al. Spermatogenesis in Klinefelter syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(11):789-793. doi: <https://doi.org/10.3275/6935>
20. Jiang YT, et al. Sperm retrieval from patients with nonmosaic Klinefelter's syndrome by semen cytology examination. *Genet Mol Res.* 2014;13(1):1848-1854. doi: <https://doi.org/10.4238/2014.March.17.12>
21. Staessen C, et al. PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. *Hum Reprod Update.* 2003;9(4):319-330.
22. Tachdjian G. Reproductive genetic counselling in non-mosaic 47,XXY patients: implications for preimplantation or prenatal diagnosis: Case report and review. *Hum Reprod.* 2003;18(2):271-275. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deg070>.
23. Rives N, et al. The feasibility of fertility preservation in adolescents with Klinefelter syndrome. *Hum Reprod.* 2013;28(6):1468-1479. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/det084>
24. Rohayem J, et al. Age and markers of Leydig cell function, but not of Sertoli cell function predict the success of sperm retrieval in adolescents and adults with Klinefelter's syndrome. *Andrology.* 2015;3(5):868-875. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12067>
25. Hagenas I, et al. Clinical and biochemical correlates of successful semen collection for cryopreservation from 12-18-year-old patients: a single-center study of 86 adolescents. *Hum Reprod.* 2010;25(8):2031-2038. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deq147>
26. Nahata L, et al. Sperm Retrieval in Adolescents and Young Adults with Klinefelter Syndrome: A Prospective, Pilot Study. *J Pediatr.* 2016;170:260-265.e261-262. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.12.028>
27. Dabaja AA, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction: an update. *Asian J Androl.* 2013;15(1):35-39. doi: <https://doi.org/10.1038/aja.2012.141>
28. Ramasamy R, Yagan N, and Schlegel PN. Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. *Urology.* 2005;65(6):1190-1194. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urolgy.2004.12.059>
29. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod.* 1999;14(1):131-135. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/14.1.131>.
30. Amer M, Ateyah A, Hany R, Zohdy W. Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: follow-up by serial ultrasound examinations. *Hum Reprod.* 2000;15(3):653-656. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/15.3.653>.
31. Seo JT, Park YS, Lee JS. Successful testicular sperm extraction in Korean Klinefelter syndrome. *Urology.* 2004;64(6):1208-1211. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urolgy.2004.07.013>
32. Plotton I, et al. Preliminary Results of a Prospective Study of Testicular Sperm Extraction in Young Versus Adult Patients With Nonmosaic 47,XXY Klinefelter Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):961-967. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3083>
33. Sabbaghian M, et al. Comparison of sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection outcome in patients with and without Klinefelter syndrome. *Urology.* 2014;83(1):107-110. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urolgy.2013.09.021>
34. Ozer C, Caglar Aytac P, Goren MR, et al. Sperm retrieval by microdissection testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection outcomes in nonobstructive azoospermic patients with Klinefelter syndrome. *Andrologia.* 2018;50(4):e12983. doi: <https://doi.org/10.1111/and.12983>
35. Mehta A, et al. Successful testicular sperm retrieval in adolescents with Klinefelter syndrome treated with at least 1 year of topical testosterone and aromatase inhibitor. *Fertil Steril.* 2013;100(4):970-974. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.06.010>
36. Schiff JD, et al. Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6263-6267. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2322>
37. Damani MN, Mittal R, and Oates RD. Testicular tissue extraction in a young male with 47,XXY Klinefelter's syndrome: potential strategy for preservation of fertility. *Fertil Steril.* 2001;76(5):1054-1056. doi: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)02837-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)02837-0)
38. Sciurano RB, et al. Focal spermatogenesis originates in euploid germ cells in classical Klinefelter patients. *Hum Reprod.* 2009;24(9):2353-2360. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dep180>
39. Oates R. Adolescent Klinefelter syndrome: is there an advantage to testis tissue harvesting or not? *F1000Res.* 2016;5(2):1595. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.8395.1>
40. Ramasamy R, et al. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J Urol.* 2009;182(3):1108-1113. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.05.019>
41. Bakircioglu ME, et al. Klinefelter syndrome: does it confer a bad prognosis in treatment of nonobstructive azoospermia? *Fertil Steril.* 2011;95(5):1696-1699. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.01.005>
42. Arshad MA, Majzoub A, Esteves SC. Predictors of surgical sperm retrieval in non-obstructive azoospermia: summary of current literature. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(11):2015-2038. doi: <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02529-4>
43. Chen W, Bai MZ, Yang Y, et al. ART strategies in Klinefelter syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(9):2053-2079. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01818-2>
44. Madgar I. Prognostic value of the clinical and laboratory evaluation in patients with nonmosaic Klinefelter syndrome who are receiving assisted reproductive therapy. *Fertil Steril.* 2002;77(6):1167-1169. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03092-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03092-3).
45. Витязева И.И., Боголюбов С.В., Мун Т.В., и др. Собственные результаты лечения пациентов с немозаичной формой синдрома Клайнфельтера в программе ЭКО-ИКСИ-микро-ТЕСЕ // Проблемы репродукции. — 2017. — Т. 23. — №5. — С. 65-72. [Vityazeva II, Bogolyubov SV, Mun TV, et al. The results of treatment of patients with non-mosaic form of Klinefelter syndrome in the IVF/ICSI/micro-TESE program. *Problemy reprodukcii.* 2017;23(5):65-72. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/repro201723565-72>
46. Chen X, et al. Comparison and outcomes of nonobstructive azoospermia patients with different etiology undergoing MicroTESE and ICSI treatments. *Transl Androl Urol.* 2019;8(4):366-373. doi: <https://doi.org/10.21037/tau.2019.04.08>
47. Corona G, et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2017;23(3):265-275. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx008>
48. Vicdan K, et al. Outcome of intracytoplasmic sperm injection using fresh and cryopreserved-thawed testicular spermatozoa in 83 azoospermic men with Klinefelter syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(11):1558-1566. doi: <https://doi.org/10.1111/jog.13090>
49. Витязева И.И., Боголюбов С.В., Брагина Е.Е., и др. Возможность получения сперматозоидов у мужчин с немозаичной формой синдрома Клайнфельтера в программах экстракорпорального оплодотворения. Обзор литературы и описание случая // Андрология и генитальная хирургия. — 2014. — Т. 15. — № 3. — С. 16-25. [Vityazeva II, Bogolyubov SV, Bragina YY, et al. Microdissection testicular sperm extraction in patients with non-mosaic klinefelter syndrome in programme in vitro fertilization: literature review and cases report. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya.* 2014;15(3):16-25. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2014-3-16-25>
50. Yamamoto Y. Morphometric and cytogenetic characteristics of testicular germ cells and Sertoli cell secretory function in men with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod.* 2002;17(4):886-896. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/17.4.886>.
51. Franik S, et al. Klinefelter syndrome and fertility: sperm preservation should not be offered to children with Klinefelter syndrome. *Hum Reprod.* 2016;31(9):1952-1959. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew179>
52. Davis SM, et al. Effects of Oxandrolone on Cardiometabolic Health in Boys With Klinefelter Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(1):176-184. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2904>
53. Samango-Sprouse C, et al. Positive effects of early androgen therapy on the behavioral phenotype of boys with 47,XXY. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2015;169(2):150-157. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31437>
54. Martinez C, et al. Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *Bmj.* 2016;355:5968. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.5968>
55. Palermo GD, et al. Births after intracytoplasmic injection of sperm obtained by testicular extraction from men with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338(9):588-590. doi: <https://doi.org/10.1056/nejm199802263380905>
56. Zhang H-L, Zhao L-M, Mao J-M, et al. Sperm retrieval rates and clinical outcomes for patients with different causes of azoospermia who undergo microdissection testicular sperm extraction-intracytoplasmic sperm injection. *Asian J Androl.* 2020;9(7):719. doi: https://doi.org/10.4103/aja.aja_12_20

57. Friedler S, Raziel A, Strassburger D, Schachter M, Bern O, Ron-El R. Outcome of ICSI using fresh and cryopreserved-thawed testicular spermatozoa in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod.* 2001;16(12):2616-2620. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/16.12.2616>.
58. Kyono K, et al. Seven pregnancies and deliveries from non-mosaic Klinefelter syndrome patients using fresh and frozen testicular sperm. *J Assist Reprod Genet.* 2007;24(1):47-51. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-006-9079-4>.
59. Madureira C, et al. Treatment by testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection of 65 azoospermic patients with non-mosaic Klinefelter syndrome with birth of 17 healthy children. *Andrology.* 2014;2(4):623-631. doi: <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2014.00231.x>.
60. Ron-El R. A 47,XXY fetus conceived after ICSI of spermatozoa from a patient with non-mosaic Klinefelter's syndrome: Case report. *Hum Reprod.* 2000;15(8):1804-1806. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/15.8.1804>.
61. Estop AM, Munne S, Cieply KM, et al. Meiotic products of a Klinefelter 47,XXY male as determined by sperm fluorescence in-situ hybridization analysis. *Hum Reprod.* 1998;13(1):124-127. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/13.1.124>.
62. Levron J, Aviram-Goldring A, Madgar I, et al. Sperm chromosome analysis and outcome of IVF in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril.* 2000;74(5):925-929. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01556-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01556-9).
63. Reubino BE, Abeliovich D, Werner M, et al. A birth in non-mosaic Klinefelter's syndrome after testicular fine needle aspiration, intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod.* 1998;13(7):1887-1892. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/13.7.1887>.

Рукопись получена: 15.09.2020. Одобрена к публикации: 29.11.2020. Опубликовано online: 30.12.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Воронцова Мария Владимировна**, к.м.н. [Maria V. Vorontsova, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9124-294X>; eLibrary SPIN: 4168-6851; e-mail: maria.vorontsova.endo@gmail.com.

Калинченко Наталья Юрьевна, к.м.н. [Natalia Yu. Kalinchenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>,
eLibrary SPIN: 6727-9653; e-mail: kalinnat@rambler.ru.

ЦИТИРОВАТЬ:

Воронцова М.В., Калинченко Н.Ю. Синдром Клайнфельтера: обзор литературы по использованию современных методов вспомогательных репродуктивных технологий // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №6. — С. 31-38. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12666>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vorontsova NV, Kalinichenko NY. Klinefelter syndrome: literature review on using modern methods of assisted reproductive technologies. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(6):31-38. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12666>

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО–КУШИНГА У ДЕТЕЙ И ПЕРСПЕКТИВЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ



© Э.А. Янар*, Н.В. Макажан, Е.М. Орлова, М.А. Карева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) — редкое мультисистемное заболевание, причиной которого является АКТГ-секретирующая аденома гипофиза (кортикотропинома), обуславливающая гиперсекрецию кортизола пучковой зоной коры надпочечников.

БИК у детей может быть обусловлена как соматическими, так и герминативными мутациями, последние обуславливают развитие синдромов множественных эндокринных опухолей. При отсутствии лечения БИК приводит к тяжелой инвалидизации и смертельно-опасным осложнениям. В настоящее время первоочередным методом лечения является хирургическое удаление аденомы, в результате которого могут развиваться пери- и постоперационные осложнения и сохраняется возможность повторных вмешательств. В то же время результаты исследований молекулярно-генетических механизмов формирования кортикотропином, от нарушения регуляции клеточного цикла и апоптоза до нарушений регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, открывают возможности таргетной лекарственной терапии при БИК. Возможность наличия множественных эндокринных опухолей при БИК и перспективы таргетной терапии делают понимание причин и механизмов образования кортикотропином важным аспектом квалификации практикующих детских эндокринологов.

В настоящем обзоре отображены современные представления о молекулярно-генетических аспектах формирования кортикотропином и возможностях их лекарственной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперкортицизм; болезнь Иценко–Кушинга; кортикотропинома; аденома гипофиза.

GENETIC BASIS OF CUSHING'S DISEASE IN CHILDREN AND TARGETED THERAPEUTIC FUTURE PERSPECTIVES

© Eda A. Yanar*, Nadezhda V. Makazan, Elizaveta M. Orlova, Maria A. Kareva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Cushing's disease (CD) is a multisystem disorder of a cortisol excess caused by ACTH -secreting pituitary tumor (corticotropinoma). CD in children is due to somatic or germline mutations with the late onset causing multiple endocrine tumors. If not treated, hypercortisolism leads to severe decrease in quality of life and life-threatening conditions. The first-line treatment for CD is pituitary surgery, which might be followed by complications and relapse with necessity of additional surgery or initiations of second-line treatment. Recent studies of molecular basis of corticotropinoma development made it possible to employ medical therapy in CD. Understanding of corticotropinoma etiology and pathogenesis is an important part of education for pediatric endocrinologists since we need to keep in mind possibility of multisystem disorder in case of CD in children and because medical therapy might gain more important role for CD treatment in future.

The most actual genetic aspects of corticotroph adenomas growth and the medical treatment opportunities are present in this review.

KEYWORDS: Cushing Syndrome; Pituitary ACTH Hypersecretion; ACTH-Secreting Pituitary Adenoma.

ВВЕДЕНИЕ

Эндогенный гиперкортицизм — тяжелое мультисистемное заболевание, причиной которого является хроническая гиперпродукция гормона коры надпочечников — кортизола. Частота возникновения новых случаев заболевания — 0,7–2,4 на миллион людей ежегодно, и только 10% из них приходится на детское население [1].

Как в педиатрической, так и во взрослой практике кортикотропинома является самой частой причиной эндогенного гиперкортицизма, составляя 75–80% случаев, при этом у детей она чаще встречается в возрасте

старше 6 лет [2, 3]. Среди гормонально-активных аденом гипофиза кортикотропиномы составляют 4–8% [4].

Для понимания причин, лежащих в основе развития кортикотропином, важно иметь представление о молекулярно-генетических механизмах регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в норме.

Регуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси

Секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) регулируется по принципу прямой связи под влиянием кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) и вазопрессина и отрицательной обратной связи под влиянием глюкокортикоидов (ГК).

В кортикотрофах аденогипофиза КРГ и вазопрессин связываются со своими рецепторами — КРГ-рецептором 1 типа (КРГр1) и рецептором к вазопрессину 1b типа (V1bR), что приводит к новому синтезу АКТГ из проопиомеланокортина (ПОМК) и высвобождению ранее синтезированного АКТГ [5].

Так как КРГр1 является трансмембранным рецептором и не способен самостоятельно воздействовать на ДНК, его эффект опосредуется медиаторами и транскрипторными факторами, взаимодействующими в ядре с промоторными областями гена *POMC* [5]. К этим медиаторам относятся фактор роста нервов IB (nerve growth factor IB, NGFI-B или Nur77), ряд ядерных рецепторов, среди которых — тестикулярные ядерные рецепторы 4 типа (Testicular orphan nuclear receptor-4, TR4), коактиватор стероидного рецептора-2 (steroid receptor coactivator-2, SRC-2), регуляторные элементы Pitx/Tpit и NeuroD1 [6, 7]. После активации транскрипторные факторы связываются с соответствующими элементами промоторной области гена *POMC*, запускают транскрипцию гена, что ведет к синтезу ПОМК и в дальнейшем — образованию его конечных продуктов, среди которых — АКТГ [5].

В коре надпочечников АКТГ связывается с клетками с помощью меланокортинового рецептора 2 типа (MCR2), как следствие — активируется стероидогенез с образованием Гк.

Рецепторы к Гк (ГкР) расположены практически во всех ядерных клетках организма. В неактивном состоянии ГкР находятся в цитоплазме в комплексе с молекулярными шаперонами, в том числе с белком теплового шока 90 (HSP90), которые обеспечивают рецептору нужное для связи с Гк конформационное состояние и защищают его от деградации [8]. В активном состоянии, после связывания с Гк, ГкР поступает в клеточное ядро. Будучи транскрипционным фактором, активированный ГкР изменяет экспрессию генов в клетках-мишенях: инициирует транскрипцию генов напрямую, связываясь со специальными участками ДНК — ДНК-полидромными и Гк-реагирующими элементами, и подавляет транскрипцию преимущественно за счет непрямого воздействия на ДНК через белки-транскрипционные факторы (транс-репрессия) [9].

Способность активированных ГкР подавлять транскрипцию генов является основой работы механизма отрицательной обратной связи: КРГ стимулирует синтез ПОМК, что ведет к повышению уровня Гк крови, а Гк, в свою очередь, подавляют синтез КРГ и ПОМК через ГкР [10].

В механизме подавления транскрипции *POMC* важную роль играют транскрипционные ко-регуляторы — Brg1 (Brachma-related gene 1) и HDAC2 (Histone deacetylases, гистон-деацетилаза 2 типа). При участии Brg1 активированный ГкР связывается с NGFI-B (Nur77) и HDAC2, образуя комплекс, подавляющий транскрипцию *POMC* [9].

Помимо Гк, дофамин и соматостатин также способны снижать уровень АКТГ крови за счет ингибирования его секреции [11].

Инактивация Гк в клетках-мишенях происходит за счет фермента 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы (11 β HSD). У этого фермента есть 2 изоформы: 1-й тип — 11 β HSD катализирует образование кортизола из кортизона, а 2-й тип — 11 β HSD, наоборот, способствует деградации кортизола в кортизон [10].

Схема регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси представлена на рисунке 1.

Молекулярно-генетические основы образования кортикотропином: соматические мутации

Как и другие аденомы гипофиза, кортикотропиномы происходят из нормальных кортикотрофов аденогипофиза, являясь по своей природе моноклональными опухольями, т.е. происходящими из одной клетки [5]. В ядре кортикотрофной клетки в одном из генов первично возникают соматические мутации, приводящие к повышенной функции и неконтролируемому делению этой клетки [5]. Нормальные кортикотрофы при этом начинают тормозить собственный рост в ответ на повышенные уровни Гк, что приводит к преимущественному росту мутантных кортикотрофов [12].

На протяжении более 20 лет ведутся исследования по идентификации этапов регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и клеточного роста, нарушения в которых приводят к образованию кортикотропином. Анализ данных этих исследований позволяет выделить несколько возможных механизмов формирования кортикотропином (рис. 2).

Нарушение механизма отрицательной обратной связи: глюкокортикоидный рецептор и репрессия синтеза ПОМК

Ключевой фактор в работе отрицательной обратной связи для гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси — это ГкР, в связи с чем логично было бы отнести ему ведущую роль в развитии кортикотропином. Тем не менее мутации в гене ГкР (*NR3C1*) при болезни Иценко-Кушинга (БИК) описаны лишь в единичных случаях [10, 13]. Относительно более частым нарушением ГкР может являться снижение его активности за счет соматической потери одного аллеля гена *NR3C1* в клетках опухоли (потеря гетерозиготности) — такое нарушение было выявлено в исследовании Huizenga N.A. et al. в 6 случаях из 22 кортикотропином [14].

Повышенная экспрессия белка теплового шока 90 (HSP90) также может играть роль в нарушении механизмов отрицательной обратной связи: гиперпродукция HSP90 приводит к нарушению нормального конформационного состояния ГкР, теряется аффинность ГкР к Гк и, следовательно, возможность оказывать ингибирующий эффект на транскрипцию гена *POMC* [10].

В потере отрицательной обратной связи при кортикотропиномах также могут играть роль транскрипционные ко-регуляторы, без которых ГкР не способен подавить транскрипцию *POMC*: Brg1 и HDAC2 [9, 10]. В исследовании на клеточных моделях было продемонстрировано, что в отсутствие Brg1 активность промотора *POMC* снижается на 50%, а оставшаяся активность перестает подавляться в ответ на дексаметазон [9]. Однако результаты исследований ДНК, полученных из кортикотропином, на мутации в генах, кодирующих Brg1 и HDAC2, не подтверждают эту гипотезу [15, 16]. Данные результаты не позволяют однозначно судить о вкладе Brg1 и HDAC2 в развитие кортикотропином.

Нарушение механизма прямой связи: активация синтеза ПОМК

Рецептор к КРГ является трансмембранным, поэтому после его активации в кортикотрофе включается внутриклеточный путь передачи сигнала. На последних этапах этого пути активируются транскрипционные факторы:

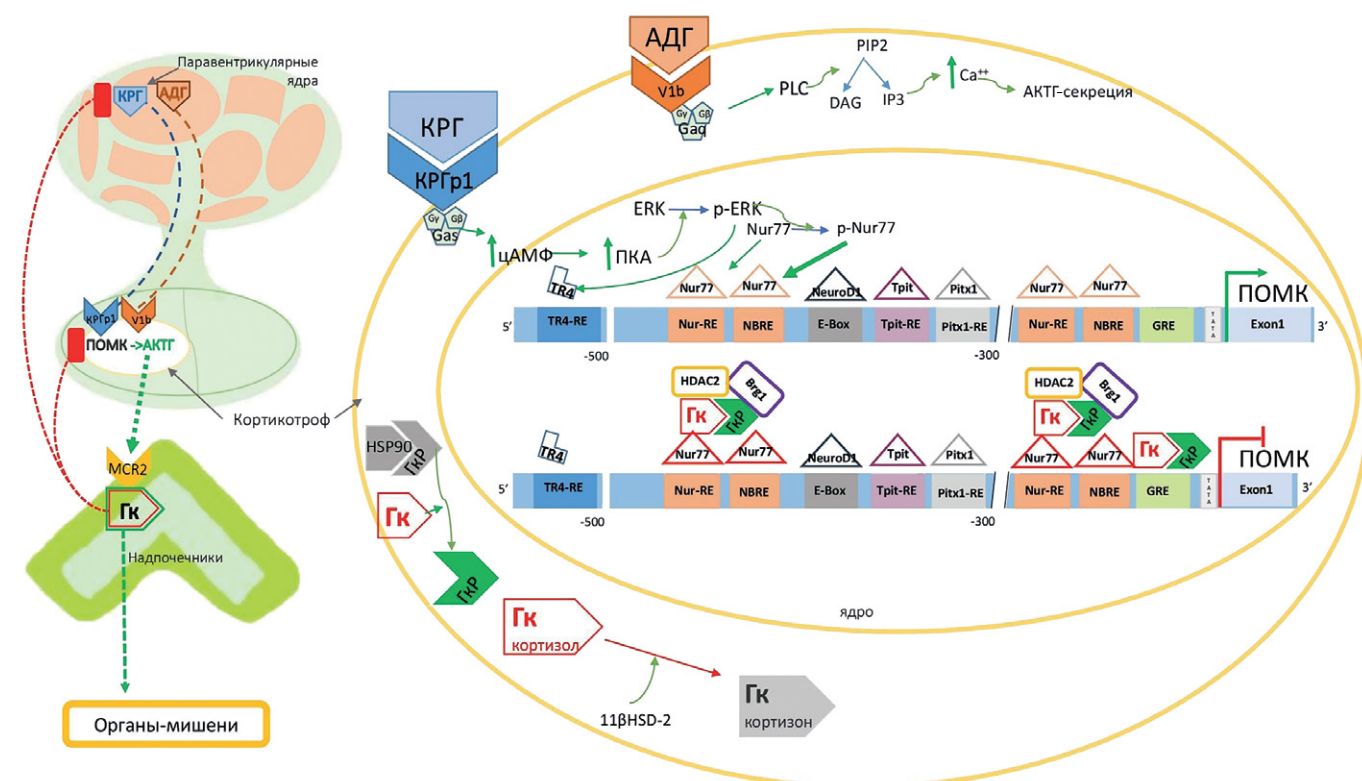


Рисунок 1. Схема регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и синтеза проопиомеланокортина.

Связывание антидиуретического гормона (АДГ) с его рецептором (рецептором к вазопрессину 1b типа — V1bR) приводит к активации альфа-q-субъединицы G-белка (Gaq), что активирует фосфолипазу C (PLC), которая гидролизует фосфатидилинозитол (PIP2) до инозитолтрифосфата (IP3) и приводит к высвобождению Ca²⁺ и стимуляции секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ).

Связывание кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) с его рецептором (КРГр1) приводит к активации стимулирующей альфа-субъединицы G-белка (Gas), что приводит к увеличению концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который активирует протеинкиназу A (PKA). PKA повышает активность транскрипционных факторов (фактора роста нервов IB (Nur77 → p-Nur), тестикулярных ядерных рецепторов 4 типа (TR4)) через фосфорилирование ERK (extracellular signal-regulated kinase), которая потенцирует их связывание с чувствительными элементами промоторной области гена POMC (регуляторных элементов Pitx/Tpit и NeuroD1) и запускает транскрипцию, что ведет к стимуляции синтеза проопиомеланокортина (ПОМК).

В коре надпочечников АКТГ связывается с клетками с помощью меланокортинового рецептора (MCR2), активируя стероидогенез с образованием глюкокортикоидов (Гк).

По механизму отрицательной обратной связи Гк блокируют синтез и секрецию КРГ и ПОМК в гипоталамусе и аденогипофизе соответственно.

В отсутствие Гк в кортикотрофах глюкокортикоидный рецептор (ГкР) находится в неактивном состоянии в комплексе с белком теплового шока 90 (HSP90), который защищает его от деградации. В активном состоянии, после связывания с Гк, ГкР поступает в клеточное ядро. Активированный ГкР связывается напрямую с глюкокортикоид-реагирующими элементами (GRE), а также формирует комплексы с Brg1 (Brachma-related gene 1), HDAC2 (гистон-деацетилаза 2) и с Nur77, подавляя транскрипцию POMC.

Инактивация Гк в клетках-мишенях происходит за счет фермента 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы (11βHSD), который способствует деградации кортизола в кортизон.

они проникают в ядро и связываются с промоторной областью POMC, обеспечивая начало его транскрипции [10].

Среди этих транскрипционных факторов возможная роль в развитии кортикотропином была оценена для фактора роста нервов IB (nerve growth factor IB, NGFI-B, или Nur77) и тестикулярного ядерного рецептора 4 типа (testicular orphan nuclear receptor-4, TR4) [10].

Как показали результаты исследования Li Du et al. (2013), из 12 образцов кортикотропином в 10 случаях экспрессия TR4 в повышенном значении определялась в клеточных ядрах, тогда как в кортикотрофах нормальных гипофизов (5 аутопсийных образцов) экспрессия была выражена меньше и отмечалась только в цитоплазме клеток [7]. Помимо непосредственной инициации транскрипции гена POMC, TR4 также способен связываться с ГкР и блокировать негативный эффект ГкР на транскрипцию POMC [7].

В исследовании Tabuchi Y. et al. (2016) была выявлена значимо повышенная экспрессия Nur77 в образцах

кортикотропином от пациентов с БИК (n=7) по сравнению с данными от кортикотропином пациентов с субклинической БИК* (n=6), и функционально неактивных аденом гипофиза (n=10), что также может указывать на значение этого транскрипционного фактора в развитии кортикотропином [17].

Нарушение метаболизма кортизола

Помимо нарушений регуляции синтеза и секреции ПОМК и АКТГ, при кортикотропиномах может иметь значение метаболизм кортизола. Упомянутое выше исследование Tateno T. et al. (2007) показало, что в кортико-

* Субклиническая БИК диагностировалась авторами статьи на основании отсутствия клинических проявлений гиперкортицизма при лабораторных критериях, свидетельствующих о наличии АКТГ-секретирующей кортикотропиномы (нарушение циркадного ритма, отсутствие супрессии кортизола на тестах с дексаметазоном, наличие аденомы гипофиза по данным МРТ) [17].

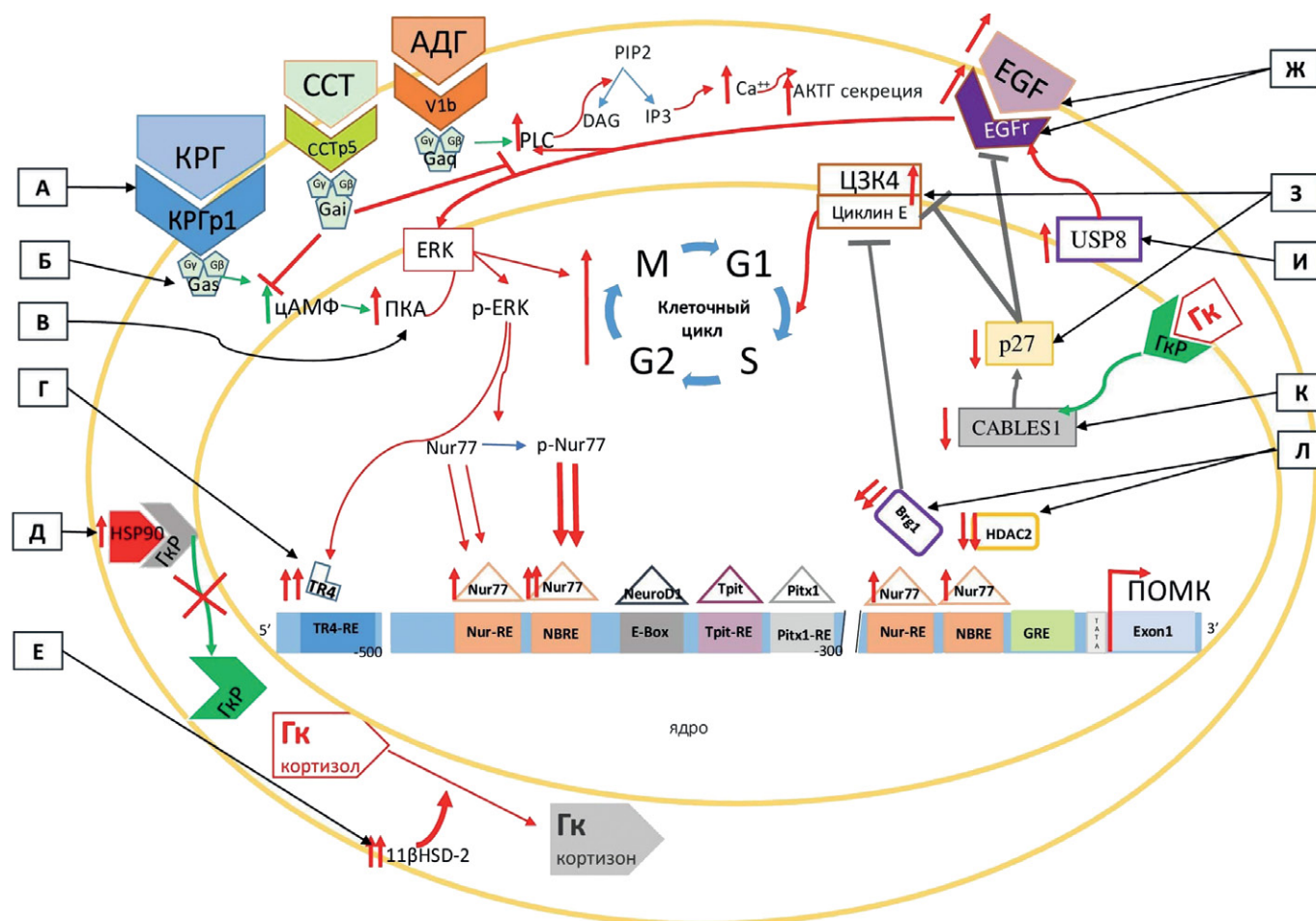


Рисунок 2. Нарушения механизмов отрицательной обратной связи, регуляции транскрипции ПОМС и клеточной пролиферации, описанные при болезни Иценко–Кушинга.

- А:** Инактивирующие мутации в гене глюкокортикоидного рецептора (ГКР — *NR3C1*) приводят к резистентности к глюкокортикоидам (ГК) и гиперпродукции проопиомеланокортина (ПОМК).
- Б:** Активирующие соматические мутации в гене *GNAS* запускают передачу сигнала от рецептора кортикотропин-рилизинг-гормона 1 типа (КРГр1) → повышается синтез аденокортикотропного гормона (АКТГ).
- В:** Инактивирующая мутация в гене *PRKAR1A* перестает ограничивать деятельность каталитической субъединицы PKA → повышение синтеза АКТГ.
- Г:** Тестикулярный ядерный рецептор 4 типа (*TR4*) является одним из факторов транскрипции гена *POMC*, его повышенная экспрессия приводит к гиперпродукции ПОМК.
- Д:** Повышенная экспрессия белка теплового шока 90 (HSP90) приводит к нарушению нормального конформационного состояния ГКР и его деградации — потеря ингибирующего эффекта на транскрипцию гена *POMC*.
- Е:** Повышенный уровень экспрессии 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 11βHSD2 может приводить к ускоренной деградации кортизола и развитию парциальной глюкокортикоидной резистентности.
- Ж:** Рецептор эпидермального ростового фактора (EGF) стимулирует сигнальные пути митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) и фосфолипазы C (PLC), инициирует клеточную пролиферацию, запускает механизмы антиапоптоза.
- З:** Снижение уровня p27 (ингибитора CDK) приводит к повышению экспрессии циклина Е, что вызывает ускорение репликации клеток.
- И:** При повышенной активности убиквитин-специфической протеазы 8 (USP8) стимулируется функция EGF, что приводит к повышенной экспрессии *POMC*.
- К:** Инактивирующие мутации в гене *CABLES1* повышают экспрессию p27, который угнетает рецепторы к эпидермальному фактору (EGF) и блокирует клеточную пролиферацию.
- Л:** Активный глюкокортикоидный рецептор (ГКР) ингибирует транскрипцию *POMC* в комплексе с HDAC2 (гистон-деацетилаза 2) и Brg1 (Brachma-related gene 1). Brg1 подавляет активность циклина Е и CDK2 и негативно регулирует клеточную пролиферацию. Сниженная экспрессия HDAC2 и Brg1 нарушает формирование комплексов, подавляющих транскрипцию *POMC*, и приводит к гиперпродукции ПОМК.

Изображения, представленные на рисунках: **↑** указывают на активирующее влияние **↓** указывают на ингибирующее влияние

тропиномах может отмечаться повышенный уровень экспрессии фермента, катализирующего переход кортизола в кортизон, 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа (11βHSD2) [15]. Также повышение 11βHSD2 в 7 из 9 кортикотропином было отмечено ранее в исследовании Korbonits M. et al. (2007) [18]. Данные результаты свидетельствуют о том, что 11βHSD2, регулируя внутриклеточное содержание кортизола, может играть роль в развитии парциальной глюкокортикоидной резистентности при БИК.

Нарушение регуляции клеточного цикла

В жизненном цикле клетки выделяют несколько этапов развития. После появления клетка находится в пресинтетическом периоде развития (G1), во время которого происходит ее рост, синтез белков, образование органелл. Это самый длительный период в жизни клетки, после которого один за другим следуют периоды подготовки к делению и собственно деление. В синтетический период (S) происходит удвоение ДНК, после чего клетка вступает в период подготовки к делению (G2), во время

которого она растет, идет синтез аденозинтрифосфата (АТФ), удваиваются органеллы. После подготовки в клетке происходит удвоение ядра и цитоплазмы (М). Еще выделяют фазу G0, когда клетка вступает в дифференцировку и к обычному циклу уже не возвращается [19]. При переходе из одного периода в другой клетка проходит определенные точки проверки, определяющие, будет ли она вовлечена в следующий период развития или нет [20].

Переход клетки из одной фазы в другую обеспечивается циклин-зависимыми киназами (CDK, cyclin-dependent kinases) и их активаторами — циклинами, в то время как приостановление смены периодов жизни клетки происходит под влиянием ингибиторов, нейтрализующих активность циклинов и CDK [19]. Равновесие между двумя этими процессами обеспечивает нормальное прохождение клеточного цикла.

Переход от G1 к S опосредуется циклином D1 и связанной с ним CDK4, а также циклином E в комплексе с CDK2 [19, 20]. Гиперэкспрессия этих циклинов играет важную роль в онкогенезе, так как она приводит к ускоренному переходу к репликации неготовых клеток с недостаточным запасом факторов роста [20]. В исследовании Jordan S. (2000), посвященном оценке роли циклинов D и E в формировании различных видов опухолей гипофиза (95 образцов), было выявлено, что во всех видах опухолей, но особенно в кортикотропиномах (n=19) отмечалась повышенная экспрессия циклина E [20]. По всей видимости, такое повышение циклина E в кортикотропиномах связано со сниженным содержанием в этих опухолях супрессора опухолевого роста — ингибитора циклин-зависимой киназы 1B — p27, в функции которого как раз входит блокирование CDK [10, 19]. Помимо p27, способностью подавлять активность циклина E и CDK2 обладает транскрипционный ко-регулятор — Brg1: в исследовании Roussel-Gervais A. (2010) клеточной модели кортикотрофов было показано, что при отсутствии Brg1 отмечается значимое повышение экспрессии циклина E [21]. Таким образом, снижение активности Brg1 в кортикотрофах может приводить как к нарушению отрицательной обратной связи, так и повреждению клеточного цикла.

Еще одно доказательство тесной взаимосвязи между регуляцией отрицательной обратной связи и клеточного цикла получено в другом исследовании Roussel-Gervais A. (2016), где было показано, что в кортикотрофах Gk вызывают активацию гена *CABLES1*. Продукт этого гена является негативным регулятором клеточного цикла: в его отсутствие в клеточных моделях кортикотрофов отмечалось резкое повышение пролиферирующей активности и снижение экспрессии p27 [22]. Данные о нарушениях *CABLES1* в клетках кортикотропином человека варьируют: в исследовании Hernández-Ramírez L.C. (2017) потенциально патогенные мутации в гене *CABLES1* были выявлены в 2% случаев (n=181) [23], по данным Roussel-Gervais A. (2016, n=31), снижение экспрессии *CABLES1* обнаружено в 55% случаев [22]. Согласно Roussel-Gervais A. (2016), *CABLES1* повышает экспрессию p27, который, в свою очередь, блокирует клеточную пролиферацию за счет угнетения рецепторов к эпидермальному ростовому фактору (EGF), хорошо известному своей онкогенной активностью [10, 13].

Во многих опухолях, в том числе и в кортикотропиномах, отмечается повышенная экспрессия как самого EGF, так и рецепторов к нему [5]. Стимулируя тирозинкиназную

активность, активированный рецептор к EGF инициирует клеточную пролиферацию, адгезию и инвазию трансформированных клеток, запускает механизмы антиапоптоза [10]. В исследовании Theodoropoulou M. (2004) мРНК рецептора EGF была найдена в 2 кортикотропиномах из 49 исследованных аденом гипофиза, тогда как из доступных для иммуноанализа 102 образцов ткани аденом гипофиза наибольшее количество иммунопозитивных к рецептору EGF случаев пришлось на кортикотропиномы (50% от всех кортикотропином) [24]. Высокая экспрессия рецептора EGF в кортикотропиномах предполагает, что этот рецептор может стать кандидатом для терапевтического лечения в этих аденомах гипофиза.

Помимо EGF, в формировании кортикотропином может иметь значение также другой ростовой фактор — фактор роста фибробластов 4 типа (FGFR4), выявляемый, согласно данным Qian Z.R. (2004), в 50% случаев кортикотропином [25].

В 2015 г. Reincke M. опубликовал исследование, в котором с помощью экзомного секвенирования ДНК, выделенной из ткани 10 удаленных кортикотропином, в 4 случаях были выявлены соматические мутации в гене *USP8*, который кодирует убиквитин-специфическую протеазу 8 [26]. Для нормальной жизнедеятельности клетки важное значение имеет своевременная деградация дефектных белков. Разрушение таких белков (протеолиз) производится протеосомой. Запуск протеолиза начинается после того, как к белку-мишени присоединяется убиквитин, и такой комплекс распознается протеосомой, вызывая разрушение белка. Такой путь деградации белков может быть предотвращен, так как комплекс убиквитин-белок-мишень способен разрушаться под влиянием специальных ферментов — убиквитин-специфических протеаз (USP) [10, 27]. Из этих ферментов в кортикотрофах особую роль играет убиквитин-специфическая протеаза 8 (*USP8*), так как она регулирует внутриклеточное содержание рецепторов EGF [27]. Активирующие мутации *USP8* стабилизируют и предотвращают деградацию рецепторов EGF, стимулируя тем самым функцию EGF в кортикотрофах и приводя к повышенной экспрессии *POMC* [10, 13]. В последующих исследованиях выяснилось, что из всех соматических мутаций активирующие мутации *USP8* в кортикотропиномах встречаются с наибольшей частотой (31–61%) как среди взрослых пациентов, так и среди детей. Соматические мутации *USP8* ассоциированы с формированием микроаденом с высокой секрецией АКТГ и повышенным риском рецидивов [10, 13, 28, 29]. Также, по результатам работы Hayashi et al., в кортикотропиномах, несущих мутацию в гене *USP8*, чаще выявляются рецепторы к соматостатину 5 типа, в связи с чем они могут отвечать на терапию препаратами аналогов соматостатина [28]. Совсем недавно, в 2019 г., появилось описание нового генетического синдрома, вызванного герминативной мутацией в гене *USP8* у девочки 16 лет с рецидивирующей БИК в совокупности с задержкой умственного развития, ихтиозоформной эритродермией, хронической почечной и легочной недостаточностью, гипергликемией, кардиомиопатией и парциальным дефицитом соматотропного гормона (СТГ) [30].

Другие соматические мутации выявляются при кортикотропиномах реже. Одной из них является мутация в гене *TP53* [10, 13]. Белок, кодируемый геном *TP53*, является ключевым опухолевым супрессором, участвующим

в регуляции клеточного цикла, репарации ДНК, апоптозе. Мутации *TP53* приводят к нарушению структуры и функции белка p53 при многих видах опухолей [31]. В исследовании Buckley N. et al. (1995), проведенном на 95 образцах аденом гипофиза и 26 инвазивных опухолях гипофиза, повышенное содержание p53 было выявлено в 2 из 4 инвазивных кортикотропином и в 16 из 32 неинвазивных кортикотропином [31]. Есть также описания 2 случаев АКГГ-секретирующих карцином гипофиза и 1 случай инвазивной кортикотропиномы с высоким индексом Ki-67, в которых были выявлены соматические мутации в гене *TP53* [13].

В 15% случаев БИК в кортикотропинах находят мутации в гене *CTNNB1*, кодирующем бета-катенин [32]. У мышей бета-катенин играет важную роль в стимуляции пролиферации эмбриональных кортикотрофов, его повышенная активация приводит к их гиперплазии [13]. Соматические мутации в *CTNNB1* встречаются также в 2/3 случаев функционально неактивных аденом гипофиза и 1/3 случаев аденокортикальных карцином, что не исключает возможности ассоциации этих мутаций с более агрессивным фенотипом опухолей [32].

В единичных случаях при аденомах гипофиза могут быть выявлены активирующие мутации в гене *PIK3CA*, кодирующем каталитическую субъединицу p110α фосфатидил-инозитол-3'-киназы (PI3K) [33]. PI3K/АКТ-сигнальный путь играет важную роль в активации клеточного роста и пролиферации. Чаще всего нарушения *PIK3CA* выявляются при раке молочной железы, колоректальном раке, раке эндометрия, тогда как при аденомах гипофиза они встречаются очень редко: есть описания случая инвазивной кортикотропиномы и случая неинвазивной АКГГ-секретирующей микроаденомы гипофиза, в которых были выявлены мутации в гене *PIK3CA* [33].

Очень редко при кортикотропинах определялись соматические мутации в *GNAS* [13]. Ген *GNAS* кодирует стимулирующую альфа-субъединицу G-белка (Gas). G-белок необходим для передачи сигнала от трансмембранных гормональных рецепторов к клеточному ядру. Ряд гормонов, в том числе АКГГ, передает свое действие в клетки-мишени через Gas. Постзиготные мутации в *GNAS* вызывают развитие синдрома Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева, одним из редких компонентов которого является неонатальный синдром Кушинга за счет гиперплазии фетальной коры надпочечников [13]. При синдроме Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева описаны гормонально-неактивные аденомы гипофиза, соматотропиномы и пролактиномы, при этом не описано развитие БИК вследствие кортикотропином. Однако в одном исследовании в трех случаях из 9 кортикотропином была выявлена соматическая мутация в *GNAS* [10, 13].

Молекулярно-генетические основы образования кортикотропином: герминативные мутации

Подавляющее большинство аденом гипофиза как у детей, так и у взрослых являются спорадическими случаями, но менее чем в 5% случаев они могут встречаться при ряде наследственных синдромов, что нужно учитывать при выявлении БИК у детей [10]. Особенно детскому возрасту является относительно высокий по сравнению со взрослой популяцией удельный вес наследственных синдромов, включающих в свой состав кортикотропиномы.

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1)

Синдром обусловлен мутацией в гене *MEN*, кодирующем белок менин, — опухолевый супрессор, который регулирует клеточный цикл и транскрипцию [10, 13]. Недостаточность менина приводит к гиперплазии, а отсутствие менина — к опухолевой трансформации клеток. Наиболее часто развиваются опухоли паращитовидных желез, гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли (НЭО), и у 30–40% пациентов выявляются аденомы гипофиза, из них только до 10% случаев — кортикотропиномы [34, 35]. В гипофизе менин взаимодействует с активином, активация которого приводит к снижению секреции пролактина (ПРЛ), СТГ и АКГГ и торможению клеточной пролиферации [36]. При синдроме МЭН-1 чаще встречаются макроаденомы (в 76–85%), характеризующиеся более инвазивным ростом, однако случаи карцином крайне редки [35, 37]. Также гиперкортицизм при синдроме МЭН-1 может быть АКГГ-независимого генеза [34].

Синдром множественных эндокринных неоплазий 4 типа (МЭН-4)

У 2% пациентов с МЭН-1-подобным синдромом при отсутствии патологии в *MEN* выявляются герминативные мутации в гене *CDKN1B*, в этом случае синдром называют МЭН-4 [10]. Продукт гена *CDKN1B* — супрессор опухолевого роста, ингибитор циклин-зависимой киназы 1B p27, который регулирует клеточный цикл. О роли p27 в развитии кортикотропином уже упоминалось выше: локальная сниженная экспрессия p27 отмечена в кортикотропинах, что связывают с потерей функции его негативного регулятора CABLES [38]. В составе синдрома МЭН-4 — аденомы гипофиза, аденомы паращитовидных желез, нейроэндокринные опухоли, различные доброкачественные и злокачественные опухоли [13, 38]. По данным исследования Chasseloup et al., в которое были включены 211 пациентов с БИК (из них 199 детей), было выявлено 5 детей, имеющих герминативную мутацию в гене *CDKN1B* (в 1 случае была также выявлена соматическая мутация в гене *USP8*) [38].

Синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (МЭН-2)

Классическими вариантами синдрома МЭН-2 являются сочетание медуллярного рака щитовидной железы с феохромоцитомой и гиперпаратиреозом (МЭН-2А) либо сочетание медуллярного рака щитовидной железы, феохромоцитомы, ганглионевром, утолщения зрительного нерва с марфаноподобной внешностью (МЭН-2Б) [10, 13]. Причиной возникновения синдрома служит гетерозиготная мутация в протоонкогене *RET*. Этот ген кодирует трансмембранный рецептор с тирозинкиназной активностью. *RET* активирует mTOR, отвечающий за рост, дифференцировку и выживание клетки. Аденомы гипофиза не являются классическим компонентом синдрома МЭН-2, описано лишь несколько случаев развития аденомы гипофиза в составе синдрома МЭН-2, среди которых у 3 пациентов была выявлена БИК, в двух из этих случаев доказана мутация в гене *RET* [39–41].

Синдром семейных изолированных аденом гипофиза

Аденомы гипофиза также могут встречаться в составе синдрома семейных изолированных аденом гипофиза (FIPA, familial isolated pituitary adenomas), характеризую-

щегося появлением аденом гипофиза у 2 и более членов семьи. В 20% семейных случаев причиной FIPA являются инактивирующие мутации в гене супрессора опухолевого роста *AIP* [10, 13]. Белок AIP оказывает свой эффект при взаимодействии с арилуглеводородным рецептором. Описано лишь 3 случая кортикотропином у пациентов с FIPA и мутацией в *AIP* [42]. Большинство аденом у AIP-позитивных пациентов являются макроаденомами, в основном с инвазивным ростом, имеют более агрессивные характеристики и ассоциированы с более ранним началом заболевания и ускоренным ростом опухоли, резистентностью к консервативной терапии [42, 43].

DICER-синдром

Помимо МЭН и FIPA, аденомы гипофиза описаны также в составе DICER-синдрома, обусловленного гетерозиготными мутациями в гене *DICER*, кодирующем одноименный белок Dicer1. Dicer1 запускает процесс торможения экспрессии генов на посттранскрипционной стадии и деградацию ДНК при апоптозе, регулирует синтез малых РНК, также есть данные об участии Dicer1 в поддержании нормальной структуры и объема клеточного ядра [44]. Герминативные инактивирующие мутации в гене *DICER1* приводят к развитию опухолевого синдрома с аутосомно-доминантным типом наследования с очень низкой пенетрантностью и ранней манифестацией. Проявления DICER-синдрома включают в себя пневмолегочные бластомы, кисты легких, кистозные нефромы, клеточные опухоли яичников Сертоли–Лейдига, мочеполовые саркомы, пинеобластомы, новообразования щитовидной железы и бластомы гипофиза [10, 13]. Последние опухоли крайне редко встречаются, являются агрессивными, вероятно, врожденными опухолями. Все описанные случаи бластом гипофиза с герминативными и соматическими мутациями в *DICER1* характеризовались АКТГ-зависимым гиперкортицизмом с манифестацией, начиная от первого года жизни, и крайне неблагоприятным прогнозом, в том числе летальным исходом, как описано в нескольких случаях у детей [13].

Карни-комплекс

Помимо мутаций онкогенов и генов-супрессоров опухолевого роста, к развитию множественных неоплазий приводит также патология внутриклеточных сигнальных путей, среди которых — нарушения цАМФ-зависимого сигнального пути [45]. Это каскадный путь передачи сигнала от активированного поверхностного рецептора к клеточному ядру: активация рецептора запускает работу G-белка, что, в свою очередь, приводит к повышению уровня цАМФ с последующей активацией протеинкиназы А и далее транскрипторных факторов, изменяющих экспрессию генов в соответствии с эффектом гормона. Рецептор-независимая активация любого из этапов этого пути приводит к повышенной клеточной функции, пролиферации и создает условия для развития опухолей [45]. Одним из звеньев этого пути является протеинкиназа А, действующая на уровне клеточного ядра. У протеинкиназы А (ПКА) сложное строение: она состоит из активной каталитической субъединицы и двух регуляторных, ограничивающих активность каталитической субъединицы в отсутствие цАМФ. Различают несколько подтипов регуляторной субъединицы (I-альфа, I-бета, II-альфа, II-бета), каждый из которых кодируется своим геном [46].

Инактивирующая мутация в гене регуляторной субъединицы I-альфа (*PRKAR1A*) приводит к приостановке ограничения деятельности каталитической субъединицы ПКА и повышению функциональной и пролиферативной активности клетки [47]. Клинически это приводит к развитию Карни-комплекса — аутосомно-доминантного мультисистемного заболевания, характеризующегося сочетанием МЭН, лентигоноза и миксом сердца [10, 13]. Для Карни-комплекса характерен синдром Кушинга на фоне двусторонней узелковой гиперплазии надпочечников, так как рецепторы к АКТГ в коре надпочечников проводят сигнал от АКТГ через цАМФ/ПКА-зависимый путь с вовлечением ПКА [46].

БИК при Карни-комплексе не характерна, хотя в один из путей передачи сигнала от рецепторов к КРГ к ядру тоже вовлечена ПКА. В настоящее время известно всего два случая БИК в сочетании с Карни-комплексом. В случае, описанном Kiefer F et al. (2017), у мужчины с Карни-комплексом (миксома, лентигоноз, Сертоли-клеточная опухоль) была обнаружена БИК, а в дополнение к герминативной мутации *PRKAR1A* в ткани удаленной кортикотропиномы была обнаружена частичная потеря аллеля на уровне, соответствующем гену *PRKAR1A* [48]. После удаления кортикотропиномы гиперкортицизм нивелировался и пациент оставался в ремиссии на протяжении 7 лет наблюдения. Авторы предполагали, что мутация в *PRKAR1A* сыграла роль в развитии кортикотропиномы в данном случае. Тем не менее полностью исключить коморбидность Карни-комплекса и БИК на фоне соматической потери всего локуса 17 хромосомы 17q24 тоже нельзя, так как потеря 17 хромосомы была описана в 6 из 11 случаев кортикотропиномы [48, 49].

Второй случай БИК при Карни-комплексе был опубликован Hernández-Ramírez L.C. et al. (2017) у мальчика, у которого в 15 лет была подтверждена БИК с успешным удалением кортикотропиномы, а спустя два года — вновь возник гиперкортицизм, уже АКТГ-независимый, на фоне двусторонней узелковой гиперплазии надпочечников. После выявления синдрома Кушинга ему было выполнено молекулярно-генетическое исследование и выявлена герминативная мутация в *PRKAR1A*, а также потеря гетерозиготности *PRKAR1A* в ткани кортикотропиномы с оставшейся мутантной аллелью [50].

Таргетная терапия: текущие возможности и перспективы

Вопрос консервативной терапии поднимается в случае невыполнимости операции, ее неэффективности или в качестве предоперационной подготовки. Несмотря на достигнутый прогресс в улучшении методов хирургического лечения БИК, частота рецидивов и неэффективности операции остается высокой: описано до 15% случаев микроаденом и до 50% случаев макроаденом с отсутствием стойкой ремиссии, что делает вопрос медикаментозной терапии БИК особенно актуальным [51]. В настоящее время наиболее часто в лечении БИК у взрослых пациентов используются ингибиторы синтеза кортизола (кетоканазол, митотан, метирапон) или антагонисты ГкР (мифепристон), которые снижают уровень кортизола или блокируют его действие на периферии, но не влияют на причину заболевания [52, 53]. Ни у одного из вышеперечисленных препаратов нет показаний к применению при БИК у детей.

В данной статье мы остановимся на потенциальных возможностях таргетной терапии БИК.

Аналог соматостатина

По многочисленным иммуногистохимическим исследованиям в кортикотропиномах определяется высокая экспрессия соматостатиновых рецепторов 5 и 3 типа [52]. Как было представлено выше, в кортикотропиномах, несущих мутацию в гене *USP8*, выявляются соматостатиновые рецепторы (CSTR) 5 типа [28]. Пасиреотид, являясь аналогом соматостатина, связывается с CSTR5, приводя к ингибированию секреции АКТГ, что и сделало его применение при БИК достаточно эффективным [11, 52, 54]. Клинический эффект на фоне терапии достигался у 40% пациентов в виде снижения уровня кортизола в суточном анализе мочи до нормальных значений, компенсации клинических проявлений и уменьшения размеров кортикотропином; из побочных эффектов, помимо гастроинтестинальных, в большинстве случаев (до 70–80%) отмечалось развитие тенденции к гипергликемии, потребовавшее назначения сахароснижающей терапии [11, 52].

Агонисты дофаминовых рецепторов

Учитывая высокую экспрессию D_2 -рецепторов в ткани кортикотропином, проводились исследования по эффективности терапии каберголином при БИК, которые не показали высокой эффективности при монотерапии: только у 20–40% пациентов отмечалось лабораторное улучшение показателей [11, 52]. Дозы каберголина, используемые при БИК, превышают терапевтические дозы при лечении пролактином и могут достигать 5–7 мг/неделю. В связи с высокой частотой экспрессии и CSTR 2 и 5 типа, и D_2 -рецепторов в ткани кортикотропином в настоящее время проводятся испытания комбинированной терапии при БИК [52, 54].

Алкилирующие средства

Темозоломид применяется при новообразованиях ЦНС, так как проникает через гематоэнцефалический барьер. Данный препарат индуцирует клеточный апоптоз путем метилирования ДНК. Клинический эффект

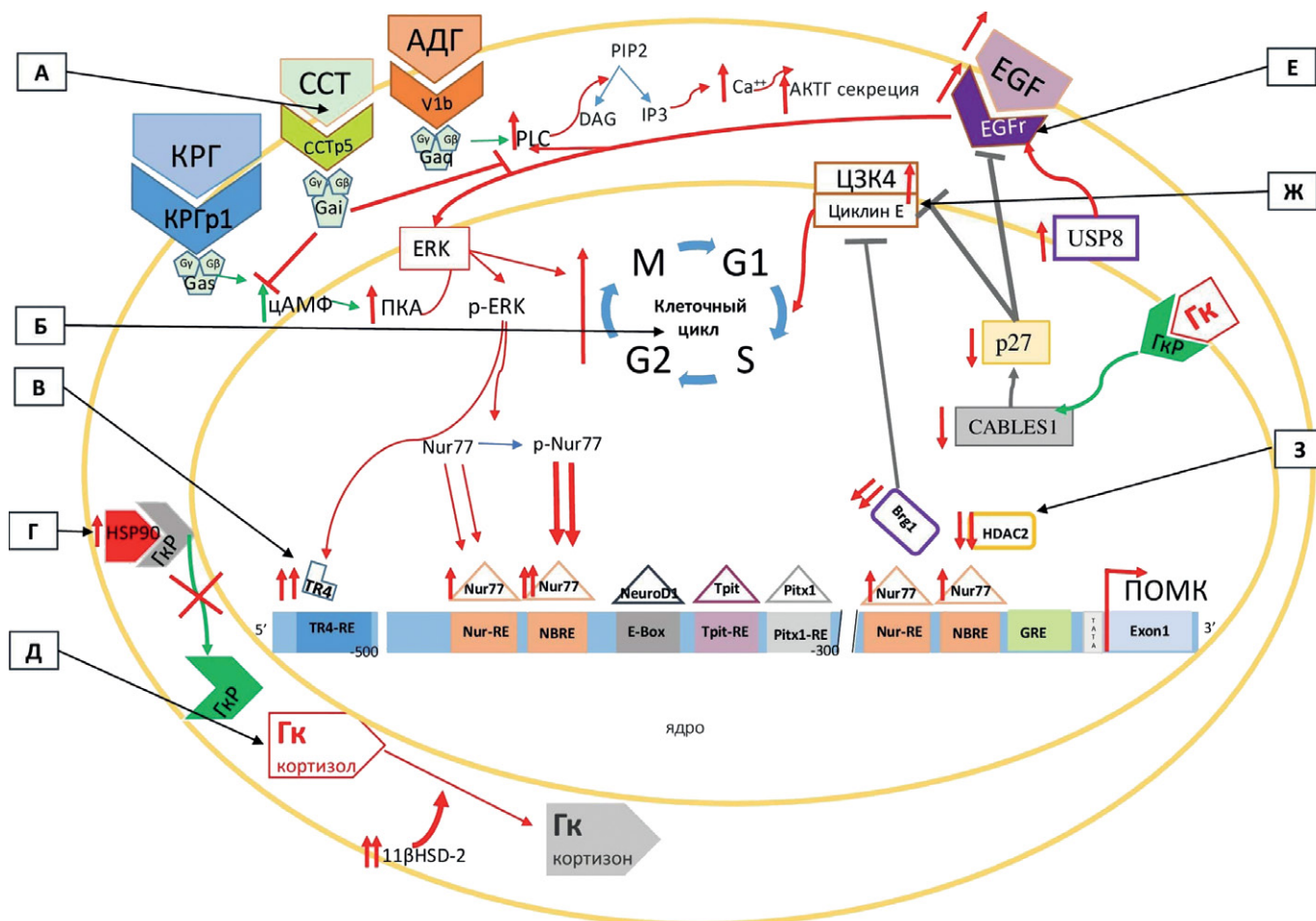


Рисунок 3. Перспективы таргетной терапии при болезни Иценко–Кушинга.

- А: Пасиреотид связывается с соматостатиновыми рецепторами 5 типа (CSTR5) и приводит к снижению секреции аденокортикотропного гормона (АКТГ).
 Б: Темозоломид индуцирует клеточный апоптоз путем метилирования ДНК.
 В: Биниметиниб, ингибитор митоген-активируемых протеинкиназ MEK-1/2, снижает транскрипцию тестикулярного ядерного рецептора 4 типа (TR4) и снижает экспрессию гена *POMC*.
 Г: Силибинин ингибирует белок теплового шока 90 (HSP90), который участвует в регуляции глюкокортикоидного рецептора (ГКР) и развитии резистентности к механизму обратной отрицательной связи.
 Д: Кетоконазол ингибирует 11-бета-гидроксилазу, катализирующую образование кортизола из 11-дезоксикортизола.
 Е: Гефитиниб селективно ингибирует тирозинкиназу рецепторов эпидермального ростового фактора (EGF).
 Ж: Росковитин, ингибитор циклинзависимой киназы (CDK), угнетает выработку ПОМК и регулирует клеточный рост.
 З: Вориностат, ингибитор гистон-деацетилазы (HDAC2), обладает способностью индуцировать апоптоз и ингибировать синтез АКТГ.

Изображения, представленные на рисунках: Т указывают на активирующее влияние Т указывают на ингибирующее влияние

терапии развивается в период до 2 мес, частичный или полный ответ на терапию отмечается до 80% пациентов с БИК [55]. Темозоломид может применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с пасиреотидом.

Ингибиторы рецептора EGF

Гефитиниб является селективным ингибитором тирозиназы рецепторов EGF и широко применяется при метастатическом немелкоклеточном раке легкого. В связи с выявлением участия рецептора EGF в патогенезе развития кортикотропином, в том числе и при мутациях в гене *USP8*, проводятся исследования ингибиторов рецептора EGF в терапии БИК [52].

Ингибитор циклин-зависимой киназы

Росковитин, являясь ингибитором CDK, оказывает ингибирующее влияние на выработку ПОМК и регулирует клеточный рост [20]. На фоне терапии росковитином у пациентов с кортикотропиномами было отмечено значимое снижение уровня АКТГ и умеренный ингибирующий эффект на рост аденомы [52].

Другие возможные таргетные препараты

Силибинин обладает ингибирующим действием на блок теплового шока 90, который участвует в регуляции ГкР и развитии резистентности к механизму обратной отрицательной связи при кортикотропиномах [52]. В настоящее время ведутся активные исследования этого препарата при кортикотропиномах и других новообразованиях.

Ингибитор гистон-деацетилазы — вориностат — также обладает способностью индуцировать апоптоз и ингибировать синтез АКТГ [52].

Сигнальный путь митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) участвует в иницировании транскрипции тестикулярного рецептора 4 типа (TR4); применение ингибитора митоген-активируемых протеинкиназ MEK-162

(биниметиниб) приводит к снижению транскрипции TR4 и, как следствие, снижает экспрессию ПОМК [56].

Механизмы действия таргетной терапии при БИК представлены на рис. 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БИК — крайне редкое для педиатрической практики, тяжелое мультисистемное заболевание.

В большинстве случаев БИК — спорадическое заболевание, обусловленное соматическими мутациями, нарушающими механизмы регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и работы клеточного цикла кортикотрофов.

В то же время нужно учитывать возможность появления кортикотропином в составе множественных эндокринных неоплазий, что может значимо повлиять на тактику ведения и наблюдения пациентов в динамике.

Вероятность неэффективного оперативного лечения БИК делает перспективным развитие таргетной терапии, направленной на ингибирование механизмов гиперпродукции АКТГ и клеточной пролиферации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена в рамках исполнения государственного задания № AAAA-A20-120011790183-5.

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

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol*. 2015;7:281-293. Published 2015 Apr 17. doi: 10.2147/CLEP.S44336
- Stratakis CA. An update on Cushing syndrome in pediatrics. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(3):125-131. doi: 10.1016/j.ando.2018.03.010
- Storr HL, Savage MO. Management of endocrine disease: Paediatric Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(1):R35-R45. doi: 10.1530/EJE-15-0013
- Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocr Rev*. 2015;36(4):385-486. doi: 10.1210/er.2013-1048
- Лапшина А.М., Абросимов А.Ю., Марова Е.И. Клиническая и морфофункциональная характеристика опухолей, продуцирующих аденокортикотропный гормон // Проблемы эндокринологии. — 2008. Т. 54. — №4. — С. 49-54. Веб. 7 дек. 2020. [Lapshina AM, Abrosimov AY, Marova YI. The clinical and morphofunctional characteristics of adrenocorticotrophic hormone-producing tumors. *Problems of Endocrinology*. 2008;54(4):49-54. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl200854449-54.
- Maira M, Couture C, Le Martelot G, et al. The T-box factor Tpit recruits SRC/p160 co-activators and mediates hormone action. *J Biol Chem*. 2003;278(47):46523-32. doi: 10.1074/jbc.m305626200.
- Du L, Bergsneider M, Mirsadraei L, et al. Evidence for orphan nuclear receptor TR4 in the etiology of Cushing disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013 May;110(21):8555-8560. doi: 10.1073/pnas.1306182110.
- Kirschke E, Goswami D, Southworth D, et al. Glucocorticoid receptor function regulated by coordinated action of the Hsp90 and Hsp70 chaperone cycles. *Cell*. 2014;157(7):1685-1697. doi: 10.1016/j.cell.2014.04.038
- Bilodeau S, Vallette-Kasic S, Gauthier Y, et al. Role of Brg1 and HDAC2 in GR trans-repression of the pituitary POMC gene and misexpression in Cushing disease. *Genes Dev*. 2006;20(20):2871-2886. doi: 10.1101/gad.1444606.
- Albani A, Theodoropoulou M, Reincke M. Genetics of Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(1):3-12. doi: 10.1111/cen.13457
- Tritos NA, Biller BMK. Medical Management of Cushing Disease. *Neurosurg Clin N Am*. 2019;30(4):499-508. doi: 10.1016/j.nec.2019.05.007
- Herman V, Fagin J, Gonsky R, et al. Clonal origin of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(6):1427-1433. doi: 10.1210/jcem-71-6-1427
- Hernández-Ramírez LC, Stratakis CA. Genetics of Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(2):275-297. doi: 10.1016/j.ecl.2018.02.007
- Huizenga NA, de Lange P, Koper JW, et al. Human adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas show frequent loss of heterozygosity at the glucocorticoid receptor gene locus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):917-921. doi: 10.1210/jcem.83.3.4648
- Tateno T, Izumiyama H, Doi M, et al. Differential gene expression in ACTH-secreting and non-functioning pituitary tumors. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(6):717-724. doi: 10.1530/EJE-07-0428
- Evang JA, Borota OC, Melum E, et al. HDAC2 expression and variable number of repeats in exon 1 of the HDAC2 gene in corticotroph adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(2):229-235. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03805.x

17. Tabuchi Y, Kitamura T, Fukuhara A, et al. Nur77 gene expression levels were involved in different ACTH-secretion autonomy between Cushing's disease and subclinical Cushing's disease. *Endocr J*. 2016;63(6):545-554. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0695
18. Korbonits M, Bujalska I, Shimojo M, et al. Expression of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase isoenzymes in the human pituitary: induction of the type 2 enzyme in corticotropinomas and other pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(6):2728-2733. doi: 10.1210/jcem.86.6.7563
19. Wells AD, Morawski PA. New roles for cyclin-dependent kinases in T cell biology: linking cell division and differentiation. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(4):261-270. doi: 10.1038/nri3625
20. Jordan S, Lidhar K, Korbonits M, et al. Cyclin D and cyclin E expression in normal and adenomatous pituitary. *Eur J Endocrinol*. 2000;143(1):R1-R6. doi: 10.1530/eje.0.143r001
21. Roussel-Gervais A, Bilodeau S, Vallette S, et al. Cooperation between cyclin E and p27(Kip1) in pituitary tumorigenesis. *Mol Endocrinol*. 2010;24(9):1835-1845. doi: 10.1210/me.2010-0091
22. Roussel-Gervais A, Couture C, Langlais D, et al. The Cables1 Gene in Glucocorticoid Regulation of Pituitary Corticotrope Growth and Cushing Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):513-522. doi: 10.1210/jc.2015-3324
23. Hernández-Ramírez LC, Gam R, Valdés N, et al. Loss-of-function mutations in the *CABLES1* gene are a novel cause of Cushing's disease. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(8):379-392. doi: 10.1530/ERC-17-0131
24. Theodoropoulou M, Arzberger T, Gruebler Y, et al. Expression of epidermal growth factor receptor in neoplastic pituitary cells: evidence for a role in corticotropinoma cells. *J Endocrinol*. 2004;183(2):385-394. doi: 10.1677/joe.105616
25. Qian ZR, Sano T, Asa SL, et al. Cytoplasmic expression of fibroblast growth factor receptor-4 in human pituitary adenomas: relation to tumor type, size, proliferation, and invasiveness. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1904-1911. doi: 10.1210/jc.2003-031489
26. Reincke M, Sbiera S, Hayakawa A, et al. Mutations in the deubiquitinase gene *USP8* cause Cushing's disease. *Nat Genet*. 2015;47(1):31-38. doi: 10.1038/ng.3166
27. Renner U, Ciato D, Stalla GK. Recent advances in understanding corticotroph pituitary tumor initiation and progression. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1354. Published 2018 Aug 29. doi: 10.12688/f1000research.14789.1
28. Hayashi K, Inoshita N, Kawaguchi K, et al. The *USP8* mutational status may predict drug susceptibility in corticotroph adenomas of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(2):213-226. doi: 10.1530/EJE-15-0689
29. Faucz FR, Tirosh A, Tatsi C, et al. Somatic *USP8* Gene Mutations Are a Common Cause of Pediatric Cushing Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(8):2836-2843. doi: 10.1210/jc.2017-00161
30. Cohen M, Persky R, Stegmann R, et al. Germline *USP8* Mutation Associated With Pediatric Cushing Disease and Other Clinical Features: A New Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(10):4676-4682. doi: 10.1210/jc.2019-00697
31. Buckley N, Bates AS, Broome JC, et al. p53 Protein accumulates in Cushing's adenomas and invasive non-functional adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(5):1513-1516. doi: 10.1210/jcem.79.5.7962351
32. Tadjine M, Lampron A, Ouadi L, Bourdeau I. Frequent mutations of beta-catenin gene in sporadic secreting adrenocortical adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(2):264-270. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03033.x
33. Murat CB, Braga PB, Fortes MA, et al. Mutation and genomic amplification of the *PIK3CA* proto-oncogene in pituitary adenomas. *Braz J Med Biol Res*. 2012;45(9):851-855. doi: 10.1590/s0100-879x2012007500115
34. Simonds WF, Varghese S, Marx SJ, Nieman LK. Cushing's syndrome in multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(3):379-386. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04220.x
35. de Laat JM, Dekkers OM, Pieterman CR, et al. Long-Term Natural Course of Pituitary Tumors in Patients With MEN1: Results From the DutchMEN1 Study Group (DMSG). *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3288-3296. doi: 10.1210/JC.2015-2015
36. Bilezikian LM, Vale WW. The Local Control of the Pituitary by Activin Signaling and Modulation. *Open Neuroendocrinol J*. 2011;4:90-101. doi: 10.2174/1876528901104010090
37. Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N, et al. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(4):534-543. doi: 10.1097/PAS.0b013e31815ade45
38. Chassouloup F, Pankratz N, Lane J, et al. Germline *CDKN1B* Loss-of-Function Variants Cause Pediatric Cushing's Disease With or Without an MEN4 Phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(6):1983-2005. doi: 10.1210/clinem/dgaa160
39. Steiner AL, Goodman AD, Powers SR. Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia, type 2. *Medicine (Baltimore)*. 1968;47(5):371-409. doi: 10.1097/00005792-196809000-00001
40. Kasturi K, Fernandes L, Quezado M, et al. Cushing Disease in a patient with Multiple Endocrine Neoplasia type 2B. *J Clin Transl Endocrinol Case Rep*. 2017;4:1-4. doi: 10.1016/j.jecr.2017.02.001
41. Naziat A, Karavitaki N, Thakker R, et al. Confusing genes: a patient with MEN2A and Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(6):966-968. doi: 10.1111/cen.12072
42. Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ciccirelli A, et al. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3316-3323. doi: 10.1210/jc.2005-2671
43. Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocr Rev*. 2013;34(2):239-277. doi: 10.1210/er.2012-1013
44. Song MS, Rossi JJ. Molecular mechanisms of Dicer: endonuclease and enzymatic activity. *Biochem J*. 2017;474(10):1603-1618. Published 2017 May 4. doi: 10.1042/BCJ20160759
45. Lania A, Mantovani G, Spada A. cAMP pathway and pituitary tumorigenesis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73(2):73-75. doi: 10.1016/j.ando.2012.03.027
46. Correa R, Salpea P, Stratakis CA. Carney complex: an update. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):M85-M97. doi: 10.1530/EJE-15-0209
47. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet*. 2000;26(1):89-92. doi: 10.1038/79238
48. Kiefer FW, Winhofer Y, Iacovazzo D, et al. *PRKARIA* mutation causing pituitary-dependent Cushing disease in a patient with Carney complex. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(2):K7-K12. doi: 10.1530/EJE-17-0227
49. Pack SD, Qin LX, Pak E, et al. Common genetic changes in hereditary and sporadic pituitary adenomas detected by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer*. 2005;43(1):72-82. doi: 10.1002/gcc.20162
50. Hernández-Ramírez LC, Tatsi C, Lodish MB, et al. Corticotropinoma as a Component of Carney Complex. *J Endocr Soc*. 2017;1(7):918-925. Published 2017 May 30. doi: 10.1210/js.2017-00231
51. Petersenn S, Beckers A, Ferone D, et al. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(6):R227-R239. doi: 10.1530/EJE-14-0883
52. Theodoropoulou M, Reincke M. Tumor-Directed Therapeutic Targets in Cushing Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(3):925-933. doi: 10.1210/jc.2018-02080
53. Марова Е.И., Арапова С.Д. Современные возможности лечения болезни Иценко-Кушинга // *Эффективная фармакотерапия*. — 2010. — № 37. — С. 54-60. [Marova E.I., Arapova S.D. Sovremennye vozmozhnosti lechenija bolezni Icenko-Kushinga. Jefferktivnaja farmakoterapija. 2010(37):54-60. (In Russ.)].
54. Лапшина А.М. Клиническая и морфофункциональная характеристика опухолей, продуцирующих адренокортикотропный гормон. Дисс. ... БAK РФ 14.00.03 канд. мед. наук. — М.; 2009. [Lapshina A.M. Klinicheskaja i morfo-funkcional'naja harakteristika opuholej, producirujushhih adrenokortikotropnyj gormon. Diss. ... VAK RF 14.00.03 kand. med. nauk. — М.; 2009]. Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/klinicheskaja-i-morfo-funkcionalnaya-kharakteristika-opukholei-produtsiruyushchikh-adrenoko>. Ссылка активна на 07.12.2020.
55. Ji Y, Vogel RI, Lou E. Temozolomide treatment of pituitary carcinomas and atypical adenomas: systematic review of case reports. *Neurooncol Pract*. 2016;3(3):188-195. doi: 10.1093/nop/npv059
56. Zhang D, Bergsneider M, Wang MB, Heaney AP. Targeting the ERK pathway for the treatment of Cushing's disease. *Oncotarget*. 2016;7(43):69149-69158. doi: 10.18632/oncotarget.12381

Рукопись получена: 24.09.2019. Одобрена к публикации: 11.12.2020. Опубликовано online: 30.12.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Янар Эда Альперовна [Eda A. Yanar]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8610-821X>; eLibrary SPIN: 3104-6767; e-mail: edayanar@mail.ru

Маказан Надежда Викторовна, к.м.н. [Nadezhda V. Makazan, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3832-6367>; eLibrary SPIN: 7156-6517; e-mail: Nmakazan@ya.ru

Орлова Елизавета Михайловна, д.м.н., доцент [Elizaveta M. Orlova, MD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6196-5322>; eLibrary SPIN: 5221-4235; e-mail: elizaveta.orlova@mail.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Янар Э.А., Маказан Н.В., Орлова Е.М., Карева М.А. Молекулярно-генетические основы болезни Иценко–Кушинга у детей и перспективы таргетной терапии // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №6. — С. 39-49. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12676>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yanar EA, Makazan NV, Orlova EM, Kareva MA. Genetic basis of Cushing's disease in children and targeted therapeutic future perspectives. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(6):39-49. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12676>

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕСТОВ С ГЛЮКАГОНОМ И ИНСУЛИНОМ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ВТОРИЧНОГО ГИПОКОРТИЦИЗМА И ДЕФИЦИТА ГОРМОНА РОСТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ



© А.В. Витебская*, Е.А. Писарева, А.В. Попович

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

ОБОСНОВАНИЕ. Диагностика дефицита соматотропного гормона (СТГ) и вторичного гипокортицизма (ВГК) основана на оценке пиков концентрации СТГ и кортизола в провокационных тестах. В Российском консенсусе по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков рекомендуется определение концентраций СТГ и кортизола в каждой временной точке теста с инсулином (ТИ). Тест с глюкагоном (ТГ) рассматривается в литературе как альтернатива ТИ.

ЦЕЛЬ. Оценить возможность применения ТГ для диагностики ВГК и дефицита СТГ у детей и подростков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено исследование кортизола в крови и моче, ТИ и ТГ у 20 пациентов 6,5–17,8 года (Me 13,0 (10,4; 15,3)), перенесших хирургическое лечение и/или лучевую и/или химиотерапию по поводу объемных образований головы и шеи; ремиссия 0,4–7,5 года (Me 2,1 (1,5; 5,2)).

РЕЗУЛЬТАТЫ. При точке отсечения 550 нмоль/л чувствительность и специфичность ТИ составили 100% и 60%, ТГ — 100% и 53% соответственно. Минимальный уровень точки отсечения кортизола для ТГ при чувствительности 100% — 500 нмоль/л, максимальный при специфичности 100% — 400 нмоль/л.

Уровень кортизола в ранние утренние часы был ниже 250 нмоль/л у 2 пациентов с ВГК и выше 500 нмоль/л у 8 пациентов без ВГК при первичном или повторном обследовании.

Недостаточность СТГ была подтверждена ТИ у всех пациентов. Максимальные концентрации СТГ в ходе ТГ и ТИ статистически значимо не различались ($p > 0,05$), но результаты ТГ у 4 пациентов превышали или соответствовали пороговым значениям для данного теста (7 нг/мл).

Для ТГ характерна меньшая тяжесть состояния по сравнению с ТИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В ТГ для диагностики ВГК в качестве точек отсечения могут быть предложены: уровень кортизола 500 (чувствительность 100%, специфичность 53%) и 400 нмоль/л (чувствительность 80%, специфичность 100%). Определение уровня кортизола в 2–3 образцах крови в утреннее время позволяет исключить или заподозрить ВГК у половины пациентов до проведения теста. Пики СТГ в ходе ТГ могут превышать аналогичные показатели в ТИ, что требует дальнейшего изучения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипопитуитаризм; дефицит гормона роста; гипокортицизм; дети; подростки.

COMPARATIVE STUDY OF GLUCAGON AND INSULIN TESTS FOR DIAGNOSTICS OF SECONDARY ADRENAL INSUFFICIENCY AND GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

© Alisa V. Vitebskaya*, Elena A. Pisareva, Anastasiya V. Popovich

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

BACKGROUND: Diagnostics of growth hormone deficiency (GHD) and secondary adrenal insufficiency (SAI) is based on estimation of peak GH and cortisol concentrations in provocation tests. Russian consensus on diagnostics and treatment of hypopituitarism in children and adolescences recommends to measure GH and cortisol concentrations in every time-point of insulin test (IT). Glucagon test (GT) is discussed in literature as alternative to IT.

AIMS: To estimate the possibility to use provocation GT for diagnostics of SAI and GHD in children and adolescents.

MATERIALS AND METHODS: We investigated blood and urine cortisol levels, IT, and GT in 20 patients 6.5–17.8 years (Me 13.0 (10.4; 15.3)) after surgery and/or radiology and/or chemical therapy of head and neck tumors; remission for 0.4–7.5 years (Me 2.1 (1.5; 5.2)).

RESULTS: With cut-off point 550 nmol/L sensitivity and specificity of IT was 100% and 60%, GT — 100% and 53% respectively. Minimal cortisol cut-off level for GT with sensitivity 100% was 500 nmol/L, maximal with specificity 100% — 400 nmol/L.

Early morning cortisol levels did not exceed 250 nmol/l in 2 patients with SAI; and were above 500 nmol/l in 8 patients without SAI while primary or repeated examination.

GHD was revealed by IT in all patients. Maximal GH concentrations in GT and IT did not differ significantly ($p>0.05$) but GT results of 4 patients exceeded or met cut-off for this test (7 ng/ml).

GT was characterized by less severity compared with IT.

CONCLUSIONS: For diagnostics of SAI by GT we can advise cut-off points of cortisol level 500 (sensitivity 100%, specificity 53%) and 400 nmol/L (sensitivity 80%, specificity 100%). Measuring of cortisol levels in 2–3 early morning blood samples allows to exclude or to suspect SAI in half of patients before tests. GH peaks in GT can exceed similarly data in IT that needs future investigation.

KEYWORDS: growth hormone deficiency dwarfism; adrenal insufficiency; children; adolescents.

ОБОСНОВАНИЕ

Гипопитуитаризм — эндокринное заболевание, обусловленное нарушением секреции одного или нескольких гормонов гипофиза. Чаще всего выявляют дефицит соматотропного гормона (СТГ). Вторичный гипокортицизм (ВГК) также является одной из составляющих гипопитуитаризма. Диагностика дефицита СТГ и ВГК основана на оценке пиков концентраций СТГ и кортизола в ходе провокационных тестов [1].

В Российском национальном консенсусе по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков при обследовании пациентов с возможным ВГК рекомендуется в каждой временной точке провокационного теста с инсулином (ТИ) проводить исследование СТГ и кортизола [2].

Однако проведение ТИ не всегда безопасно для пациентов, особенно младшего возраста [2, 3]. Это исследование противопоказано при эпилепсии, патологии сердца, выраженных гипогликемиях [2], в связи с чем различными авторами обсуждается возможность замены с этой целью ТИ на ТГ, как для подтверждения дефицита СТГ [3, 4], так и ВГК [5, 6]. В качестве точки отсечения для исключения ВГК в ТИ в Российском консенсусе при диагностике у детей и подростков рекомендовано использовать значение кортизола выше 550 нмоль/л [2], а для ТГ рядом авторов рассматриваются более низкие значения — 500 нмоль/л для взрослых [7], 450 и 403 нмоль/л для детей [8, 9].

ЦЕЛЬ

Оценить возможность применения провокационного ТГ для диагностики ВГК и дефицита СТГ у детей и подростков.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Интервенционное одноцентровое одномоментное выборочное неконтролируемое исследование. Всем участникам проводилось исследование кортизола и СТГ в ходе провокационных ТГ и ТИ (промежуток между тестами у каждого пациента составил не менее 2 сут) и исследование кортизола в суточной моче.

Критерии соответствия

Критерии включения

Пациенты 5–17 лет, перенесшие один из видов лечения, который мог бы затронуть целостность гипоталамо-гипофизарной области (нейрохирургическое вмешательство, химио- и лучевая терапия).

Критерии не включения

Пациенты, получающие терапию глюкокортикоидными препаратами на момент обследования и в течение 1 мес, предшествующего обследованию. Наличие эпилепсии в анамнезе.

Критерии исключения

Выявленные неврологические осложнения в процессе обследования, являющиеся противопоказанием для проведения одного из тестов.

Условия проведения

Исследование проведено в детском эндокринологическом отделении Университетской детской клинической больницы Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Продолжительность исследования

Исследование проведено в 2016–2017 гг.; период наблюдения за пациентами после завершения исследования составил 2 года (2018–2019 гг.).

Описание медицинского вмешательства

Осмотр с оценкой основных показателей жизнедеятельности организма, измерение антропометрических показателей (рост, масса тела), оценка полового развития (стадия по Таннеру).

Гормональное исследование крови в ранние утренние часы натощак (свободный тироксин, тиреотропный гормон, кортизол (2 раза), пролактин, инсулиноподобный фактор роста 1, лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, эстрадиол/тестостерон) и суточной мочи (кортизол).

Рентгенография левой кисти с определением костного возраста.

Стимуляционный ТИ (0,1 МЕ/кг внутривенно) с измерением гликемии портативным глюкометром и забором крови для исследования кортизола и СТГ в 6 точках (0, 15, 30, 45, 60 и 90 мин).

Стимуляционный ТГ (30 мкг/кг, но не более 1,0 мг подкожно) с измерением гликемии портативным глюкометром и заборами крови для исследования кортизола и СТГ в 7 точках (0, 30, 60, 90, 120, 150, 180 мин).

Исследование СТГ в ходе тестов не проводилось у трех пациентов с диагностированной ранее недостаточностью СТГ, получавших препараты рекомбинантного гормона роста.

Основной исход исследования

Оценка диагностической значимости провокационного ТГ для диагностики ВГК у детей и подростков по сравнению с ТИ.

Дополнительные исходы исследования

Оценка диагностической значимости исследования кортизола в крови в ранние утренние часы и в суточной моче для выявления ВГК у детей и подростков.

Оценка динамики гликемии и кортизола в ходе ТГ и ТИ.

Оценка безопасности проведения провокационного ТГ по сравнению с ТИ.

Оценка возможности применения провокационного ТГ по сравнению с ТИ для диагностики дефицита СТГ.

Анализ в подгруппах

По результатам исследования кортизола в ходе ТГ и ТИ пациенты были разделены на подгруппы без ВГК (по данным 2 тестов, по данным одного из тестов, по данным исследования кортизола в ранние утренние часы) и пациентов с ВГК.

По результатам исследования СТГ в ходе теста с глюкагоном была выделена подгруппа пациентов с пиком СТГ, соответствующим пограничным значениям для данного теста (7 нг/мл и выше).

Методы регистрации исходов

В соответствии с Национальным консенсусом по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков 2018 г. [2], диагноз ВГК исключался при уровне кортизола в ранние утренние часы более 500 нмоль/л и при пике кортизола в ходе по крайней мере одного из стимуляционных тестов более 550 нмоль/л. На основании этих критериев проводился расчет чувствительности и специфичности методов диагностики ВГК.

Проводилась количественная оценка тяжести состояния пациента в ходе провокационных тестов (1 — легкая выраженность клинических симптомов гипогликемии, растворы глюкозы для купирования гипогликемии не вводились; 2 — симптомы умеренно выражены, потребовалось введение раствора глюкозы перорально; 3 — симптомы гипогликемии значительно выражены, при отсутствии медицинской помощи могут привести к жизнеугрожающим состояниям, раствор глюкозы вводился внутривенно).

Сопоставлены результаты исследования СТГ в ходе ТГ с результатами других методов диагностики СТГ-дефицита.

Этическая экспертиза

В соответствии с пп. 9 и 10 Приложения 1 к Приказу Минздрава России №433н от 10.07.2015 г. «Об утвержде-

нии положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такого вида помощи, типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации)», протокол апробации был рассмотрен Этическим комитетом Министерства перед его утверждением в 2016 г. (протокол 2016-26-4 «Метод диагностики центрального гипокортицизма у детей и подростков с врожденным и приобретенным гипопитуитаризмом»).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка данных проведена в программе RStudio (Version 1.1.463 — © 2009–2018 RStudio, Inc.) с использованием пакета R версии 3.5.3. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение групп проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Проведено обследование 20 детей и подростков (13 мальчиков, 7 девочек), перенесших хирургическое лечение и/или лучевую и/или химиотерапию по поводу объемных образований головы и шеи (10 — медуллобластомы, 3 — пилоидные астроцитомы, 2 — эпендимомы, 1 — герминативно-клеточная опухоль, 1 — глиома зрительного нерва, 1 — нейроэктодермальная опухоль лобной доли, 1 — рабдомиосаркома носоглотки, 1 — саркома Юинга теменной кости). Возраст пациентов на момент обследования составил от 6,5 до 17,8 года (Me 13,0 (10,4; 15,3)), продолжительность ремиссии — от 0,4 до 7,5 года (Me 2,1 (1,5; 5,2)). До включения в исследование у части пациентов была выявлена гормональная недостаточность (9 — гипотиреоз, 1 — центральный несахарный диабет, 3 — недостаточность СТГ), которая была компенсирована на фоне заместительной терапии препаратами левотироксина, десмопрессина и гормона роста соответственно.

Основные результаты исследования

По результатам тестов у 12 пациентов пик кортизола был выше 550 нмоль/л: у 5 — в 2 тестах, еще у 4 — только в ТИ, у 3 — только в ТГ (табл. 1).

При проведении ТИ у 2 пациенток не удалось достигнуть гипогликемии, несмотря на дополнительное введение инсулина (№10, 11 в табл. 1); уровень кортизола в ходе ТИ был меньше 550 нмоль/л, а в ходе ТГ превышал его.

У следующих двух пациентов ВГК был исключен на основании уровня кортизола в ранние утренние часы при первичном (№13) и повторном обследовании через полгода (№14) (см. табл. 1).

Еще один пациент, потребовавший дополнительного введения инсулина в ходе ТИ (№15), имел значения кортизола в 2 тестах ниже 550 нмоль/л при отсутствии каких-либо признаков надпочечниковой недостаточности, однако при повторном обследовании через полгода выявлено высокое значение уровня кортизола в утренние часы (573 нмоль/л), позволившее исключить ВГК.

ВГК в итоге не был исключен у 5 пациентов со значениями кортизола в ранние утренние часы менее 500 нмоль/л и пика в ТИ и ТГ менее 550 нмоль/л (см. табл. 1).

В связи с отсутствием клинических проявлений ВГК и достаточно высоким пиком кортизола в ходе ТГ пациенту №16 через год после основного обследования повторно проведен ТИ. Пик кортизола составил 441 нмоль/л, утренние тощаковые значения за весь период наблюдения варьировали от 276 до 403 нмоль/л.

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований, проведенных для выявления или исключения вторичного гипокортицизма.

№	Пол и возраст	Концентрация кортизола				Уровень глюкозы, ммоль/л		
		утром в крови, нмоль/л	в суточной моче, мг/сут	пик в тесте с инсулином, нмоль/л	пик в тесте с глюкагоном, нмоль/л	минимум в тесте с инсулином	минимум в тесте с глюкагоном	пик в тесте с глюкагоном
Пациенты, у которых пик кортизола >550 нмоль/л в 2 тестах								
1	Девочка, 6,5 года	295–502	94	566	571	1,7	3,3	7,7
2	Девочка, 10,4 года	422–521	108	657	643	1,9	3,3	4,8
3	Девочка, 10,5 года	214–276	150	734	730	2,2	3	9,9
4	Девочка, 10,2 года	566–839	119	1043	566	1,9	3,1	6,4
5	Девочка, 12,4 года	163–452	90	550	590	1,6	3,6	6,3
Пациенты, у которых пик кортизола >550 нмоль/л в одном из тестов								
6	Мальчик, 17,5 года	370–411	178	585	480	3,1	3,3	7,4
7	Мальчик, 12,1 года	378–419	171	635	414	2,3	3,3	5
8	Мальчик, 13,5 года	262–450	143	673	417	1,5	3,5	10,6
9	Мальчик, 7,7 года	286–422	62	684	414	2,8	4,4	8,2
10	Девочка, 14,8 года	447–579	93	447	643	3,5*	3,5	13,5**
11	Девочка, 12,9 года	361–516	43	439	571	3,2*	3,4	10,9**
12	Мальчик, 17,8 года	303–359	71	452	556	2,0	3,5	7,6
Пациенты, у которых пик кортизола <550 нмоль/л в 2 тестах, но при одном из исследований кортизола в утреннее время было получено значение >500 нмоль/л								
13	Мальчик, 17,1 года	464–527	105	464	497	2,1	3,7	9,7
14	Мальчик, 13,1 года***	411–428	157	544	428	2,3	3,3	5,9
15	Мальчик, 13,0 года***	386–391	74	386	428	2,4*	3,3	8,1
Пациенты, у которых пик кортизола <550 нмоль/л в 2 тестах и <500 нмоль/л во всех исследованиях кортизола в утреннее время								
16	Мальчик, 16,7 года****	236–331	47	340	488	1,8	2,8	5,6
17	Мальчик, 10,0 года	160–172	99	367	205	2,0	4	6,7
18	Мальчик, 17,8 года	157–395	230	436	265	2,1	3,1	5,4
19	Мальчик, 14,5 года	233–350	80	455	397	2,2	2,6	7,4
20	Мальчик, 10,4 года	188–250	99	461	341	2,5	4	6,7

* В связи с отсутствием гипогликемии на 45-й минуте теста введено дополнительно 50% исходной дозы инсулина.

** Пациенты, у которых была выявлена нарушенная толерантность к глюкозе.

*** При повторном обследовании через 6–12 мес кортизол в 8 ч у пациентов № 14, 15 — 538 и 573 нмоль/л соответственно.

**** При повторном обследовании через год уровень кортизола в ранние утренние часы 403 нмоль/л, максимальный уровень в тесте с инсулином — 441 нмоль/л.

Таблица 2. Характеристики чувствительности и специфичности тестов с инсулином и глюкагоном для диагностики вторичного гипокортицизма.

	Чувствительность (истинно положительные, гипокортицизм есть)	Ложноотрицательные результаты, (гипокортицизм не исключен другим методом)	Специфичность (истинно отрицательные, гипокортицизма нет)	Ложно- положительные результаты (гипокортицизм исключен другим методом)
Тест с инсулином (пик кортизола >550 нмоль/л) [2]	100%	0	60% (9/15)	40% (6/15)
Тест с глюкагоном (пик кортизола >550 нмоль/л) [2]	100%	0	53% (8/15)	47% (7/15)
Тест с глюкагоном (пик кортизола >500 нмоль/л) [7]	100%	0	53% (8/15)	47% (7/15)
Тест с глюкагоном (пик кортизола >450 нмоль/л) [8]	80% (4/5)	20% (1/5)	67% (10/15)	33% (5/15)
Тест с глюкагоном (пик кортизола >400 нмоль/л) [9]	80% (4/5)	20% (1/5)	100% (15/15)	0

Чувствительность и специфичность ТИ и ТГ с различными точками отсечения для диагностики ВГК представлены в таблице 2.

Дополнительные результаты исследования

Исследование кортизола в крови в ранние утренние часы и в суточной моче

Концентрация кортизола в крови в ранние утренние часы составила от 157 до 839 нмоль/л (Ме 391 (277; 442)). У 2 пациентов значения кортизола не превышали 250 нмоль/л. У 6 пациентов значения кортизола были выше 500 нмоль/л при первичном обследовании, а еще у 2 — при повторном (см. табл. 1). Концентрации кортизола в ранние утренние часы у пациентов с ВГК были статистически значимо ниже (Ме 235 (176; 345)), чем у пациентов без ВГК (Ме 415 (360; 461)) ($p < 0,001$).

Концентрация кортизола в суточной моче от 43 до 230 мкг/сут (Ме 99 (77; 147)) в большинстве случаев соответствовала референсным значениям лаборатории (50–300 мкг/сут). Показатель был ниже референсного диапазона у 2 пациентов — у одного из них ВГК был исключен (см. табл. 1). Значение концентрации кортизола не коррелировало ни с уровнем кортизола в ранние утренние часы, ни с уровнем пика кортизола в ТИ.

Оценка динамики гликемии и кортизола в ходе ТГ и ТИ

В ходе ТИ через 15–45 мин после введения инсулина (Ме 30 (26; 30)) у пациентов развивалась гипогликемия. У трех пациентов ввиду отсутствия значимого снижения гликемии инсулин вводился дополнительно (50% от исходной дозы) на 45-й минуте, и тест продлевался до 120 мин.

Максимальное значение кортизола в ТИ было зафиксировано до введения инсулина лишь у 3 пациентов с ложноположительными результатами тестов (пациенты 10, 13, 15). У остальных пик кортизола фиксировался через 30–90 мин (Ме 60 мин (60; 60)) после введения

инсулина и через 15–45 мин (Ме 30 (19; 30)) после гипогликемии.

В ходе ТГ у пациентов подъем гликемии отмечался через 30–90 мин (Ме 30 (30; 60)) после введения глюкагона. У 6 пациентов пик гликемии, определяемый по данным глюкометра, был выше 7,8 ммоль/л. Этим пациентам был дополнительно проведен пероральный глюкозотолерантный тест — у 2 из них с максимальными показателями гликемии 10,9 и 13,5 ммоль/л была диагностирована нарушенная толерантность к глюкозе. Через 1–2,5 ч (Ме 1,5 (1,5; 2,0)) после пика у пациентов отмечалось самопроизвольное снижение гликемии. Минимальные и максимальные значения гликемии в ходе тестов приведены в табл. 1.

Пик кортизола в ходе ТГ фиксировался у 12 пациентов в течение первого (Ме 30 мин (0; 30)) и 8 пациентов — в течение последнего часа проведения ТГ (Ме 165 мин (120; 180)). Время пика кортизола не зависело от возраста пациентов, наличия или отсутствия ВГК, от времени, когда отмечались максимальное и минимальное значения гликемии.

Оценка безопасности проведения провокационного ТГ по сравнению с ТИ

Симптомы гипогликемии во второй половине ТГ, потребовавшие дополнительного перорального приема раствора глюкозы, зафиксированы лишь у 3 пациентов (15%) в отличие от ТИ (1 пациент (5%) — потребность во внутривенном, 14 человек (70%) — пероральном введении). Тяжесть состояния, согласно балльной оценке, во время ТГ соответствовала 1–2 баллам (Ме 1,0 (1,0; 1,0)), а во время ТИ 1–3 баллам (Ме 2,0 (1,0; 2,0)) ($p = 0,001$).

Сравнение ТГ и ТИ для диагностики дефицита СТГ

Максимальное значение СТГ при проведении ТИ у 3 пациентов было зафиксировано до введения инсулина, а у остальных пациентов — в период 30–90 мин

(Ме 60 (30; 90)). При проведении ТГ максимальное значение СТГ до введения глюкагона выявлено у 1 пациента, а у остальных — через 60–180 мин (Ме 120 мин (113; 165)).

Время пика не было связано ни с уровнем гипогликемии, ни с пиком кортизола.

Максимальные концентрации СТГ в ходе ТГ (Ме 2,3 (0,8; 6,9)) и ТИ (Ме 1,2 (0,8; 2,8)) статистически значимо не различались ($p>0,05$). По результатам ТГ у 4 пациентов были получены значения, превышающие или соответствующие, согласно Российскому национальному консенсусу, пороговым при данном тесте (6,9; 7,0; 9,1; 9,5 нг/мл), что не всегда согласовывалось с клиническими проявлениями (табл. 3).

Нежелательные явления

Помимо 3 эпизодов гипогликемии при проведении ТГ, у одной пациентки на фоне нормальных значений гликемии и артериального давления отмечались неприятные ощущения в виде тошноты и урчания в животе, купировавшиеся без дополнительных назначений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

ТГ может быть использован в диагностике ВГК. В качестве точек отсечения можно рассматривать значение уровня пика кортизола 500 нмоль/л (чувствительность 100%, специфичность 53%) и 400 нмоль/л (чувствительность 80%, специфичность 100%).

Обсуждение основного результата исследования

Для диагностики ВГК нами использованы критерии, изложенные в отечественных клинических рекомендациях: на фоне ТИ пик кортизола менее 300 нмоль/л подтверждает ВГК, 300–550 нмоль/л — ВГК вероятен, более 550 нмоль/л — исключен [2].

Критерии, сформулированные подобным образом, к сожалению, не всегда позволяют диагностировать или исключить ВГК с помощью одного теста. В нашей работе ТИ не позволил исключить ВГК у 6 из 15 пациентов. У 3 из них эта погрешность может быть объяснена отклонением от протокола проведения ТИ — недостижением гипогликемии, что потребовало дополнительного введения инсулина и продления теста. У таких пациентов, вероятно, необходимо обсуждать целесообразность проведения повторных тестов с другим провокатором, в частности с глюкагоном.

Механизм действия глюкагона на секрецию кортизола и СТГ не до конца ясен. Известно, что он не может быть объяснен только влиянием на гликемию [10, 11]. Считается, что важную роль играет также высвобождение активного фрагмента глюкагона и активация секреции норадреналина [12]. В связи с этим сила оказываемого эффекта на секрецию АКГТ и кортизола и, как следствие, уровень пика кортизола могут отличаться от ТИ.

Значения кортизола, необходимые для диагностики ВГК в ходе ТГ, у детей в отечественных рекомендациях не представлены [2]. Berg С. и соавт. по результатам исследования с участием взрослых пациентов,

Таблица 3. Характеристики пациентов с пограничным или превышающим пороговое значение пиком соматотропного гормона в ходе теста с глюкагоном.

Возраст и пол, стадия по Таннеру	Опухоль, лечение, длительность ремиссии	Рост, см (SDS)	Скорость роста, см/год (SDS)	Костный возраст, годы	ИРФ-1, нг/мл (SDS)	Пик СТГ в тесте с глюкагоном, нг/мл	Пик СТГ в тесте с инсулином, нг/мл	Пик СТГ в тесте с клонидином, нг/мл
Девочка 7,7 года, Таннер 1	Медуллобластома ЗЧЯ, оперативное лечение, химио- и лучевая терапия, 0,9 года	119,1 (-0,55)	2,42 (-3,89)	7	68 (-1,59)	7,0	2,6	-
Мальчик 12,1 года, Таннер 1	Пилоидная астроцитомы ЗЧЯ, оперативное лечение, 1,5 года	142,3 (-1,31)	4,03 (-3,07)	11	162 (0,11)	9,5	3,6	3,3*
Мальчик 13,0 года, Таннер 1	Пилоидная астроцитомы ЗЧЯ, оперативное лечение, 0,8 года	142,5 (-1,44)	5,9 (-0,13)	12	216 (0,80)	6,9	3,7	15,0*
Мальчик 17,1 года, Таннер 4	Медуллобластома ЗЧЯ, оперативное лечение, химио- и лучевая терапия, 3,0 года	157,0 (-2,60)	0	18	328 (-0,72)	9,1	2,7	-

ЗЧЯ — задняя черепная ямка.

SDS — коэффициент стандартного отклонения (standard deviation score) для данного возраста, пола и стадии полового созревания.

* — через год наблюдения проведен тест с клонидином с предварительным насыщением препаратом эфиров тестостерона.

перенесших трансфеноидальное хирургическое вмешательство, предлагает следующие критерии: кортизол в ходе ТГ менее 277 нмоль/л подтверждает ВГК, а более 599 нмоль/л — исключает. Однако сам автор указывает, что при таком подходе ТГ не позволил диагностировать гипокортицизм у 51% пациентов [6].

В большинстве работ для ТГ обычно рассматривается в качестве точки отсечения меньший, по сравнению с ТИ, уровень кортизола [7, 8, 9]. В отечественном исследовании с участием взрослых пациентов, перенесших краниоспинальное облучение, было получено значение 500 нмоль/л (чувствительность 100%, специфичность 62%) [7]. В международных исследованиях с участием детей в качестве точки отсечения использовались 450 нмоль/л (чувствительность 85,8%, специфичность 86,5%) и 403 нмоль/л (чувствительность 100%, специфичность 67%) [8, 9].

При применении этих критериев к нашей группе пациентов были получены результаты, согласующиеся с перечисленными работами коллег. Чувствительность метода 100% при уровне кортизола выше 500 нмоль/л и специфичность 100% при точке отсечения более 400 нмоль/л позволяют нам говорить о возможности сужения так называемой «серой зоны» при диагностике ВГК с применением ТГ до интервала 400–500 нмоль/л.

Для оценки уровня кортизола в ранние утренние часы нами также использованы критерии, изложенные в отечественном консенсусе: при базальном уровне кортизола менее 250 нмоль/л ВГК вероятен, более 500 нмоль/л — исключен [2]. Суммарно по результатам 2–3 заборов крови ВГК был исключен у 8 участников исследования: при первом анализе — у 1 пациента, по результатам 2 — еще у 5 пациентов, еще у 2 — при повторном обследовании. Низкие значения кортизола в 2 образцах крови были выявлены у 2 пациентов. Таким образом, можно утверждать, что определение уровня кортизола в 2–3 образцах крови в утреннее время позволяет исключить или заподозрить ВГК примерно у половины пациентов до проведения теста.

Динамика концентраций гликемии, кортизола и СТГ в ходе ТГ достаточно подробно описана в ранее опубликованных работах. Аналогично нашим результатам, минимальные значения гликемии в ТИ значительно ниже, чем в ТГ [9]. В исследованиях с участием взрослых и детей при проведении ТГ пик гликемии обычно фиксируется через 60–90 мин после введения глюкагона, далее характерно снижение гликемии, достигающее минимальных значений через 120 мин с последующей нормализацией к 150–180-й минуте [7, 9].

Полученные нами результаты пика СТГ в ходе ТГ также согласуются с литературными данными — максимальные значения СТГ фиксируются в период 120–180 мин [7, 10]. Согласно исследованиям с участием взрослых, динамика концентрации кортизола обычно аналогична изменениям СТГ [10]. В то же время у детей с ВГК описан относительно ранний пик кортизола как в ТИ (30 мин), так и в ТГ (120 мин) [9]. В противоположность этим работам, пик кортизола в ходе ТГ у 60% наших пациентов отмечен в течение первого часа, что никак не коррелировало ни с возрастом, ни с максимальным уровнем кортизола. Отчасти эти результаты согласуются с описанной динамикой у взрослых пациентов, перенесших краниоспи-

нальное облучение, для которых было характерно снижение концентрации кортизола на 90-й и 120-й мин [7], однако в нашем исследовании за этим не следовал пик. Можно предположить, что у некоторых из этих пациентов мог быть отсрочен пик секреции кортизола. Однако, согласно ретроспективному исследованию, проанализировавшему 500 ТГ, отсроченный пик СТГ и кортизола после 180 мин наблюдается в небольшом проценте случаев (у 15,6% и 7,0% пациентов соответственно) [10].

Попытки изучения уровня пика секреции СТГ в ТГ у пациентов различного возраста предпринимались неоднократно. Известно, что хотя во взрослой популяции в целом уровень пика СТГ никак не связан с колебаниями гликемии [11, 13], ответ на глюкагон редуцирован у пациентов с ожирением [13, 14], особенно у женщин [13]. Кроме этого, он отрицательно коррелирует с возрастом у пожилых [15]. Остается неясным, насколько данные, касающиеся влияния пола, возраста и массы тела, полученные в исследованиях с участием взрослых, могут быть экстраполированы на детскую популяцию.

В Российском национальном консенсусе по гипопитуитаризму ТГ рассматривается в качестве альтернативы ТИ у детей младшего возраста; СТГ-недостаточность подтверждается при уровне СТГ ниже 7 нг/мл [2]. Выбор данной точки отсечения крайне дискуссионен, так как уровень СТГ в ходе ТГ может превышать показатели, полученные в ТИ. В частности, это было продемонстрировано в исследовании с участием 48 детей до 6 лет с врожденным гипопитуитаризмом, подтвержденным по данным двух проб с инсулином и аргинином (пик СТГ в данных тестах у всех пациентов был ниже 10 нг/мл). При проведении ТГ у 28 из 48 пациентов были получены значения СТГ выше 10 нг/мл. Было отмечено, что уровень максимальных значений СТГ отрицательно коррелировал с возрастом пациентов. На основании этого был сделан вывод, что ТГ может быть использован вместо ТИ у детей младшего возраста, но необходимы исследования для определения норматива пика СТГ в ходе данного теста [16].

Полученные нами данные, свидетельствующие о пиках СТГ в ходе ТГ, превышающих аналогичные показатели в ТИ у части пациентов (табл. 3), согласуются с результатами международных публикаций [16]. На основании этого может обсуждаться вопрос о более высоком значении точки отсечения для ТГ по сравнению с ТИ при диагностике СТГ-дефицита, по крайней мере у детей младшего возраста.

Необходимо подчеркнуть, что проведение ТГ для диагностики СТГ-дефицита рекомендовано в Национальном консенсусе только для детей до 6 лет [2]. В связи с этим возможность его применения и критерии постановки диагноза у детей старшего возраста требуют дополнительного изучения.

Выявленная нами частота нежелательных явлений при проведении ТГ соответствовала литературным данным, согласно которым у 20–30% пациентов отмечаются потливость, тошнота, рвота, головная боль [10].

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является небольшой размер выборки, что могло не позволить нам выявить влияние на результаты ТГ таких факторов, как

возраст, пол и масса тела пациентов. Использование стандартного протокола ТГ длительностью 180 мин могло не позволить исключить ВГК у пациентов с отсроченными пиками кортизола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении ТГ с целью диагностики ВГК в качестве точек отсечения могут быть предложены: уровень кортизола 500 нмоль/л (чувствительность 100%, специфичность 53%) и 400 нмоль/л (чувствительность 80%, специфичность 100%).

Определение уровня кортизола в 2–3 образцах крови в утреннее время позволяет исключить или заподозрить ВГК у половины пациентов до проведения теста.

ТГ по сравнению с ТИ лучше переносится пациентами и обладает незначительными побочными эффектами, не представляющими опасности для пациента. Динамика концентрации кортизола в ходе ТГ у детей требует дальнейшего изучения.

Пики СТГ в ходе ТГ могут превышать аналогичные показатели в ТИ. Применение ТГ у детей старше 6 лет для

диагностики СТГ-дефицита не рассматривается в Национальном консенсусе, поэтому не может носить рекомендательный характер до проведения дальнейших исследований, в том числе в разных возрастных группах.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Статья написана по результатам, полученным в рамках клинической апробации Минздрава России «Метод диагностики центрального гипокортицизма у детей и подростков с врожденным и приобретенным гипопитуитаризмом», протокол 2016-26-4.

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

Участие авторов. Витебская А.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и анализ полученных материалов, написание текста; Писарева Е.А. — концепция и дизайн исследования, сбор материалов, Попович А.В. — сбор материалов.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Нагаева Е.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков // Проблемы эндокринологии. — 2013. — Т. 59. — №6. — С. 27-43. [Nagaeva EV. Clinical guidelines on diagnostics and treatment of hypopituitarism in children and adolescences. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(6):27-43. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201359627-43>
2. Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., Петеркова В.А., и др. Российский национальный консенсус. Диагностика и лечение гипопитуитаризма у детей и подростков // Проблемы эндокринологии. — 2018. — Т. 64. — №6. — С. 402-411. [Nagaeva EV, Shiryayeva TY, Peterkova VA, et al. Russian national consensus. Diagnostics and treatment of hypopituitarism in children and adolescences. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(6):402-411. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10091>
3. Society GR. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):3990-3993. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.11.6984>
4. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(6):361-397. doi: <https://doi.org/10.1159/000452150>
5. Boguszewski CL. Glucagon stimulation test: has its time come? *Endocrine*. 2017;57:361-363. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1356-8>
6. Berg C, Meinel T, Lahner H, et al. Diagnostic utility of the glucagon stimulation test in comparison to the insulin tolerance test in patients following pituitary surgery. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(3):477-482. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0824>
7. Юдина А.Е., Павлова М.Г., Сотников В.М., и др. Тест с глюкагоном в диагностике вторичной надпочечниковой недостаточности после краниоспинального облучения: возможность применения, особенности проведения, диагностическая информативность // Проблемы эндокринологии. — 2019. — Т. 65. — №4. — С. 227-235. [Yudina AE, Pavlova MG, Sotnikov VM, et al. The glucagon test in diagnosis of secondary adrenal insufficiency after craniospinal irradiation: the feasibility of application, the features of performing the test, and its diagnostic informativity. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(4):227-235. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10219>
8. Böttner A, Kratzsch J, Liebermann S, et al. Comparison of Adrenal Function Tests in Children — The Glucagon Stimulation Test Allows the Simultaneous Assessment of Adrenal Function and Growth Hormone Response in Children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18(5). doi: <https://doi.org/10.1515/JPEM.2005.18.5.433>
9. di Iorgi N, Napoli F, Allegri A, et al. The Accuracy of the Glucagon Test Compared to the Insulin Tolerance Test in the Diagnosis of Adrenal Insufficiency in Young Children with Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2132-2139. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2697>
10. Leong KS, Walker AB, Martin I, et al. An audit of 500 subcutaneous glucagon stimulation tests to assess growth hormone and ACTH secretion in patients with hypothalamic-pituitary disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(4):463-468. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01169.x>
11. Giuffrida FMA, Berger K, Monte L, et al. Relationship between GH response and glycemic fluctuations in the glucagon stimulation test. *Growth Horm IGF Res*. 2009;19(1):77-81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2008.06.002>
12. Arvat E, Maccagno B, Ramunni J, et al. Interaction between glucagon and hexarelin, a peptidyl GH secretagogue, on somatotroph and corticotroph secretion in humans. *Eur J Endocrinol*. November 2000;601-606. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1430601>
13. Wilson JR, Utz AL, Devin JK. Effects of gender, body weight, and blood glucose dynamics on the growth hormone response to the glucagon stimulation test in patients with pituitary disease. *Growth Horm IGF Res*. 2016;26:24-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2015.12.005>
14. Dichtel LE, Yuen KCJ, Bredella MA, et al. Overweight/Obese Adults With Pituitary Disorders Require Lower Peak Growth Hormone Cutoff Values on Glucagon Stimulation Testing to Avoid Overdiagnosis of Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4712-4719. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2830>
15. Hamrahian AH, Yuen KCJ, Gordon MB, et al. Revised GH and cortisol cut-points for the glucagon stimulation test in the evaluation of GH and hypothalamic-pituitary-adrenal axes in adults: results from a prospective randomized multicenter study. *Pituitary*. 2016;19(3):332-341. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0712-7>
16. Secco A, di Iorgi N, Napoli F, et al. The Glucagon Test in the Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Children With Short Stature Younger than 6 Years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4251-4257. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0779>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Витебская Алиса Витальевна**, к.м.н. [**Alisa V. Vitebskaya**, MD, PhD]; адрес: Россия, 119881, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19 [address: 19 B. Pirogovskaya street, 119881 Moscow, Russia];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5689-0194>; eLibrary SPIN: 9857-9551; e-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

Писарева Елена Александровна, к.м.н. [Elena A. Pisareva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4184-2605>;
eLibrary SPIN: 7463-2105; e-mail: pisarevaea@rambler.ru

Попович Анастасия Владимировна [Anastaiya V. Popovich, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9660-8795>;
eLibrary SPIN: 3241-4064; e-mail: krutova_nastasya@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Витебская А.В., Писарева Е.А., Попович А.В. Сравнительное исследование тестов с глюкагоном и инсулином для диагностики вторичного гипокортицизма и дефицита гормона роста у детей и подростков // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №6. — С. 50-58. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12528>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vitebskaya AV, Pisareva EA, Popovich AV. Comparative study of glucagon and insulin tests for diagnostics of secondary adrenal insufficiency and growth hormone deficiency in children and adolescents. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(6):50-58. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12528>

ДИСГЕНЕЗИЯ ГОНАД 46,XY, АССОЦИИРОВАННАЯ С ВАРИАНТАМИ В ГЕНЕ *MAP3K1*

© Н.Ю. Калинченко*, А.Н. Тюльпаков

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Нарушения формирования пола (НФП) — гетерогенная группа заболеваний, ассоциированных с несоответствием фенотипического, гонадного и хромосомного пола. До настоящего времени этиология НФП устанавливалась менее чем в 50% случаев. С развитием современных методов молекулярно-генетической диагностики в последнее десятилетие открыт целый ряд новых регуляторов дифференцировки гонад, нарушения экспрессии которых могут приводить к НФП. Среди таких факторов — митоген-активируемая тройная протеинкиназа 1 (MAP3K1). Отличительной особенностью изучения значимости выявляемых вариантов в гене *MAP3K1* в развитии НФП является то, что такие изменения нуклеотидной последовательности приводят к активации MAP3K1, что затрудняет использование общепринятых алгоритмов оценки патогенности. При этом, по оценке различных авторов, частота встречаемости изменений в *MAP3K1* составляет от 10 до 18% всех случаев НФП, что подчеркивает важность изучения каждого случая, установления взаимосвязи заболевания с выявленными генетическими нарушениями. В статье мы приводим клиническое, гормональное и молекулярно-генетическое описание 7 случаев НФП, ассоциированных с заменами в *MAP3K1*, анализ значимости полученных данных, а также краткий анализ современной научной литературы по данному вопросу.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нарушение формирования пола; дисгенезия гонад, 46,XY НФП; варианты замены в *MAP3K1*.

GONADAL DYSGENESIS 46,XY DSD ASSOCIATED WITH VARIANTS IN THE *MAP3K1* GENE

© Natalia Y. Kalinchenko*, Anatoly N. Tiulpakov

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

Disorders of sex development (DSDs) are congenital conditions in which phenotype does not correspond to chromosomal and gonadal sex. To date, the etiology of DSD is established only in half of the cases. With the development of modern methods of molecular genetic diagnostics in the last decade, a number of new regulators of gonad differentiation have been discovered, whose expression disorders can lead to DSD. Among these factors, Mitogen-activated triple protein kinase 1 (MAP3K1). A distinctive feature of studying the detected variants in the *MAP3K1* gene that they lead to activation of MAP3K1. It does not allow using generally accepted pathogenicity assessment algorithms. However, the frequency of detection of changes in *MAP3K1* is up to 18% of all cases of DSD, according to literature, which emphasizes the importance of studying each identified case, establishing the relationship of the disease with the identified genetic disorders. In this article, we present a clinical, hormonal, and molecular genetic description of 7 cases of DSD associated with variants in *MAP3K1*, an analysis of the significance of our own data, and a short analysis of the current scientific literature on this issue.

KEYWORDS: Disorders of sex development; MAP3K; gonadal dysgenesis, 46,XY DSD.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нарушения формирования пола (НФП) — гетерогенная группа заболеваний, обусловленных несоответствием фенотипического, гонадного и хромосомного пола. Дифференцировка гонад по мужскому типу начинается ориентировочно с 6-й недели внутриутробного развития под влиянием ключевого регулятора детерминации гонады в яичко — белка SRY (Sex-determining Region Y, пол-детерминирующий регион Y), кодируемого одноименным геном, располагающимся на Y-хромосоме (локус Yp11.31) [1]. SRY активирует экспрессию *SOX9*, который, в свою очередь, инициирует экспрессию факторов транскрипции (ФТ) «яичкового» развития гонады и одновременно участвует в супрессии ФТ «яичникового» сигнального пути Wnt/ β -катенина [2]. Нарушения взаимодействия этих ФТ на любом из этапов дифференцировки могут приводить к неправильному развитию

гонад — дисгенезии гонад (ДГ). Длительное время считалось, что мутации в гене *SRY* являются ведущей причиной возникновения ДГ [3], но в последнее время открыт целый ряд новых регуляторов дифференцировки гонад и показано, что нарушения экспрессии некоторых из них могут являться не менее частой причиной развития ДГ, чем нарушения функции *SRY*. Среди таких регуляторов — митоген-активируемая тройная протеинкиназа 1 (MAP3K1) — звено эволюционно консервативного трехкомпонентного сигнального каскада фосфорилирования белков, регулирующих многие функции клеток, в том числе рост, дифференцировку и апоптоз [4]. По данным зарубежных авторов, частота встречаемости нуклеотидных изменений в гене *MAP3K1* среди пациентов с НФП 46,XY с ДГ составляет 15–18% [5, 6]. В отечественной литературе опубликована лишь одна статья с описанием трех случаев ДГ, обусловленных мутацией в гене *MAP3K1*, два из которых из одной семьи [7]. В настоящей работе

нами обобщены результаты анализа гена *MAP3K1* среди 310 пациентов с НФП 46,XY.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Материалы и методы

Пациентам проводилось комплексное обследование, включающее оценку строения наружных половых органов по Прадеру, ультразвуковое исследование малого таза, паховых каналов, органов мошонки, исследование гормонального статуса — уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона, эстрадиола (Э2). У части пациентов исследовался уровень антимюллера гормона (АМГ), проводилась проба с хорионическим гонадотропином (ХГ).

Молекулярно-генетический анализ проводился в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным методом (набор Pure Link, Genomic DNA Mini Kit, Life Technologies, США). Для молекулярно-генетического анализа применялся метод секвенирования нового поколения — NGS (Next Generation Sequencing). Использовалась разработанная в отделении наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России панель праймеров для мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) и секвенирования с применением технологии Ion Ampliseq™ Custom DNA Panel (Life Technologies, США). Панель праймеров «Нарушения формирования пола» охватывает кодирующие области следующих генов: *AKR1C2*, *AKR1C4*, *AMH*, *AMHR2*, *AR*, *ARX*, *ATRX*, *CBX2*, *CYB5A*, *CYP11A1*, *CYP17A1*, *DHCR7*, *DHH*, *EMX2*, *ESR2*, *FGD1*, *FGF9*, *FGFR2*, *FKBP4*, *FOXF2*, *FOXL2*, *HOXA13*, *HSD17B3*, *HSD3B2*, *ICK*, *LHCGR*, *LHX1*, *LHX9*, *MAMLD1*, *MAP3K1*, *MID1*, *NR0B1*, *NR5A1*, *POR*, *PTGDS*, *SOX9*, *SRD5A2*, *SRY*, *STAR*, *SUPT3H*, *TSPYL1*, *WNT4*, *WT1*, *ZFPM2*. Подготовка библиотек проводилась в соответствии с рекомендациями производителей. Секвенирование осуществлялось на полупроводниковом секвенаторе PGM (Ion Torrent, Thermo Scientific, США) или Illumina MiSeq (Illumina, США). Биоинформатическая обработка результатов секвенирования проводилась с помощью программных модулей Torrent Suite 4.2.1 (Ion Torrent, Life Technologies, США) или Genome Analysis ToolKit (GATK) ver. 4.1.2.0 (Broad Institute, Cambridge, MA, USA). Для анноти-

рования вариантов нуклеотидной последовательности использовался пакет программ ANNOVAR ver. 2018Apr16. После анализа полученных данных проводилось подтверждение полученных мутаций на секвенаторе Genetic Analyzer Model 3130 (Life Technologies, США). Оценка патогенности вариантов нуклеотидной последовательности проводилась согласно международным и российским рекомендациям [8, 9]. Нумерация кодирующей последовательности гена *MAP3K1* дана по референсу NM_005921 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 310 пациентов с НФП 46,XY. По результатам проведенных молекулярно-генетических исследований, гетерозиготные нуклеотидные замены в гене *MAP3K1* выявлены у 23 пациентов, что составило 7,4%. При анализе патогенности [8, 9] выявленные изменения оценены как вероятно доброкачественные (likely benign) у 13 из них, в связи с чем эти случаи были исключены. 10 пациентов, включая 3 случая, опубликованные ранее [7], имели изменения, классифицированные как варианты с неопределенной клинической значимостью (табл. 1), одна из вариантных замен (B3) описана ранее в ассоциации с ДГ [5].

Учитывая редкость данной патологии и ее клинический полиморфизм, нам представилось интересным описать особенности каждого случая.

У матерей всех пациентов беременность протекала без особенностей, ни в одном случае близкородственного брака зафиксировано не было. Стигм дисэмбриогенеза, сопутствующих значимых пороков развития других органов и систем ни у одного пациента не выявлено.

Пациент 1. Ч., фенотипическая девочка, впервые обратилась с жалобами на задержку полового развития, первичную аменорею в 16 лет. Семейный анамнез по НФП, бесплодию не отягощен. С 15 лет отмечено появление молочных желез до стадии по Таннеру B2–3, без дальнейшей прогрессии. При осмотре: наружные половые органы (НПО) сформированы по женскому типу, половое развитие по Таннеру: P1, B2–3, в гормональном профиле ФСГ 83 Ед/л (3,5–12,5), ЛГ 20 Ед/л (2,2–10,8), тестостерон 1,2 нмоль/л (0,2–2,3), Э2 <37 пг/мл (27–122), по данным УЗИ малого таза — выраженная гипоплазия матки, в области расположения гонад с обеих сторон овальные, анэхогенные структуры до 2 см,

Таблица 1. Молекулярно-генетические характеристики выявленных мутаций в гене *MAP3K1* и анализ патогенности выявленных вариантных замен.

Пациент (фамилия)	Изменение ДНК	Изменение белка	Патогенность
1. Ч.	c.392C>A	p.P131Q	VUS (PM2, PP3, PP4)
2. В.	c.1510G>A	p.E504K	VUS (PM2, PP3, PP4)
3. Б.	c.2071T>C	p.C691R	VUS (PM2, PP3, PP5, PP4)
4. Ф.	c.1120A>G	p.M374V	VUS (PM2, PP3, PP4)
5. Б.	c.2039T>C	p.L680P	VUS (PM2, PP3, PP4)
6. И.	c.3242T>A	p.M1081K	VUS (PM2, PP3, PP4)
7. И.	c.623G>A	p.R208Q	VUS (PM2, PP3, PP4)

Примечания. VUS — вариант с неопределенной клинической значимостью, в скобках указаны коэффициенты (PP, PM и др.) для расчета патогенности [8, 9].

с пристеночными включениями, при цветном доплеровском картировании (ЦДК) — без кровотока; при кариотипировании выявлен мужской кариотип 46,XY. На основании проведенного обследования установлен диагноз: НФП 46,XY, чистая дисгенезия гонад (чДГ). Учитывая высокий риск малигнизации гонад, проведена диагностическая лапароскопия: подтверждено наличие гипоплазированной матки, с двух сторон обнаружены дисгенетические гонады. При морфологическом исследовании операционного материала верифицирована двусторонняя гонадобластома с трансформацией в дисгерминому. Пациентке проведен курс противоопухолевой терапии (по согласованию с онкологом), по окончании которого назначена заместительная гормональная терапия половыми стероидами (ЗГТ). При проведении NGS в гене *MAP3K1* выявлена гетерозиготная ВЗ с.392C>A: p.R131Q, ранее не описанная.

Пациент 2. В., фенотипическая девочка, впервые обследована в возрасте 14 лет в связи с отсутствием полового развития, первичной аменореей. При обследовании НПО сформированы по женскому типу, половое развитие по Таннеру 1, в гормональном профиле: ФСГ >100 Ед/л (3,5–12,5), ЛГ >40 Ед/л (2,2–10,8), Э2 <37 пг/мл (50–125), по данным УЗИ малого таза — матка в виде тяжа, в области гонад структуры без фолликулов, при кариотипировании выявлен мужской кариотип 46,XY, установлен диагноз НФП 46,XY, чДГ. При проведении лапароскопии обнаружены маточный тяж, гонады в виде соединительнотканых тяжей (стреки). При гистологическом исследовании удаленных стректов описаны фрагменты фиброзных тяжей, среди которых неравномерно располагались каналцы с элементами атрофии. В просвете каналцев — недифференцированные клетки. При проведении NGS в гене *MAP3K1* выявлена гетерозиготная ВЗ с.1510G>A: p.E504K, ранее не описанная.

Пациент 3. Б., фенотипическая девочка, обратилась к эндокринологу впервые в 13 лет в связи с отсутствием полового развития, первичной аменореей. При обследовании: НПО сформированы по женскому типу, ФСГ 137 Ед/л (3,5–12,5), ЛГ 39 Ед/л (2,2–10,8), Э2 43 пг/мл (50–125), тестостерон 0,43 нмоль/л (0,2–2,4), по данным УЗИ малого таза — матка в виде тяжа, гонады не визуализировались. При кариотипировании — мужской кариотип 46,XY, что позволило установить диагноз НФП 46,XY, чДГ. При проведении лапароскопии обнаружены гипоплазированная матка, маточные трубы, гонады в виде соединительнотканых тяжей (стреки). По результатам гистологии — фрагменты фиброзных тяжей с наличием примордиальных фолликулов, расширенных полнокровных капилляров, участками скопления мелких каналцев с низкодифференцированными клетками эпителия, маточными трубами. При молекулярно-генетическом исследовании в гене *MAP3K1* выявлена гетерозиготная ВЗ p.C691R, описана ранее у пациентов с НФП 46,XY, ДГ [5, 7].

Пациент 4. Ф., при рождении мошоночная форма гипоспадии, левосторонний паховый крипторхизм, кариотип 46,XY, зарегистрирован в мужском паспортном поле (МПП). В 10 мес проведена орхипексия слева. При обследовании в 13 мес жизни: половой член уменьшен в размерах до 1–1,5 см, кавернозные тела развиты слабо, уретра открывается в виде узкого отверстия у основания полового члена (степень по Прадеру 4),

яички D=S 1–1,5 мл в мошонке, ЛГ 0,02 Ед/л (<0,27), ФСГ 0,32 Ед/л (<1,5), АМГ 75 нг/мл (>50), в ходе теста с ХГ отмечено повышение уровня тестостерона до 8,6 нмоль/л, при УЗИ малого таза: дериваты мюллеровых протоков (ДМП) не определялись. При молекулярно-генетическом исследовании в гене *MAP3K1* выявлена гетерозиготная ВЗ с.1120A>G: p.M374V. Проведен анализ гена у матери и у отца — аналогичной замены не выявлено.

Пациент 5. Б., при рождении нарушение строения НПО, зарегистрирована в женском паспортном поле (ЖПП), кариотип 46,XY. В 2 мес проведена диагностическая лапароскопия, обнаружена матка с левой трубой и дисгенетической гонадой (удалена, данные гистологического исследования отсутствуют), справа обнаружена широкая связка, уходящая в паховый канал. При осмотре в возрасте 1 год 3 мес: клитор гипертрофирован до 3 см, головка хорошо сформирована, единое уrogenитальное отверстие открывается низко на промежности (Прадер 3), справа гонада в нижней трети пахового канала, низводится в половую губу, слева не пальпируется. При гормональном обследовании: ЛГ 1,1 Ед/л (<0,27), ФСГ 10 Ед/л (<1,5), АМГ 40,9 нг/мл (для девочек <10), в ходе теста с ХГ подъем тестостерона составил 6,3 нмоль/л. С учетом наличия значимой гипертрофии клитора, адекватного подъема тестостерона на пробе с ХГ, низкого расположения правого яичка относительно мошонки с родителями проведена беседа о возможности смены паспортного пола на мужской, родители отказались. Ребенку проведено удаление правой гонады (гистологический материал не доступен). При проведении NGS в гене *MAP3K1* выявлена гетерозиготная ВЗ с.2039T>C: p.L680P, ранее не описанная.

Пациент 6. И., при рождении неправильное строение НПО: единое уrogenитальное отверстие у основания неувеличенного клитора (Прадер 4), гонады не пальпировались, кариотип 46,XY, установлен ЖПП. При обследовании в возрасте 3 мес: уровень ФСГ 8,4 Ед/л (норма до 1 года жизни <3,3), ЛГ 0,2 Ед/л (0,2–4,2), тестостерон 0,17 нмоль/л (0,69–1,3), при проведении стимуляционной пробы с ХГ подъем тестостерона до 0,2 нмоль/л, что свидетельствовало о нарушении стероидогенной функции гонад. Уровень АМГ составил 16,5 нг/мл (норма для девочек <10), ингибин В — 52,5 пг/мл (10–83). По данным УЗИ малого таза и паховых каналов: матка в малом тазу не определялась, в нижней трети пахового канала справа лоцировалось образование 1,3–0,8–0,5 см, слева в области половой губы аналогичное образование, размерами 0,8–0,6–0,5 см.

При проведении NGS в гене *MAP3K1* выявлена гетерозиготная ВЗ с.3242T>A: p.M1081K, ранее не описанная. У матери пациентки выявлена аналогичная гетерозиготная ВЗ, что не противоречит доминантному типу наследования заболевания, которое проявляется только у лиц с кариотипом 46,XY. Данный феномен описан и для других вариантов НФП 46,XY, например при мутациях в гене *NR5A1*.

Учитывая степень нарушения строения НПО, отсутствие подъема тестостерона на пробе с ХГ, низкий уровень АМГ, данные молекулярно-генетического исследования, установлен диагноз: НФП 46,XY, ДГ. Рекомендован выбор ЖПП, проведение двусторонней гонадэктомии с учетом высокого риска малигнизации. Родители от оперативного

Таблица 2. Фенотипическая характеристика пациентов.

Пациент (фамилия)	Возраст диагностики	Пол воспитания	Строение НПО	ДМП
1. Ч.	16 лет	Ж	Женское	Есть
2. В.	14 лет	Ж	Женское	Есть
3. Б.	13 лет	Ж	Женское	Есть
4. Ф.	13 мес	М	Мошоночная гипоспадия, левосторонний паховый крипторхизм	Нет
5. Б.	15 мес	Ж	Гипертрофия клитора, двусторонний крипторхизм	Есть
6. И.	3 мес	Ж	Мошоночная гипоспадия, двусторонний паховый крипторхизм	Нет
7. И.	6 лет	М	Стволовая гипоспадия, двусторонний паховый крипторхизм	Нет

Примечание. Ж — женский пол; М — мужской пол; ДМП — дериваты мюллеровых протоков.

лечения отказались в связи с сомнениями в выборе па-спортного пола, в настоящее время ведется наблюдение за развитием ребенка для понимания его гендерной ори-ентации. На момент написания статьи ребенку 1 год.

Пациент 7. И., при рождении неправильное строение НПО, зарегистрирован в МПП, кариотип 46,XY. Впервые осмотрен в 6 лет, диагностирована стволовая гипоспа-дия, двусторонняя ретенция тестикул, оба яичка в ниж-ней трети паховых каналов до 1 мл, по данным УЗИ малого таза ДМП не определялись. При гормональном обследо-вании ФСГ 0,66 Ед/л (норма <0,8), ЛГ 0,2 Ед/л (норма <0,4), тестостерон 0,17 нмоль/л (0,14–0,38), АМГ 46 нг/мл (7,4–243), на фоне стимуляционной пробы с ХГ подъем тестостерона составил 2,2 нмоль/л (норма >3,5 нмоль/л). При молекулярно-генетическом анализе в гене *MAP3K1* выявлена гетерозиготная ВЗ с.623G>A: p.R208Q. С учетом полученных данных осмотра, обследования и молеку-лярно-генетического исследования установлен диагноз: НФП 46,XY, ДГ. Учитывая низкое расположение гонад, позволяющее частое неинвазивное мониторирование их состояния, рекомендовано динамическое УЗИ гонад не реже 1 раза в год.

Фенотипическая характеристика пациентов описана в таблице 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Протеинкиназы (ПК) — это подкласс ферментов киназ (фосфотрансфераз), которые модифицируют белки путем фосфорилирования остатков аминокислот, имеющих ги-дроксильные группы, изменяя их конформацию и функ-цию. ПК регулируют клеточный цикл, дифференцировку, метаболические пути, участвуют в цепях передачи вну-триклеточного сигнала. Среди группы ПК выделяют ми-тоген-активируемые протеинкиназные каскады (МАРК), через которые происходит передача сигнала от рецепто-ров ростовых факторов к факторам транскрипции и дру-гим эффекторным клеточным белкам. МАРК — это группа белков, включающая три семейства протеинкиназ — p38, JNK/SAPK (cJun Nterminal kinase/Stress activated protein kinase) и ERK (Extracellular signal regulated kinase). Впервые участие МАРК-сигнального пути в дифференцировке го-над было предположено на основании сегрегационно-го анализа семьи, в которой в нескольких поколениях у 11 членов отмечалось НФП 46,XY с аутосомно-доми-нантным типом наследования. В результате исследова-ния был локализован участок между локусами D5S1969

и D5S2028 на длинном плече хромосомы 5, содержащий около 34 генов-кандидатов, включая *MAP3K1*. При этом, несмотря на аутосомно-доминантный тип наследования, наличие выявленного локуса проявлялось ДГ только у лиц с кариотипом 46,XY [10]. Несколько позже Pearlman и соавт. [11] при анализе установленного локуса показа-ли, что только 2 из 34 генов, *MAP3K1* и *MIER3*, экспресси-руются в эмбриональной гонаде мышей на E13.5 после зачатия независимо от кариотипа, и только *MAP3K1* об-наруживается в период инициации дифференцировки бипотенциальной гонады и в тестикулярных канальцах на E13.5 внутриутробного развития. При секвенирова-нии этих генов в вышеописанной семье в гене *MAP3K1* была выявлена гетерозиготная ВЗ с.634-8T>A в месте сайта сплайсинга во 2-м интроне, и ее встречаемость среди членов семьи совпадала с фенотипом. Также ав-торами проведено секвенирование *MAP3K1* в другой се-мье, где у 5 членов отмечалась ДГ, и в 11 спорадических случаях НФП 46,XY ДГ. Среди членов семьи выявлена гетерозиготная ВЗ p.G616R, а у 2 пациентов из 11 спора-дических случаев выявлены гетерозиготные ВЗ p.L189P и p.L189R. При функциональном анализе выявленных ВЗ оказалось, что они приводят к повышению фосфорили-рования белков сигнального пути p38 и ERK, т.е. являются активирующими. Полученные результаты *in vitro*, а также отсутствие аналогичных ВЗ в группе контроля позволили авторам сделать вывод о функциональной значимости выявленных изменений в гене *MAP3K1* и высокой часто-те распространенности изменений в нем (до 18%) среди пациентов с НФП 46, XY ДГ [11].

Роль МАРК-сигнального пути в половой дифференци-ровке гонад продемонстрирована для другого белка это-го звена — МАРК4, гомозиготная мутация в гене которого приводит в реверсии пола у мышей вследствие наруше-ния миграции поддерживающих клеток из мезонефроса, необходимых для развития яичек. У мышей *MAP3K1*/НФП не отмечается [12]. Однако здесь следует учитывать ак-тивирующий характер ВЗ, выявленных у человека. Также возможно, что роль МАРК-сигнального пути в формиро-вании тестикул у людей может отличаться от мышей.

Предположительно, *MAP3K1* в гонадах участвует в ба-лансировании экспрессии «яичниковых» и «яичковых» ге-нов. Как показано в нескольких исследованиях *in vitro*, при гиперфосфорилировании *MAP3K1* наблюдается снижение экспрессии ряда ФТ, детерминирующих дифференциро-вку гонады в яичко, таких как SOX9/FGF9/FGFR2/SRY, на фоне чего происходят стабилизация β-катенин-сигнального

пути и повышение регуляции его нисходящих мишеней FOXL2 и FST, являющихся ФТ, активирующими дифференцировку гонады в яичник [2].

В последние годы опубликовано несколько зарубежных работ с описанием случаев НФП 46,XY ДГ, ассоциированных с гетерозиготными ВЗ в гене *MAP3K1* [5, 13–15]. В недавнем исследовании европейских авторов, проанализировавших молекулярно-генетические причины возникновения НФП 46,XY среди 278 пациентов, было выявлено 6 ВЗ в данном локусе среди 11 пациентов, в том числе у двоих выявлена ВЗ p.L189R, описанная одной из первых. Авторами выявлены также ранее не описанные замены p.M312L и p.A1443V у нескольких пациентов с разными вариантами ДГ (гипоспадия, ЧГД, смешанная ДГ), что подтверждает ранее высказанное предположение об отсутствии фенотип-генотипической корреляции при ВЗ в данном гене и возможном наличии модифицирующих факторов. На основании полученных собственных данных и ранее опубликованных когортных исследований [16] авторы предполагают, что около 10% случаев НФП 46,XY могут быть обусловлены изменениями в данном гене [5].

В нашей когорте, после исключения по критериям патогенности [8, 9] вероятно доброкачественных вариантов (likely benign), наличие ВЗ в гене *MAP3K1*, возможно, ассоциированных с ДГ, было установлено у 10 пациентов, что составило 3,2% всей группы. Среди выявленных изменений одна ВЗ p.C691R обнаружена у трех пациентов, в том числе у двух сибсов. Данная мутация была описана ранее у пациентов с ДГ, включая описание в отечественной литературе [5, 7].

Одним из объяснений более низкой частоты встречаемости изменений в *MAP3K1* среди наших пациентов может быть использование более строгих условий анализа выявленных изменений. В ряде зарубежных работ в анализ были включены и вероятно доброкачественные варианты в гене *MAP3K1*, где авторы предположили возможность их влияния в сочетании с модифицирующими факторами [14, 16].

Важно отметить, что, несмотря на то, что мутации в гене *MAP3K1* признаются большинством авторов как частая причина НФП 46,XY [5, 16], доказать причинно-следственную связь в каждом конкретном случае сложно. Это обусловлено тем, что, как уже отмечалось выше, изменения в гене приводят к активации *MAP3K1* [2, 10]. Такие вариан-

ты (как правило, миссенс-замены) не относятся к мутациям с потерей функции и при использовании общепринятых алгоритмов оценки патогенности классифицируются чаще (как и 7 описанных нами случаев) как варианты с неопределенной клинической значимостью. Наличие таких противоречивых данных по распространенности и разного подхода в оценке значимости выявленных изменений в *MAP3K1* свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения функциональной значимости данного гена в дифференцировке пола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая данные семейных случаев, где значимость вариантных изменений в *MAP3K1* не вызывает сомнений, ее роль в дифференцировке пола можно считать доказанной. И, как показали зарубежные и наши данные, вариантные замены в *MAP3K1* не являются редкостью, в связи с чем уточнение истинной распространенности функционально значимых изменений является предметом дальнейших исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Калинин Н.Ю. — автор принимал непосредственное участие в концепции, дизайне, получении, анализе и интерпретации результатов исследования, в написании статьи; Тюльпаков А.Н. — автор принимал непосредственное участие в концепции, дизайне, получении, анализе и интерпретации результатов исследования, в правке рукописи и одобрении финальной версии.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ono M, Harley VR. Disorders of sex development: new genes, new concepts. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(2):79-91. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.235>
- Loke J, Pearlman A, Radi O, et al. Mutations in *MAP3K1* tilt the balance from SOX9/FGF9 to WNT/β-catenin signaling. *Hum Mol Genet*. 2014. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt502>
- Осипова Г.Р. Исследование гена SRY при некоторых нарушениях детерминации пола (XY «чистой» форме дисгенезии гонад, синдроме Шерешевского-Тернера, XX инверсии пола). Автореферат дисс. ... на соискание ученой степени канд. мед. наук. — Москва. 1997. [Osipova GR. Issledovanie gena SRY pri nekotorykh narusheniyakh determinatsii pola (XY «chistoi» forme disgenезii gonad, sindrome Shereshhevskogo-Ternera, XX inversii pola). [dissertation] Moskva; 1997 (In Russ.)]. Доступно по: <https://dlib.rsl.ru/01000332738>. Ссылка активна на 17.12.2020.
- Cuevas BD, Abell AN, Johnson GL. Role of mitogen-activated protein kinase kinases in signal integration. *Oncogene*. 2007;26(22):3159-3171. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210409>
- Eggers S, Sadedin S, van den Bergen JA, et al. Disorders of sex development: insights from targeted gene sequencing of a large international patient cohort. *Genome Biol*. 2016;17(1):243. doi: <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1105-y>
- Ostrer H. Disorders of Sex Development (DSDs): An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1503-1509. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3690>
- Копылова И.В., Кузнецова Е.С., Чугунов И.С., и др. Нарушение формирования пола 46,XY, ассоциированное с мутациями в гене *MAP3K1*. Описание клинических случаев // Проблемы эндокринологии. — 2018. — Т. 64. — №1. — С. 45-49. [Kopylova I, Kysnezova E, Chugunov I, et al. Disorder of sex development 46,XY associated with mutations in the gene *MAP3K1*. The report of clinical cases. *Probl Endocrinol*. 2018;64(1):45-49 (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14341/probl8596>

8. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-423. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
9. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) // *Медицинская генетика*. — 2019. — Т. 18. — №2. — С. 3-23. [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. *Medical Genetics*. 2019;18(2):3-23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
10. Jawaheer D, Juo S-H, Le Caignec C, et al. Mapping a gene for 46,XY gonadal dysgenesis by linkage analysis. *Clin Genet*. 2003;63(6):530-535. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2003.00082.x>
11. Pearlman A, Loke J, Le Caignec C, et al. Mutations in MAP3K1 Cause 46,XY Disorders of Sex Development and Implicate a Common Signal Transduction Pathway in Human Testis Determination. *Am J Hum Genet*. 2010;87(6):898-904. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.11.003>
12. Warr N, Bogani D, Siggers P, et al. Minor Abnormalities of Testis Development in Mice Lacking the Gene Encoding the MAPK Signalling Component, MAP3K1. *PLoS One*. 2011;6(5):e19572. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019572>
13. Chamberlin A, Huether R, Machado AZ, et al. Mutations in MAP3K1 that cause 46,XY disorders of sex development disrupt distinct structural domains in the protein. *Hum Mol Genet*. 2019;28(10):1620-1628. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz002>
14. Granados A, Alaniz VI, Mohnach L, et al. MAP3K1-related gonadal dysgenesis: Six new cases and review of the literature. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2017;175(2):253-259. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31559>
15. Xue M, Wang X, Li C, Zhao M, He F, Li X. Novel pathogenic mutations in disorders of sex development associated genes cause 46,XY complete gonadal dysgenesis. *Gene*. 2019;718:144072. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144072>
16. Baxter RM, Arboleda VA, Lee H, et al. Exome Sequencing for the Diagnosis of 46,XY Disorders of Sex Development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):E333-E344. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2605>

Рукопись получена: 29.11.2019. Одобрена к публикации: 12.12.2020. Опубликовано online: 30.12.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

ЦИТИРОВАТЬ

Калинченко Н.Ю., Тюльпаков А.Н. Дисгенезия гонад 46,XY, ассоциированная с вариантами в гене MAP3K1 // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т.66. — №6. — С. 59-64. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12695>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kalinchenko NY, Tiulpakov AN. Gonadal dysgenesis 46,XY DSD associated with variants in the MAP3K1 gene. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(6):59-64. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12695>

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПРОБЛЕМЕ



© Е.С. Шилова^{1,2*}, Н.В. Боровик¹, П.В. Попова², М.И. Ярмолинская^{1,3}

¹Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

В настоящее время в России и в мире отсутствует единый подход к диагностике и лечению субклинического гипотиреоза (СГТ) при планировании и во время беременности. Обусловлено это отличиями в референсных значениях тиреотропного гормона (ТТГ) для различных популяций и сроков беременности, влиянием маркеров аутоиммунного процесса в щитовидной железе (ЩЖ) на риски осложнений беременности, укоренившимся в России представлением о фиксированных нормах ТТГ во время беременности, предложенных Американской тиреоидологической ассоциацией (АТА) в 2011 и Европейской тиреоидологической ассоциацией (ЕТА) в 2014 гг., а также с отсутствием до недавнего времени Российских клинических рекомендаций по данному вопросу. Свой вклад вносит и мультидисциплинарный подход к таким больным, включающий наблюдение врачами нескольких специальностей — гинекологом, эндокринологом и, во многих случаях, репродуктологом, у каждого из которых может оказаться свое представление о целевых показателях тиреоидных гормонов для данной пациентки. Как следствие, имеет место проблема отсутствия единого подхода к терапии СГТ во время беременности в различных медицинских учреждениях, избыточной лекарственной, финансовой и психологической нагрузки на беременных.

Согласно последним рекомендациям АТА 2017 г. и проекту российских клинических рекомендаций по лечению гипотиреоза 2019 г., решение вопроса о терапии левотироксином при СГТ во время беременности во многих случаях остается на усмотрение лечащего врача. В данном обзоре систематизируется накопленный к настоящему времени научный и клинический опыт, который позволит специалистам, встречающимся с проблемами СГТ во время беременности, принять решение о диагностике и терапии данного заболевания, основываясь на принципах доказательной медицины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: субклинический гипотиреоз; тиреотропный гормон; беременность; тироксин.

DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM IN PREGNANT AND PLANNING PREGNANCY PATIENTS: MODERN VIEW OF THE PROBLEM

© Ekaterina S. Shilova^{1,2*}, Natalya V. Borovik¹, Polina V. Popova², Maria I. Yarmolinskaya^{1,3}

¹Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

²Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

There is no universal diagnostic and treatment strategy of subclinical hypothyroidism (SHT) in pregnant women and those who are planning pregnancy due to differences in population-specific and trimester-specific thyroid-stimulating hormone (TSH) reference values, influence of thyroid autoimmunity markers on pregnancy outcomes, adherence to fixed universal cutoff concentrations TSH in Russia and multidisciplinary team care with different treatment opinions involving. An absence of universal approach to SHT leads to excess treatment, financial and psychological burden on pregnant women.

Up to American Thyroid Association (ATA) Guidelines 2017 and project of Clinical Guidelines of Russian Association of Endocrinologists 2019 a treatment strategy of SHT should be left up to the endocrinologist to choose. In our paper we systematize global scientific and clinical experience of planning and management pregnancies with SHT to help physicians to choose treatment option based on principals of evidence-based medicine.

KEYWORDS: subclinical hypothyroidism; thyroid-stimulating hormone; thyroxine; pregnancy.

Субклинический гипотиреоз (СГТ) во время беременности определяется как превышение допустимых при беременности значений тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальном уровне гормонов щитовидной железы (ЩЖ) [1, 2]. СГТ ассоциирован с рисками для здоровья матери и ребенка, преимущественно с преждевременными родами и самопроизвольными абортми [2–4]. Маркеры аутоиммунного процесса в ЩЖ присутствуют у 2–17% беременных женщин [2, 4] и, как изолированно, так и совместно с изменением тиреоидного статуса, ассоциированы с осложнениями наступления и течения беременности, такими как самопроизвольные аборты [5–8], невынашивание [9] и преждевременные роды [8, 10–12].

Встречаемость и показания к терапии тиреоидной патологии во время беременности зависят от исследуемой популяции, срока беременности, наличия маркеров аутоиммунного процесса в ЩЖ, а также от принятых референсных значений для ТТГ и свободного тироксина (св.Т4), в связи с чем фиксированные референсные значения для уровня ТТГ и св.Т4 во время беременности в настоящее время подвергнуты сомнению [2, 13]. В настоящее время в России и в мире отсутствует единый подход к диагностике и лечению СГТ, в связи с чем большое значение имеет информированность врачей, встречающихся с проблемами СГТ у беременных, о современных представлениях о подходах к данной проблеме. Определение корректных показаний для терапии СГТ во время беременности необходимо, с одной стороны, для предотвращения осложнений беременности, с другой — для предотвращения необоснованной лекарственной, психологической и финансовой нагрузки на беременных женщин и систему здравоохранения.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Беременность предполагает физиологические изменения уровня ТТГ и гормонов ЩЖ. Во-первых, схожая структура ТТГ и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) способствует стимуляции рецепторов ТТГ в ЩЖ и увеличению синтеза тиреоидных гормонов, а также, по принципу обратной связи, снижению уровня ТТГ в I триместре беременности. Во-вторых, под воздействием эстрогенов в печени усиливается синтез тироксинсвязывающего глобулина, обладающего высокой аффинностью к тироксину. Как следствие, с 7-й недели беременности нарастает уровень общего Т4 в крови беременной. В-третьих, работа дейодиназы 3-го типа в плаценте повышает распад тироксина и трийодтиронина, что также требует увеличения синтеза тиреоидных гормонов во время беременности [14–16]. Наконец, увеличение фильтрационной функции почек приводит к повышению экскреции йода с мочой во время беременности и требует большего потребления йода беременной, в том числе для обеспечения возросшей потребности в тиреоидных гормонах [14–16]. Кроме того, определение св.Т4 автоматическими иммунохимическими анализаторами затруднено во время беременности в связи с повышением уровня тироксинсвязывающего глобулина и снижением концентрации альбумина в крови [2].

Основной причиной СГТ в развитых странах считается аутоиммунный тиреоидит [16], и у всех женщин с уровнем ТТГ выше 2,5 мЕд/л необходимо определять уровень антител к тиреопероксидазе (АТкТПО) [2, 13]. Однако стоит принять во внимание супрессию иммунной системы во время беременности, в связи с чем титр тиреоидных антител снижается в среднем на 60% во второй половине беременности [17]. В исследовании Korevaar T.M. et al. было показано, что женщины с уровнем АТкТПО, превышающим 92-й перцентиль, имели больший уровень ТТГ и больший риск увеличения ТТГ >2,5 мЕд/л. Было также отмечено, что женщины с повышенным уровнем АТкТПО хуже отвечают на стимуляцию ХГЧ во время беременности. Чем выше уровень АТкТПО, тем хуже ответ в виде изменения уровня св.Т4 и ТТГ на стимуляцию ХГЧ [12].

На способность ЩЖ адаптироваться к возросшим потребностям в ее работе во время беременности влияют уровень потребления йода, индекс массы тела (ИМТ), этническая принадлежность, уровень ХГЧ и другие плацентарные факторы.

Йод — основной компонент тиреоидных гормонов, необходимый для их синтеза. Выраженный дефицит потребления йода во время беременности может привести к гипотиреозу и кретинизму ребенка [18]. В развивающихся странах основной причиной СГТ во время беременности считается недостаточное потребление йода [16]. В России ряд регионов признаны йододефицитными. По данным Д.Е. Соболевой и соавт., при обследовании 103 беременных женщин, проживающих в Санкт-Петербурге, медиана йодурии составила 117,00 мкг/л (75,00–170,90), что соответствует недостатку йода. Процент новорожденных, имеющих уровень ТТГ более 5 мЕд/л, за 2013–2014 гг. составил 6,9%, что также соответствует легкому дефициту йода в регионе [19]. Всем беременным женщинам, проживающим в регионах, подозрительных на йододефицит, рекомендован прием препаратов йода при планировании, в течение беременности и грудного вскармливания [1, 2]. Этническая принадлежность также может влиять на функцию ЩЖ во время беременности за счет генетических, культурных, пищевых различий [20, 21]. Отчасти с этим связаны различия в референсных интервалах для тиреоидных гормонов во время беременности в разных странах. Больший ИМТ ассоциирован с большим уровнем ТТГ и свободного трийодтиронина (св.Т3), меньшим уровнем св.Т4 [22, 23]. В исследовании Han C. et al. верхняя граница нормы ТТГ для женщин с ИМТ 20–25 кг/м² составила 2,86 мЕд/л, а для женщин с ИМТ более 30 кг/м² — 3,5 мЕд/л [22].

Быстрое нарастание уровня ХГЧ в I триместре беременности приводит к повышению уровня св.Т4 и, по принципу обратной связи, к снижению уровня ТТГ [14, 16]. Однако, по данным Korevaar T.I. et al., тиреоидный ответ на стимуляцию ХГЧ значительно ухудшается у женщин с маркерами аутоиммунного процесса в ЩЖ, такими как повышение уровня АТкТПО. Исследователями была получена отрицательная корреляция между уровнем ТТГ и ХГЧ и положительная — между уровнем св.Т4 и ХГЧ у женщин с АТкТПО <60 мЕд/л, в отличие от тех, у кого уровень АТкТПО был более 60 мЕд/л [24]. В исследовании Hou Y. et al. также был получен неадек-

ватный тиреоидный ответ на стимуляцию ХГЧ во время беременности у женщин с повышенным уровнем АТкТПО (≥ 53 мЕд/л) [25]. Кроме ХГЧ, в плаценте синтезируются факторы ангиогенеза, такие как растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) и плацентарный фактор роста (ПФР). По данным Korevaar T.I. et al., повышение концентрации sFlt-1 ассоциировано с 2,4-кратным повышением риска СГТ и 3-кратным повышением риска гипотироксинемии, а высокий уровень ПФР — с 1,8-кратным риском гипотироксинемии во время беременности [26].

РЕФЕРЕНСНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ТТГ

Ключевым вопросом в диагностике СГТ при планировании и во время беременности является использование корректных референсных значений. Верхняя граница нормы ТТГ вне беременности зависит от лаборатории и, как правило, составляет 3,5–4,0 мЕд/л. При впервые выявленном повышении уровня ТТГ и нормальном св.Т4 рекомендуется провести повторное определение ТТГ, св.Т4 и АТкТПО через 2–3 мес для подтверждения наличия у пациента стойкого СГТ [13].

Физиологические изменения во время беременности, как уже обсуждалось выше, приводят к снижению уровня ТТГ и предполагают определение нормы ТТГ во время беременности [2]. В 2011 г. АТА предложила использовать фиксированные триместр-специфические нормы ТТГ во время беременности: 0,1–2,5 мЕд/л в I триместре, 0,2–3,0 мЕд/л во II триместре и 0,3–3,0 мЕд/л в III триместре в случае отсутствия возможности определения специфичных для региона или медицинского центра норм [27]. Похожие фиксированные референсные значения ТТГ были рекомендованы ЕТА: 0,1–2,5 мЕд/л в I триместре, 0,2–3,0 мЕд/л во II триместре и 0,3–3,5 мЕд/л в III триместре [1]. Однако, по данным исследований, встречаемость тиреоидной патологии во время беременности зависит от исследуемой популяции, срока беременности, наличия маркеров аутоиммунного процесса в ЩЖ. При использовании фиксированных норм ТТГ во время беременности выявляемость СГТ резко возросла и достигла 6,1–27,8% в некоторых популяциях [28–30]. В случае применения специфичных для популяции и триместра беременности норм ТТГ распространенность СГТ составляет только 2–4%. При анализе результатов 14 крупных популяционных исследований было показано, что в 12 из них (63 362 участников) за верхнюю границу нормы ТТГ были приняты значения 2,5 или 3,0 мЕд/л, тогда как верхние границы специфических референсных значений для этих популяций составили 2,63–4,68 мЕд/л [31]. Например, специфические референсные значения ТТГ для Италии составили 0,09 (0,06–0,12)–3,16 (3,05–3,29) в I триместре; 0,25 (0,11–0,30)–3,55 (3,34–3,73) во II триместре и 0,42 (0,15–0,48)–3,93 (3,80–4,08) в III триместре беременности. При использовании фиксированных норм ТТГ СГТ был бы диагностирован у 8,8, 6,1 и 6,6% женщин в I, II и III триместрах соответственно в сравнении с 2,5% во всех трех триместрах при использовании локального референса [28]. По нашим данным, специфические референсные значения ТТГ в I триместре беременности для женщин, проживающих в Санкт-Петербурге, составили 0,07–4,40 мЕд/л. Распространенность СГТ среди

503 включенных в исследование беременных составила 16,9%, исходя из диагностического критерия ТТГ $> 2,5$ мЕд/л, и 3,8% — при использовании рассчитанного в ходе исследования референсного интервала [32].

Все это позволяет говорить о значительной гипердиагностике СГТ при использовании унифицированных норм ТТГ и, как следствие, необоснованном лечении женщин по всему миру. В связи с этим в 2017 г. АТА подвергла сомнению фиксированные референсные значения для уровней ТТГ и св.Т4 во время беременности [2]. АТА продолжает рекомендовать рассчитывать специфические для популяции и триместра беременности нормы ТТГ, а при отсутствии таковых предлагает использовать значение 4,0 мЕд/л в качестве верхней границы ТТГ [2].

В России до недавнего времени отсутствовали национальные рекомендации по диагностике и лечению гипотиреоза во время беременности. По нашим представлениям, наиболее распространены фиксированные нормы ТТГ, соответствующие рекомендациям АТА 2011 и ЕТА 2014 гг. В настоящее время ведется подготовка клинических рекомендаций по гипотиреозу, проект которых опубликован на официальном сайте Эндокринологического научного центра [13]. Подход к диагностике СГТ, согласно данному проекту, соответствует представлениям АТА 2017 г. и основан не только на уровне ТТГ, но и наличии АТкТПО [13].

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА НА ПРЕГНАВИДАРНОМ ЭТАПЕ

Манифестный гипотиреоз негативно влияет на репродуктивную функцию женщины. Например, при уровне ТТГ > 15 мЕд/л нарушения менструального цикла имели место у 68% в сравнении с 12% у эутиреоидных женщин [33]. Влияние СГТ на репродуктивные возможности женщины не столь очевидно. По некоторым данным, повышение ТТГ наблюдается чаще среди женщин, испытывающих трудности с зачатием [34, 35]. По данным Abalovich M. et al., СГТ встречался чаще среди женщин, страдающих от бесплодия, в сравнении с группой контроля (13,9 и 3,9% соответственно) [35]. По результатам ретроспективного исследования Feldthusen A.D. et al., повышение уровней ТТГ и АТкТПО ассоциировано со снижением фертильности [36]. По данным Рорре К. et al., напротив, повышение ТТГ $> 4,2$ мЕд/л среди женщин с бесплодием встречается не чаще, чем в группе контроля [37]. В проспективном когортном исследовании Powden T.C. et al., включившем более 1000 женщин, уровень ТТГ $> 2,5$ мЕд/л не был ассоциирован со скоростью наступления беременности и риском самопроизвольных аборт, в том числе и у женщин с повышенным уровнем АТкТПО [38]. Таким образом, по мнению большинства специалистов, отсутствуют достаточные данные в пользу негативного влияния СГТ на возможность наступления беременности [2, 39].

Показания к терапии левотироксином при планировании беременности и ее эффективность в настоящий момент также являются дискуссионными. По мнению АТА, на момент 2017 г. не получено достаточно данных, чтобы рекомендовать терапию левотироксином женщинам с нормальным уровнем ТТГ и повышенным уровнем

АТкТПО при планировании беременности. Однако в 2019 г. опубликовано двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Dhillon-Smith R.K. et al., включившее 952 планирующих беременность женщин с ТТГ в диапазоне 0,44–3,63 мЕд/л и повышенным уровнем АТкТПО, проходящих лечение от бесплодия или имевших один самопроизвольный выкидыш и более в анамнезе. Участницы исследования были разделены на две группы: 476 женщин получали плацебо, другие 476 — 50 мкг левотироксина. Значимых различий в частоте наступления беременности в течение 12 мес, исходах беременностей, в том числе риске преждевременных родов, самопроизвольных аборт, неонатальных исходов между группами получено не было [40]. Результаты данного обширного исследования могут склонить мировое сообщество рекомендовать воздержаться от терапии левотироксином в подобном случае.

В настоящий момент АТА рассматривает возможность инициирования терапии левотироксином при СГТ без АТкТПО у женщин, планирующих естественное наступление беременности [2]. Уместно будет напомнить, что СГТ вне беременности соответствует повторному повышению ТТГ выше лабораторного референса, а не уровня ТТГ >2,5 мЕд/л, как можно нередко встретить в клинической практике. В проекте Российских клинических рекомендаций по лечению гипотиреоза этот вопрос, к сожалению, не рассматривается.

У пациентов, нуждающихся во вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ), лечение левотироксином при СГТ увеличивает шансы на наступление беременности и рождение живых детей [2, 41]. По данным рандомизированного исследования Kim S.Y. et al., включившего 64 участницы с бесплодием и уровнем ТТГ >4,5 мЕд/л, частота имплантаций эмбрионов была выше (26,9% и 14,9%, $p=0,044$), самопроизвольных аборт ниже (0% и 33,3%, $p=0,021$), число рожденных живых детей больше (53,1% и 25,0%, $p=0,039$) в группе женщин, получавших лечение левотироксином, по сравнению с группой контроля. Группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, длительности бесплодия, уровню АТкТПО [41]. Соответственно, для женщин, планирующих использование ВРТ, АТА рекомендует терапию СГТ независимо от уровня АТкТПО с достижением целевого ТТГ <2,5 мЕд/л с умеренным уровнем доказательности, а также допускает терапию левотироксином эутиреоидных женщин с повышенным уровнем АТкТПО с низким уровнем доказательности [2]. Однако по данным относительно крупного (600 участников) исследования Wang H. et al., лечение левотироксином женщин с уровнем ТТГ 0,5–4,78 мЕд/л и повышенным уровнем АТкТПО перед вступлением в протокол ЭКО не дает преимуществ по сравнению с группой контроля [42]. С учетом этих данных не исключен пересмотр подхода к терапии тиреоидными гормонами эутиреоидных женщин с маркерами аутоиммунного процесса [43].

РИСКИ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ СУБКЛИНИЧЕСКОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

Если манифестный гипотиреоз очевидно ассоциирован с риском преждевременных родов и когнитивными нарушениями у детей [2, 44–46], вследствие чего требует

незамедлительного начала терапии левотироксином, консенсус в отношении рисков СГТ во время беременности в настоящее время не достигнут [1, 2, 13].

По мнению ряда исследователей, СГТ может быть ассоциирован с риском самопроизвольных аборт [2, 6, 47]. В проспективном когортном исследовании Liu H. et al. принимали участие 3315 женщин, включенных в исследование на сроке 4–8 нед беременности. Риск самопроизвольного аборт был значительно выше у женщин с уровнем ТТГ 5,22–10,0 мЕд/л при наличии АТкТПО или их отсутствии по сравнению с женщинами с ТТГ <2,5 мЕд/л без АТкТПО (7,1% и 2,2%; отношение шансов (ОШ) 3,40; доверительный интервал (ДИ) 1,62–7,15; $p=0,002$ и 15,2% и 2,2%; ОШ 9,56; ДИ 3,76–24,28; $p=0,000$ соответственно) [6]. В когортном исследовании Schuefer F.J. et al. (2801 женщина в I триместре беременности) повышение ТТГ выше 95-го процентиля ассоциировано с самопроизвольными абортами (ОШ 3,66; 95% ДИ 1,59–8,44) [48]. Необходимо отметить, что, по данным ряда исследований, риск самопроизвольного аборт возрастает уже при уровне ТТГ >2,5 мЕд/л [3, 47–50]. В метаанализе Maraka S. et al., включающем 18 когортных исследований, СГТ был определен как уровень ТТГ, превышающий референсные значения при нормальном уровне тироксина, или повышение уровня ТТГ в рамках 2,5–5 мЕд/л. Женщины с СГТ имели повышенный риск самопроизвольного аборт (ОР 2,01; 95% ДИ 1,66–2,44), отслойки плаценты (ОР 2,14; 95% ДИ 1,23–3,70), преждевременного излития околоплодных вод (ОР 1,43; ДИ 1,04–1,95), перинатальной смертности (ОР 2,58; ДИ 1,41–4,73) [3]. В исследовании Wang S. et al. были включены 756 беременных на сроке до 12 нед. При СГТ (ТТГ $\geq 2,5$ мЕд/л) самопроизвольные аборт встречались значительно чаще, чем при эутиреозе (15,48% vs 8,86%; $p=0,03$) [49]. Однако в этих исследованиях не проводилась оценка уровня АТкТПО, тогда как наличие антитиреоидных антител у беременной повышает риски прерывания беременности на ранних сроках [5–8, 50]. В метаанализ Chen L. et al. включены 22 исследования женщин с эутиреозом и умеренным СГТ (ТТГ 0,3–5,0 мЕд/л). Ассоциация между аутоиммунными процессами в ЩЖ и риском самопроизвольного аборт была выявлена в 8 исследованиях случай-контроль (ОШ 2,55; 95% ДИ 1,42–4,57; $P=0,002$) и в 14 когортных исследованиях (ОШ 2,31; 95% ДИ 1,90–2,82; $P<0,000$) [5]. Это подтверждает и исследование Seungdamrong A. et al., в котором принимали участие 1468 женщин с бесплодием. Частота зачатий, беременностей, самопроизвольных аборт и рождения живых детей не различалась между женщинами с уровнем ТТГ $\geq 2,5$ и ТТГ <2,5 мЕд/л. Женщины с повышенным уровнем АТкТПО имели сопоставимую частоту зачатия (33,3% vs. 36,3%), но выше частоту самопроизвольных аборт (43,9% vs. 25,3%; $p=0,02$) и ниже частоту рождения живых детей (17,1% vs. 25,4%; $p=0,14$), чем женщины без повышенного уровня АТкТПО. Применение моделей логистической регрессии подтвердило повышение риска самопроизвольных аборт у женщин с повышенным уровнем АТкТПО (ОШ 2,17; 95% ДИ 1,12–4,22) [7]. По данным Lopez-Tinoco C. et al., из 435 женщин с СГТ (ТТГ 3,86–10 мЕд/л) в I триместре беременности у 17% был повышенный уровень АТкТПО. Повышение уровня АТкТПО ассоциировано с 10,25-кратным риском самопроизвольных аборт [50].

Также есть данные относительно рисков преждевременных родов при СГТ в начале беременности [4, 8, 12, 48, 51]. По данным Schneuer F.J. et al., повышение уровня ТТГ выше 95-го перцентиля в I триместре беременности ассоциировано с преждевременными родами до 37 нед (ОШ 2,59; 95% ДИ 1,21–5,53) [48]. В ретроспективном исследовании Arbib N. et al., включившим 4504 женщин, было показано, что риск преждевременных родов до 34-й недели беременности выше у женщин с уровнем ТТГ 2,5–4,0 мЕд/л и с ТТГ >4,0 мЕд/л по сравнению с беременными с уровнем ТТГ <2,5 мЕд/л в I триместре беременности (ОШ 1,81; 95% ДИ 1,0–3,28 и ОШ 2,33; 95% ДИ 1,11–4,42 соответственно) [51]. Однако в данных исследованиях опять же не проводилась оценка уровня АТкТПО, наличие которых повышает риски преждевременных родов [4, 10, 11]. По результатам метаанализа, включившего 47 045 беременных, риск преждевременных родов был выше у женщин с СГТ (ТТГ выше 97,5 перцентиля), чем при эутиреозе (6,1% и 5,0% соответственно; разница рисков 1,4% [95% ДИ 0–3,2%]; ОШ 1,29 [95% ДИ 1,01–1,64]), а повышение ТТГ на каждое стандартное отклонение (СО) было ассоциировано с большим риском преждевременных родов (разница рисков 0,2% [95% ДИ 0–0,4%] на 1-СО; ОШ 1,04 [95% ДИ 1,00–1,09] на 1-СО). При этом риск преждевременных родов оказался выше у женщин с повышенным уровнем АТкТПО по сравнению с теми, у кого уровень АТкТПО был в пределах референсных значений (6,6% и 4,9% соответственно; разница рисков 1,6% [95% ДИ 0,7–2,8%]; ОШ 1,33 [95% ДИ 1,15–1,56]) [4]. В другом метаанализе, включившем 7 исследований и 23 000 пациентов с различным тиреоидным статусом, также была выявлена ассоциация между наличием маркеров аутоиммунного процесса в ЩЖ и преждевременными родами (ОШ = 1,67; 95% ДИ 1,44–1,94; $p < 0,001$) [10].

По данным крупного метаанализа Derakshan et al. (36 исследований, 48 145 участниц), СГТ ассоциирован с риском рождения маловесного плода (11,8% и 10,0%; 95% ДИ 0,43–4,81; ОШ 1,24, 1,04–1,48; $p = 0,015$) [52]. В более ранних и меньших по объему исследованиях такой взаимосвязи получено не было [3, 48, 49, 53].

Данные относительно ассоциации повышения уровня ТТГ и других осложнений беременности: гестационной артериальной гипертензии [3, 49, 53, 54], преэклампсии [3, 54], гестационного сахарного диабета (ГСД) [3, 55], преждевременного излития околоплодных вод [3, 53], синдрома задержки роста плода [3, 53] противоречивы и требуют проведения дальнейших исследований. В настоящий момент не складывается представление о взаимосвязи СГТ с данными осложнениями беременности.

Что касается нарушений когнитивных функций у детей от матерей с СГТ, последние данные не выявили ассоциаций с повышением ТТГ во время беременности [44, 56]. По данным датского когортного исследования, включившего 1153 женщины, ассоциации между повышением ТТГ в рамках 2,5–9,99 мЕд/л и результатами вербального IQ-теста, проведенного в возрасте 5 лет, получено не было [44]. В проспективном исследовании Nelsen S.M. et al. не выявили связи между СГТ (ТТГ 2,5–97,5-й перцентиль) у женщин в I триместре беременности и способностью к обучению их детей в будущем [56].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Оценить результаты исследований эффективности терапии левотироксином СГТ во время беременности зачастую представляется затруднительным из-за использования исследователями различных референсных значений ТТГ. В ретроспективном исследовании Maraka S. et al. принимали участие 5405 беременных с СГТ, который определялся как уровень ТТГ 2,5–10 мЕд/л. Из них 843 женщины получали лечение левотироксином. По данным исследователей, самопроизвольные абортс встречались на 38% реже в группе получающих лечение (ОШ 0,62; ДИ 95% 0,48–0,82). Однако риск самопроизвольного аборта снижался на фоне лечения только женщин с уровнем ТТГ 4,1–10,0 мЕд/л (ОШ 0,45; ДИ 95% 0,30–0,65), но не при ТТГ 2,5–4,0 (ОШ 0,91; ДИ 95% 0,65–1,23) в сравнении с теми, кто не получал терапии. В то же время терапия тиреоидными гормонами ассоциировалась с большим риском преждевременных родов, ГСД и преэклампсии [57]. В иранском рандомизированном исследовании принимали участие 366 женщин с СГТ (ТТГ >2,5 мЕд/л) и нормальным уровнем АТкТПО, половина из которых получали терапию левотироксином, и 1092 эутиреоидных женщин. Частота преждевременных родов не различалась между группами (ОР 86; 95% ДИ 0,47–1,55; $p = 0,61$), однако для женщин с ТТГ >4,0 мЕд/л было получено снижение частоты преждевременных родов в группе получавших лечение (ОР 0,38; 95% ДИ 0,15–0,98; $p = 0,04$) [58].

Другой проблемой оценки эффективности терапии СГТ во время беременности является позднее начало лечения в крупных рандомизированных исследованиях, что может вносить значимый вклад в отсутствие преимуществ для женщин, получающих лечение [59, 60]. В рандомизированном исследовании Casey B.M. et al. принимали участие 677 беременных с СГТ (ТТГ $\geq 4,0$ мЕд/л и св.Т4 11–24 пмоль/л) или изолированной гипотироксинемией (ИГТ) (ТТГ 0,08–3,99 мЕд/л и св.Т4 <11 пмоль/л) на сроке до 20 нед гестации, которые были разделены на две группы. Одна группа получала терапию левотироксином с титрацией дозы до целевых значений ТТГ 0,1–2,5 мЕд/л, другая — плацебо. Статистических различий в отношении рисков неблагоприятных исходов беременности (самопроизвольные абортс, преждевременные роды, преэклампсия, ГСД, гестационная артериальная гипертензия), так же как и различий в когнитивных способностях детей в возрасте 3–5 лет, получено не было [59]. В рандомизированном исследовании Lazarus J.H. et al. были включены 794 женщины на сроке до 16 нед беременности с СГТ (ТТГ >97,5 перцентиля) или ИГТ (св.Т4 <2,5 перцентиля). Из них 390 начали терапию левотироксином в дозе 150 мкг/сут, средний срок гестации при начале лечения составил 13 нед и 3 дня. Статистически значимых различий по уровню IQ в возрасте 3 лет у детей от матерей с тиреоидной патологией во время беременности получено не было [60]. К недостаткам данного исследования относятся позднее начало лечения, а также стартовая доза левотироксина, значительно превышающая общепринятую. В своей работе Zhao L. et al. исследова-

ли вопрос показаний и сроков начала терапии левотироксином во время беременности. Участницы исследования (98 человек) были рандомизированы на три группы: 1-я группа начала терапию СГТ в I триместре, 2-я группа — во II триместре беременности, 3-я группа лечение не получала. СГТ в данном исследовании определялся как ТТГ $>2,5$ мЕд/л в I триместре беременности и $>3,0$ мЕд/л во II триместре беременности при нормальном уровне св.Т4. Группы не различались по возрасту, ИМТ, уровню АТкТПО. В группе 1 реже наблюдались осложнения (преэклампсия, анемия, ГСД) (9,7%) и неблагоприятные исходы (преждевременные роды, самопроизвольные аборт, замершие беременности, маловесные дети) беременности (3,2%), чем в группах 2 (41,9% и 32,3% соответственно) и 3 (64,5% и 38,7% соответственно), тогда как статистически значимые различия между исходами во 2-й и 3-й группах получены не были [61]. Есть мнение, что инициирование терапии левотироксином во II триместре беременности, когда щитовидная железа плода уже функционирует, не несет преимуществ [43, 61].

В настоящий момент в России отсутствуют единые стандарты ведения пациенток с патологией ЩЖ при планировании и в течение беременности. До недавнего времени СГТ во время беременности диагностировали при уровне ТТГ $>2,5$ мЕд/л в I триместре беременности, вне зависимости от наличия АТкТПО, согласно рекомендациям ATA 2011 и ETA 2014 гг. [27]. Более того, в клинической практике широкое распространение получило назначение левотироксина на прегравидарном этапе при уровне ТТГ $>2,5$ мЕд/л. Как мы видим из вышеизложенного обзора современной литературы, с точки зрения доказательной медицины такой подход приводит к гипердиагностике СГТ, избыточной лекарственной, психологической и финансовой нагрузке на беременных и систему здравоохранения.

В 2019 г. был опубликован проект российских клинических рекомендаций по лечению гипотиреоза, согласно которому не рекомендовано повсеместное лечение левотироксином женщин с ТТГ $>2,5$ мЕд/л во время беременности. В данном документе терапия левотироксином во время беременности рекомендована всем женщинам:

- с повышенным уровнем АТкТПО и ТТГ >4 мЕд/л;
- с нормальным уровнем АТкТПО и ТТГ >10 мЕд/л.

Лечение левотироксином может быть рассмотрено для женщин:

- с повышенным уровнем АТкТПО и ТТГ $>2,5$ и <4 мЕд/л;
- с нормальным уровнем АТкТПО и ТТГ $>4,0$ и <10 мЕд/л.

Мы можем видеть, что эффективность терапии левотироксином при СГТ (ТТГ 4,0–10 мЕд/л) в отсутствие аутоиммунного процесса в ЩЖ, так же как при высоконормальном уровне ТТГ (ТТГ 2,5–4,0 мЕд/л) у беременных с маркерами аутоиммунного тиреоидита, в настоящее время подвергнута сомнению [2, 13]. В соответствии с проектом российских клинических рекомендаций решение вопроса о терапии левотироксином в таких случаях остается на усмотрение лечащего врача, поскольку убедительные данные за и против такого лечения

отсутствуют [13]. Вероятно, даже после утверждения клинических рекомендаций по лечению гипотиреоза сохранится значительная разница подходов к терапии СГТ в связи с отсутствием достаточного количества научных данных для рекомендации однозначной стратегии в отношении СГТ во время беременности, а также в связи с инертностью в принятии новых клинических рекомендаций. Например, по данным Toloza F.J. et al., 52% опрошенных членов ATA продолжали использовать верхнюю границу референса ТТГ 2,5 мЕд/л для диагностики СГТ, несмотря на то, что 76% опрошенных были ознакомлены с обновленными рекомендациями ATA 2017 г. [62].

Еще одной проблемой в настоящее время является отсутствие единого междисциплинарного подхода к диагностике и лечению СГТ между эндокринологами, акушерами-гинекологами, а во многих случаях и репродуктологами. Согласно клиническим рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов от 2019 г., консультация эндокринолога рекомендована при уровне ТТГ $\geq 3,0$ мЕд/л [63], что практически всеми врачами может рассматриваться как показания к терапии левотироксином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современный взгляд на СГТ при планировании и во время беременности предполагает большую роль лечащего врача в выборе критериев диагностики и показаний к терапии. Тем важнее для клинического врача принимать осознанное и аргументированное решение о постановке диагноза и инициировании терапии, основываясь на доступных юридических документах и принципах доказательной медицины. Отсутствие единого подхода к диагностике и лечению СГТ у женщин репродуктивного возраста приводит к противоречивым назначениям, снижению доверия пациенток к лечащим врачам, увеличению психологического давления на беременную. Все вышеперечисленное диктует необходимость принятия единых критериев диагностики и лечения СГТ во время беременности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Шилова Е.С. — написание, редактирование и финальное утверждение рукописи; Боровик Н.В. — написание, редактирование и финальное утверждение рукописи; Попова П.В. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Ярмолинская М.И. — редактирование и финальное утверждение рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Lazarus J, Brown RS, Daumerie C et al. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J*. 2014;3(2):76-94. doi: 10.1159/000362597
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017;27:315-89. doi: 10.1089/thy.2016.0457
- Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2016;26(4):580-90. doi: 10.1089/thy.2015.0418
- Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN, et al. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth. *JAMA*. 2019;322(7):632. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.10931>
- Chen L, Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. *Clinical Endocrinology*. 2011;74(4):513-519. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03974.x
- Liu H, Shan Z, Li C, et al. Maternal Subclinical Hypothyroidism, Thyroid Autoimmunity, and the Risk of Miscarriage: A Prospective Cohort Study. *Thyroid*. 2014;24(11):1642-1649. doi: 10.1089/thy.2014.0029
- Seungdamrong A, Steiner AZ, Gracia CR, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of child health and human development reproductive medicine network. Preconceptional antithyroid peroxidase antibodies, but not thyroid-stimulating hormone, are associated with decreased live birth rates in infertile women. *Fertil Steril*. 2017;108:843-50. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.026
- Thangaratnam S, Tan A, Knox E, et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: metaanalysis of evidence. *BMJ*. 2011;342:d2616. doi: 10.1136/bmj.d2616
- Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, et al. Significance of (sub) clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Human Reproduction Update*. 2011;17(5):605-619. doi: 10.1093/humupd/dmr024
- Negro R. Thyroid autoimmunity and pre-term delivery: brief review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2011; 34:155-158. doi: 10.1007/BF03347047
- He X, Wang P, Wang Z, He X, et al. Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a metaanalysis of prospective cohort studies. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:455-464. doi: 10.1530/EJE-12-0379
- Korevaar TM, Pop VJ, Chaker L, et al. Dose dependency and a functional cutoff for TPO-antibody positivity during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:778-789. doi: 10.1210/jc.2017-01560
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. Гипотиреоз (проект). 2019. [Dedov II, Melnichenko GA, et al. *Clinical Guidelines of Russian Association of Endocrinologists. Hypothyroidism*. 2019. (In Russ.)]. Доступно по: https://www.endocrincenter.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/gipotireoz.proekt.klin_rek_3.pdf Ссылка активна на 05.10.20 г.
- Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, et al. Trimester-Specific Changes in Maternal Thyroid Hormone, Thyrotropin, and Thyroglobulin Concentrations During Gestation: Trends and Associations Across Trimesters in Iodine Sufficiency. *Thyroid*. 2004;14(12):1084-1090. doi: 10.1089/thy.2004.14.1084
- Haddow JE, McClain M, Lambert-Messerlian G, et al. Variability in thyroid stimulating hormone suppression by human chorionic gonadotropin during early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3341-3347. doi: 10.1210/jc.2008-0568
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012;18(6):988-1028. doi: 10.4158/EP12280.GL
- Elenkov IJ, Wilder RL, Bakalov VK, et al. IL-12, TNF- α , and hormonal changes during late pregnancy and early postpartum: implications for autoimmune disease activity during these times. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4933-4938. doi: 10.1210/jcem.86.10.7905
- Zimmermann MB. The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy. *Paediatr. Perinat Epidemiol*. 2012;26(1):108-117. doi: 10.1111/j.1365-3016.2012.01275.x
- Соболева Д.Е., Дора С.В., Волкова А.Р. и др. Йодообеспечение беременных женщин Санкт-Петербурга. Эффективность профилактики развития йододефицитных заболеваний // Проблемы женского здоровья. — 2015. — № 2. — Т. 10. — С. 25-31. [Soboleva DE, Dora SV, Volkova AR, et al. Iodine status of pregnant women living in Saint Petersburg. The effectiveness of iodine prevention in risk group. *Problems of Women Health*. 2015;10(2): 25-31. (In Russ.)].
- Benhadi N, et al. Ethnic differences in TSH but not in free T4 concentrations or TPO antibodies during pregnancy. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2007;66:765-770. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02803.x
- Korevaar TI, Steegers EA, de Rijke YB, et al. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study. *Clin. Endocrinol. Metab*. 2013;98:4382-4390. doi: 10.1210/jc.2013-2855
- Han C, et al. High body mass index is an indicator of maternal hypothyroidism, hypothyroxinemia, and thyroid-peroxidase antibody positivity during early pregnancy. *Biomed. Res. Int*. 2015;321831. doi: 10.1155/2015/351831
- Mosso L, et al. Early pregnancy thyroid hormone reference ranges in Chilean women: the influence of body mass index. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2016;85:942-948. doi: 10.1111/cen.13127
- Korevaar TI, Steegers EAP, Pop VJ, et al. Thyroid autoimmunity impairs the thyroidal response to human chorionic gonadotropin: two population-based prospective cohort studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2017;102:69-77. doi: 10.1210/jc.2016-2942
- Hou Y, Liu A, Li J, et al. Different Thyroid Peroxidase Antibody and/or Thyroglobulin Antibody Positivity Conditions During the First Half of Pregnancy. *Thyroid*. 2019 Apr; 29(4):577-585. doi: 10.1089/thy.2018.0097
- Korevaar TI, Steegers EA, de Rijke YB, et al. Placental angiogenic factors are associated with maternal thyroid function and modify hCG-mediated FT4 stimulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2015;100:E1328-E2334. doi: 10.1210/jc.2015-2553
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid*. 2011;21(10):1081-1125. doi:10.1089/thy.2011.0087
- Canovi S, Vezzani S, Polese A, et al. Pregnancy-related reference intervals for serum thyrotropin based on real-life clinical data. *Gynecol Endocrinol*. 2020;322(7):1-4. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1756251>
- Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:777-784. doi: 10.1210/jc.2011-2038
- Li C, Shan Z, Mao J, et al. Assessment of Thyroid Function During First-Trimester Pregnancy: What Is the Rational Upper Limit of Serum TSH During the First Trimester in Chinese Pregnant Women? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;9(1):73-79. doi: 10.1210/jc.2013-1674
- Medici M, Korevaar TI, Visser WE, et al. Thyroid function in pregnancy: what is normal? *Clin Chem*. 2015;61(5):704-713. doi: 10.1373/clinchem.2014.236646
- Попова П.В., Шилова Е.С., Ткачук А.С., и др. Референтные значения показателей функции щитовидной железы в первом триместре беременности и риск развития гестационного сахарного диабета у женщин Санкт-Петербурга // Сахарный диабет. — 2018. — Т. 21. — №1. — С. 34-41. [Popova PV, Shilova ES, Tkachuk AS. First Trimester Thyroid Function in Pregnant Women residing in St Petersburg (Russia): Reference Values and Risk of Gestational Diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(1):34-41. (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM9283
- Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(5):655-659. doi: 10.1046/j.1365-2265.1999.00719.x
- Arojoki M, Jokimaa V, Juuti A, et al. Hypothyroidism among infertile women in Finland. *Gynecol Endocrinol*. 2000;14(2):127-131. doi: 10.3109/09513590009167671
- Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(5):279-283. doi: 10.1080/09513590701259542
- Feldthusen AD, Pedersen PL, Larsen J, et al. Impaired fertility associated with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: the Danish General Suburban Population Study. *J Pregnancy*. 2015;2015:132718. doi: 10.1155/2015/132718

ЦИТИРОВАТЬ:

Шилова Е.С., Боровик Н.В., Попова П.В., Ярмолинская М.И. Диагностика и лечение субклинического гипотиреоза при планировании и во время беременности: современный подход к проблеме // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №6. — С. 65-73. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12687>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shilova ES, Borovik NV, Popova PV, Yarmolinskaya MI. Diagnostic and treatment of subclinical hypothyroidism in pregnant and planning pregnancy patients: modern view of the problem. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(6):65-73. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12687>

РОЛЬ ЛЕПТИНА И ЯДЕРНОГО РЕЦЕПТОРА PPAR γ В ПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ



© К.Д. Иевлева, И.Н. Данусевич, Л.В. Сутурина*

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

Синдром поликистоза яичников (СПКЯ) является наиболее распространенной причиной эндокринного бесплодия у женщин. Одним из основных патогенетических звеньев данного заболевания является инсулинорезистентность. При этом механизмы развития СПКЯ при инсулинорезистентности окончательно не установлены. Лептин и рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом гамма (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ ; PPAR γ), участвуют в регуляции углеводного обмена и репродуктивной функции, что указывает на возможность их вовлечения в патогенез СПКЯ. Статья представляет собой обзор публикаций по данной проблеме. Целью обзора явилась систематизация имеющихся сведений о молекулярных механизмах, определяющих роль лептина и PPAR γ в развитии СПКЯ. Литературный поиск проводился в период с 05.04.2020 по 17.05.2020 с использованием баз научной литературы: NCBI PubMed (зарубежные источники) и «Киберленинка» (отечественные источники), анализировались литературные источники за период 1990–2020 гг.

В обзоре отражены современные представления о роли лептина и PPAR γ в регуляции эндокринной, иммунной систем и репродуктивной функции, а также в развитии СПКЯ. Показано, что в настоящее время отсутствуют работы, освещающие механизмы взаимодействия лептина и PPAR γ в патогенезе данного синдрома. Имеющиеся публикации, указывающие на индивидуальный вклад в развитие заболевания и ассоциации лептина и PPAR γ с СПКЯ, представляют противоречивые результаты и обладают большим количеством ограничений. Это определяет актуальность дополнительного, более детального изучения прямого и непрямого взаимодействия лептина и PPAR γ в реализации физиологических процессов, а также в патогенезе СПКЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СПКЯ; лептин; PPAR γ ; PPAR γ ; ожирение; инсулинорезистентность; бесплодие.

ROLE OF LEPTIN AND NUCLEAR RECEPTOR PPAR γ IN PCOS PATHOGENESIS

© Kseniia D. Ievleva, Irina N. Danusivich, Larisa V. Suturina*

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common cause of female endocrine infertility. Insulin resistance is supposed to be one of the essential factors of this disease pathways. At the same time, the mechanisms of PCOS development in insulin-resistant patients have not been completely established. Leptin and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ (PPAR γ) are involved in carbohydrate metabolism and reproduction function regulation. It indicates that leptin and PPAR γ possibly play a role in the pathways of PCOS. This article is a review of publications on this issue. The purpose of this review was to systematize the available information on the molecular mechanisms that determine the role of leptin and PPAR γ in the development of PCOS. The literature search was carried out from 04/05/2020 to 05/17/2020 using the scientific literature databases: NCBI PubMed (foreign sources) and Cyberleninka (domestic sources). We analyzed publications for the period 1990–2020.

The review presents the current understanding of the possible role of leptin and PPAR γ in the regulation of endocrine, immune systems, and reproductive function, as well as in the development of PCOS. Currently, no studies cover the mechanisms of interaction between leptin and PPAR γ in the pathways of this syndrome. The available studies indicating the individual contribution and association of leptin and PPAR γ with PCOS are conflicting and have many limitations. Therefore, more studies of direct and indirect interaction of leptin and PPAR γ , as well as their role in PCOS pathways, are needed.

KEYWORDS: PCOS; leptin; PPAR γ ; PPAR γ ; obesity; insulin resistance; infertility.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистоза яичников (СПКЯ) представляет собой состояние, которое характеризуется гирсутизмом и/или гиперандрогемией, олигоановуляцией и/или поликистозной морфологией яичников и часто ассоциировано с клиническими проявлениями метаболического

синдрома и повышенным риском развития сахарного диабета второго типа (СД2) [1–3].

Распространенность СПКЯ среди женщин репродуктивного возраста в некоторых популяциях достигает 19,9–21% [4]. При этом рассматриваемое заболевание представляет собой наиболее частую причину бесплодия в данной возрастной группе [5].

Наряду с дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси значимым механизмом патогенеза СПКЯ считается гиперинсулинемия. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия встречаются у 65% женщин с СПКЯ и ожирением и у 20% пациенток с СПКЯ и нормальным весом [6].

Известно, что ожирение, как и бесплодие, может развиваться в условиях снижения уровня или недостаточности функции гормона лептина. Лептин является главным медиатором передачи сигналов от жировой ткани и важным триггером для полового созревания и поддержания фертильности в целом, а также регулирует процессы пищевого поведения и энергетического метаболизма [7–9]. Часть из своих функций лептин реализует через рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом гамма (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ ; PPAR γ), который регулирует множество метаболических, репродуктивных и иммунных процессов [10–12]. Нарушение работы данного рецептора может влиять на развитие инсулинорезистентности и ожирения, а инсулин, в свою очередь, регулирует экспрессию PPAR γ [13, 14].

Показана роль PPAR γ в регуляции выработки гипоталамических и овариальных гормонов, что, в свою очередь, указывает на его участие в функционировании репродуктивной системы [15]. Изменения в работе PPAR γ могут играть важную роль в патогенезе СПКЯ. Это подтверждается клиническими исследованиями с применением агонистов PPAR γ в качестве медикаментозной терапии у женщин, страдающих рассматриваемым заболеванием [16]. При этом изучены лишь некоторые молекулярные механизмы действия препаратов данной лекарственной группы [17, 18].

Целью данного обзора является систематизация имеющихся сведений о молекулярных механизмах, определяющих роль лептина и PPAR γ в развитии СПКЯ.

Литературный поиск проводился в период с 05.04.2020 по 17.05.2020 с использованием баз научной литературы: NCBI PubMed (зарубежные источники) и «Киберленинка» (отечественные источники), анализировались литературные источники за период 1990–2020 гг. Для поиска использовались следующие ключевые слова: СПКЯ, лептин, PPAR γ , PPAR γ , ожирение, инсулинорезистентность, бесплодие.

ЛЕПТИН: ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

Лептин представляет собой пептидный гормон, который синтезируется преимущественно в жировой ткани, в результате чего его сывороточный уровень напрямую коррелирует с жировой массой. Так, снижение массы тела на 10% за счет сокращения количества жировой ткани приводит к снижению концентрации лептина в сыворотке крови на 53% [19]. При этом увеличение массы тела на 10% приводит к трехкратному увеличению концентрации лептина [20].

Рецепторы к лептину экспрессируются во многих тканях и органах, что обеспечивает его действие на всех уровнях гуморальной регуляции. Но основной эффект он оказывает, передавая сигналы в ядра медиобазального отдела гипоталамуса [21]. В результате этого происходит снижение аппетита и запускаются

процессы, связанные с затратами энергии, которые в первую очередь направлены на метаболизм липидов и углеводов.

Так, лептин играет роль в регуляции углеводного обмена за счет увеличения чувствительности тканей к инсулину [21, 22]. Лептин стимулирует окисление липидов и синтез белков за счет супрессии липогенеза [22]. Этот механизм обусловлен элиминированием триглицеридов (ТГ) из жировой ткани без сопутствующего роста циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК) посредством запуска митохондриального окисления [23]. Также имеются данные, что лептин коррелирует с индексом массы тела (ИМТ) как у человека, так и у лабораторных животных, независимо от массы и количества потребляемых калорий. В то же время окончательно не установлена природа вариабельности уровней лептина при сопоставимом ИМТ [24].

Исследования взаимодействия лептина и инсулина показывают, что уровень лептина коррелирует с уровнем инсулина. Количество вырабатываемого лептина и инсулина напрямую зависит от массы жировой ткани, при этом избыток жировой массы тела ведет к появлению резистентности к данным гормонам, что в дальнейшем усугубляет состояние пациента, приводя к развитию таких заболеваний, как ожирение и СД2 [25, 26].

Помимо этого, имеются данные о прямом взаимодействии лептина и инсулина. Так, лептин, снижая глюконеогенез, а также синтез и секрецию инсулина, повышает чувствительность к нему различных тканей [27]. Инсулин, наоборот, стимулирует синтез и секрецию лептина [28, 29]. Описанные процессы происходят как на уровне аутокринной [30], так и на уровне центральной регуляции [25]. Лептин и инсулин оказывают совместное действие на проопиомеланокортин-экспрессирующие нейроны (ПОМС-нейроны), тем самым обеспечивая центральную регуляцию гомеостаза глюкозы [31].

Кроме того, лептин оказывает воздействие на репродуктивную систему. На уровне центральной регуляции лептин оказывает свой эффект за счет стимуляции выработки гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) [32–34]. Также в реализацию центральных механизмов воздействия лептина вовлечены CART-нейроны (экспрессирующие кокаин и амфетамин-регулирующий пептид) гипоталамуса, участвующие в контроле пищевого поведения [35, 36]. На гипоталамо-гипофизарном уровне лептин способен напрямую стимулировать выработку лютеинизирующего гормона (ЛГ) и в меньшей мере — фолликулостимулирующего (ФСГ) через механизм активации NO-синтазы [37]. Рецепторы к лептину присутствуют в гранулезных клетках (ГК), клетках теки яичников и регулируются циклически. В результате лептин способен оказывать влияние на секрецию овариальных гормонов и действовать на созревание ооцитов и их потенциал [38, 39].

Лептин оказывает влияние на регуляцию как первичного, так и вторичного иммунного ответа через модуляцию пролиферации и активности клеток иммунной системы. Так, активация воспалительного ответа обеспечивается за счет стимулирования циклооксигеназы-2 (COX-2) и NO-синтазы, что также может играть роль в патогенезе многих заболеваний [40].

Таким образом, лептин, являясь гормоном жировой ткани и основным медиатором энергетического

гомеостаза, вовлечен в функционирование и регуляцию различных процессов, в том числе углеводного метаболизма и репродуктивной функции. Вышеизложенное указывает на необходимость изучения его роли в патогенезе такого заболевания, как СПКЯ.

PPAR γ : ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

Рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (Peroxisome proliferator-activated receptor) (PPAR), относятся к семье ядерных рецепторов гормонов. Подсемейство PPAR состоит из альфа-, бета- и гамма-субтипов, которые контролируют экспрессию огромного количества генов, вовлеченных в метаболизм липидов и углеводов, энергообмен, адипогенез, воспаление и репродуктивную функцию [41]. Субтипы PPAR обладают различной физиологической активностью. Например, альфа- и бета-рецепторы участвуют в расходовании энергии, тогда как гамма-рецепторы стимулируют адипогенез [42]. Данные рецепторы экспрессируются практически во всех тканях организма, участвующих в метаболизме липидов: в печени, почках, кишечнике и скелетных мышцах [41, 42]. Изоформы PPAR обнаружены в яичниках многих видов животных, в том числе у человека [43]. Некоторые исследования указывают на важную роль PPAR в таких процессах в клетках яичников, как клеточный цикл, апоптоз и стероидогенез [44].

PPAR γ регулирует переключение метаболических процессов с внутриклеточного синтеза жирных кислот (ЖК) на поглощение ЖК адипоцитами и их депонирование в форме ТГ. Активация PPAR γ приводит к дифференцировке клеток жировой ткани и созреванию адипоцитов, способствуя ускорению процессов адипогенеза [45]. В то же время PPAR γ участвует в повышении чувствительности тканей к инсулину [13], стимуляции метаболизма глюкозы и липидов в печени и скелетных мышцах [46], подавлении продукции провоспалительных цитокинов в макрофагах [47]. В свою очередь, повышенное потребление жирной пищи ассоциировано с увеличением экспрессии PPAR γ в жировой ткани [11].

Некоторые исследования показывают прямое действие активации PPAR γ на клеточную утилизацию глюкозы. Данный механизм включает в себя активацию транспортера глюкозы 4 (GLUT4), стимуляцию сигнальных путей и фосфорилирование субстрата рецептора к инсулину (IRS-1) [48]. Активация PPAR также ассоциирована с положительным воздействием на адипонектин, резистин, интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли (ФНО), продукцию СЖК и другими механизмами, что, в частности, подтверждается результатами экспериментов с агонистами PPAR [49, 50]. Таким образом, PPAR является одним из основных внутриклеточных регуляторов чувствительности к инсулину.

Установлено, что PPAR γ играет важную роль в репродуктивной функции. В яичниках он влияет на созревание ооцитов, регуляцию овуляции и регрессию желтого тела [51], контролирует овариальный стероидогенез, стимулирует секрецию прогестерона [43]. PPAR γ детектируется в клетках фолликулов в фазе раннего фолликулогенеза, и его уровень увеличивается до преовуляторной фазы, затем снижаясь под действием нарастающего

ЛГ [15, 51]. Использование мутантной мышинной модели с делецией PPAR γ в гранулезных клетках привело к нарушению овуляции вследствие дефекта разрыва фолликулов [51]. При этом динамика изменений PPAR γ отличается среди разных видов, и для человеческого организма исследована не полностью [10, 15].

С другой стороны, показано, что экспрессия PPAR γ регулируется различными гормонами и факторами. В фолликулах яичников гормон резистин увеличивает экспрессию PPAR γ [52], а в гранулезной ткани крыс наблюдается снижение его экспрессии после пика концентрации ЛГ [51]. В исследованиях на обезьянах показано, что ЛГ и хорионический гонадотропин (ХГЧ) быстро снижают экспрессию PPAR γ в преовуляторных фолликулах [12], при этом уровень данного рецептора повышается под действием ФСГ, прогестерона, эстрадиола, но не тестостерона [43]. PPAR γ играет важную роль в иммунном ответе через ингибирование экспрессии провоспалительных цитокинов (ФНО и ИЛ-6) и напрямую через стимуляцию дифференцировки клеток иммунного ответа в направлении противовоспалительного фенотипа [10]. В свою очередь, ФНО и ИЛ-6 положительно коррелируют с уровнем глюкозы натощак и наличием инсулинорезистентности у женщин с СПКЯ [53]. Показано, что система PPAR γ регулирует синтез простагландинов макрофагами через модуляцию экспрессии COX-2 — одного из главных ферментов данного процесса [54]. При этом у мышей с делецией данного гена наблюдается сниженная репродуктивная функция [55].

Таким образом, PPAR γ оказывает системное влияние на метаболизм жиров и углеводов, регуляцию воспалительного процесса и играет важную роль в функционировании репродуктивной системы, что косвенно указывает на его участие в патогенезе СПКЯ.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕПТИНА И PPAR γ НА РАЗНЫХ УРОВНЯХ РЕГУЛЯЦИИ

Несмотря на достаточное количество клинических исследований, показывающих наличие взаимосвязи между лептином и PPAR γ , в настоящее время отсутствуют ясные представления о механизмах их взаимодействия, в особенности на уровне репродуктивной системы. Показано, что транскрипционная активность гена лептина снижается в присутствии лигандов, активирующих PPAR γ [56]. На уровне центральной нервной системы изменение экспрессии PPAR γ в POMC-нейронах влияет на их чувствительность к лептину, что подтверждается в экспериментах на линии мышей с делецией PPAR γ в POMC-нейронах [57]. На основе этих данных можно предположить, что повышенная экспрессия PPAR γ может стать одной из причин развития лептинорезистентности. С другой стороны, обнаружено, что лептин через свои центральные механизмы подавляет экспрессию PPAR γ в жировой ткани [58]. В то же время непосредственно на уровне жировой ткани у крыс под действием введения лептина экспрессия PPAR γ повышается [59]. Однако в исследованиях на мышцах с делецией гена лептина его введение не влияло на экспрессию PPAR γ [60].

Многие регуляторные процессы в адипоцитах, находящиеся под контролем PPAR γ , в частности, контроль

за продукцией неэстерифицированных СЖК, влияют и на функцию тканей яичников. В результате любая активация PPAR γ в жировой ткани способна воздействовать на репродуктивный потенциал [61,62].

Таким образом, существующие данные о взаимодействии лептина и PPAR γ указывают на их совместное участие в метаболических процессах и репродуктивной функции, но не раскрывают точные механизмы этого взаимодействия в органах и тканях. Это объясняется влиянием множества дополнительных факторов и процессов, которые также играют роль в регуляции лептина и PPAR γ , в связи с чем определить изолированный эффект этих двух компонентов метаболических процессов представляет из себя сложную задачу.

РОЛЬ ЛЕПТИНА И PPAR γ В ПАТОГЕНЕЗЕ СПКЯ

Оценке изолированного участия лептина и PPAR γ в патогенезе различных заболеваний, в том числе СПКЯ, посвящено достаточно большое количество исследований

Известно, что избыточная масса тела и ожирение характерны для женщин, страдающих СПКЯ [63]. При этом при СПКЯ наблюдается связь концентрации лептина в сыворотке крови со значениями ТГ, инсулина, грелина, уровнем секреции инсулина и наличием инсулинорезистентности [64]. Как обсуждалось выше, имеются свидетельства того, что инсулин стимулирует синтез и секрецию лептина [28, 29]. Однако механизмы этого воздействия окончательно не установлены. По-видимому, ключевую роль в регуляции экспрессии мРНК лептина играет инсулино-стимулированный метаболизм глюкозы [29]. Так, согласно данным Vidal (1996), инсулин не повышает синтез мРНК лептина в адипоцитах, хотя вызывает значительное увеличение мРНК Glut 4 [65].

В эксперименте показано, что половые стероиды контролируют уровень лептина [66], а ГК способны синтезировать и запасать лептин с рождения независимо от объема жировой ткани [67]. Установлено, что гиперлептинемия и высокий уровень лептина в фолликулярной жидкости (ФЖ) могут влиять на стероидогенез, репродуктивную функцию и фертильность [68]. Интересно, что в сыворотке крови и в ФЖ у женщин с СПКЯ зарегистрирован высокий уровень лептина в сравнении с аналогичными показателями у женщин контрольной группы [69]. Также показано, что у женщин с СПКЯ и избыточной массой тела концентрация сывороточного лептина и отношения лептин/адипонектин значимо выше, чем их значения при СПКЯ и нормальной массе тела [70]. В то же время в когорте женщин с СПКЯ и нормальной массой тела наблюдался значимо более низкий уровень лептина в ФЖ в сравнении с овулирующими женщинами и положительная корреляция между его уровнем в сыворотке крови и инсулинемией [7].

Как описано выше, PPAR γ является одним из внутриядерных регуляторов чувствительности клеток к инсулину. В исследовании Qu F. et al. [71] продемонстрировано ингибирование PPAR γ под воздействием андрогенов у женщин, страдающих СПКЯ. С другой стороны, применение агонистов PPAR γ приводит к ингибированию ЛГ и инсулин-стимулированного синтеза андрогенов, что снижает уровень тестостерона у пациенток с СПКЯ.

Отмечено воздействие препаратов тиазолидонового ряда и на уровень эстрогенов, однако их эффекты зависят от возраста и эндокринного статуса пациенток [72]. Некоторыми исследователями обнаружено снижение экспрессии PPAR γ в ГК яичников у женщин с СПКЯ [73], хотя другие авторы описывают ее повышение в яичниках [74]. По мнению M.Vitti (2016), данные об экспрессии и функции PPAR при заболеваниях, связанных с бесплодием, ограничены, и этот вопрос заслуживает дальнейшего изучения [75].

Известно, что уровень PPAR γ ассоциирован с COX-2 [73] и обеспечивает контроль экспрессии генов провоспалительных цитокинов, а именно ИЛ-6 и ФНО [76]. У женщин, страдающих бесплодием на фоне СПКЯ, обнаружены высокие уровни сывороточных и фолликулярных концентраций ФНО и ИЛ-6 [77], а применение агонистов PPAR γ при лечении СПКЯ приводит к снижению выработки провоспалительных цитокинов, чем объясняется улучшение воспалительного статуса пациенток [78]. Таким образом, низкий уровень экспрессии PPAR γ с нарушением равновесия между про- и противовоспалительными цитокинами может рассматриваться как важное звено патогенеза СПКЯ

До настоящего времени практически отсутствуют исследования, описывающие характер взаимодействия лептина и PPAR γ у женщин, страдающих СПКЯ. Ряд работ посвящен изучению роли полиморфизмов их генов в развитии различных метаболических нарушений [79, 80]. В метаанализе 33 исследований взаимодействия полиморфизмов генов рецептора лептина (*LEPR*) и PPAR γ (*PPARG*) установлено, что носительство полиморфизма *LEPR rs1137101* и полиморфизмов *PPARG rs1801282* и *rs3856806* ассоциировано с СПКЯ [81], при этом до сих пор отсутствуют данные о межгенных взаимодействиях данных полиморфных вариантов.

Таким образом, несмотря на установленную роль лептина и PPAR γ в репродуктивной функции, а также наличие исследований, демонстрирующих их возможное влияние друг на друга, остается нерешенным вопрос об их взаимном участии в патогенезе СПКЯ. Для решения данного вопроса необходимо детально изучить физиологическую роль взаимодействия лептина и PPAR γ , что позволит планировать исследования с учетом всех установленных ассоциаций и механизмов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лептин и PPAR γ играют важную роль в эндокринной, иммунной и репродуктивной регуляции, а также в развитии СПКЯ. Однако данных, освещающих механизмы их взаимодействия в патогенезе данного заболевания, как и исследований, раскрывающих их взаимовлияние в реализации физиологических функций, недостаточно.

С каждым годом увеличивается количество исследований, указывающих на индивидуальный вклад лептина и PPAR γ в патогенез СПКЯ, в то же время имеющиеся работы представляют противоречивые результаты и обладают большим количеством ограничений. Это определяет актуальность дополнительного, более детального, изучения прямого и непрямого взаимодействия лептина и PPAR γ в реализации физиологических процессов, а также в патогенезе СПКЯ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о вкладе каждого автора: Иевлева К.Д. — лите-

ратурный поиск и анализ, написание текста статьи; Данусевич И.Н. — написание текста статьи; Сутурина Л.В. — общее редактирование текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012;97(1):28-38.e25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.024> Epub 2011 Dec 6. PMID: 22153789.
2. Lizneva D, Kirubakaran R, Mykhalchenko K, Suturina L, et al. Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2016;106(6):1510-1520.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1121>
3. Suturina LV, Atalyan AV, Darzhaev ZY, et al. Overweight and obesity prevalence in referral population of infertile women with polycystic ovary syndrome. *Advances in Obesity, Weight Management and Control*. 2017; 7(1):00188. doi: <https://doi.org/10.15406/aowmc.2017.07.00188>
4. Belenkaia LV, Lazareva LM, Walker W, et al. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol*. 2019; 71(3):211-223. doi: <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.19.04404-6>
5. Deshpande P, Gupta A. Causes and prevalence of factors causing infertility in a public health facility. *J Hum Reprod Sci*. 2019; 12(4):287. doi: https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_140_18
6. Dale PO, Tanbo T, Vaaler S, Abyholm T. Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct populations. *Fertility and Sterility*. 1992; 58(3):487-491. doi: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)55249-2](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)55249-2).
7. Garruti G, de Palo R, Rotelli MT, et al. Association between Follicular Fluid Leptin and Serum Insulin Levels in Nonoverweight Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/980429>.
8. Seufert J. Leptin Effects on Pancreatic β -Cell Gene Expression and Function. *Diabetes*. 2004;53(Supplement 1):S152-S158. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2007.S152>.
9. Spicer LS, Francisco CC. The adipose obese gene product, leptin: evidence of a direct inhibitory role in ovarian function. *Endocrinology*. 1997;138(8):3374-9. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.138.8.5311>.
10. Minge CE, Robker RL, Norman RJ. PPAR gamma: coordinating metabolic and immune contributions to female fertility. *Publishing Corporation PPAR Research*. 2008;2008:243791. doi: <https://doi.org/10.1155/2008/243791>
11. Nicol CJ, Adachi M, Akiyama TE, Gonzalez FJ. PPAR gamma in endothelial cells influences high fat diet-induced hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;4(1):549-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.10.032>.
12. Puttabyatappa M, Vandevoort CA, Chaffin CL. HCG induced down-regulation of PPAR γ and liver X receptors promotes periovulatory progesterone synthesis by macaque granulosa cells. *Endocrinology*. 2010;151:5865-5872. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2010-0698>
13. Hevener AL, Olefsky JM, Reichart D, et al. Macrophage PPAR gamma is required for normal skeletal muscle and hepatic insulin sensitivity and full antidiabetic effects of thiazolidinediones. *J. Clin. Invest*. 2007;117:1658-1669. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI31561>
14. Rieusset J, Andreelli F, Auboeuf D, et al. Insulin acutely regulates the expression of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in human adipocytes. *Diabetes*. 1999;48:699-705. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.4.699>.
15. Froment P, Gizard F, Defever D, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors in reproductive tissues: from gametogenesis to parturition. *J Endocrinol*. 2006;189:199-209. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.1.06667>.
16. Du Q, Yang S, Wang Y-J, et al. Effects of thiazolidinediones on polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Adv Ther*. 2012;29(9):763-74. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-012-0044-6>.
17. Seto-Young D, Paliou M, Schlosser J, et al. Direct Thiazolidinedione action in the human ovary: insulin-independent and insulin-sensitizing effects on steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 production. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6099-6105. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0469>.
18. Minge CE, Ryan NK, Van Der Hoek KH, et al. Troglitazone regulates peroxisome proliferator-activated receptors and inducible nitric oxide synthase in murine ovarian macrophages. *Biol Reprod*. 2006;74:153-160. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.2006.74.153-160>. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.2006.74.153-160>
19. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. *N Engl J Med*. 1996;334(5):292-295. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199602013340503>
20. Kolaczynski JW, Ohannesian JP, Considine RV, et al. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J. Clin. Endo. Metab*. 1996;81(11):4162-4165. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.81.11.8923877>.
21. Morton GJ, Gelling RW, Niswender KD, Morrison CD, Rhodes CJ, Schwartz MW. Leptin regulates insulin sensitivity via phosphatidylinositol-3-OH kinase signaling in mediobasal hypothalamic neurons. *Cell Metab*. 2005;2(6):411-420. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.10.009>
22. Barzilai N, Wang J, Massillon D, et al. Leptin selectively decreases visceral adiposity and enhances insulin action. *J Clin Invest*. 1997;100:3105-3110. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI119865>
23. Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, et al. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:4637-4641. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.9.4637>
24. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*. 1995;1(11):1155-61. doi: <https://doi.org/10.1038/nm1195-1155>
25. Marino JS, Xu Y, Hill JW. Central insulin and leptin-mediated autonomic control of glucose homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;37(9):2053-2079. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.03.001>
26. Ceddia RB, Koistinen HA, Zierath JR. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance. *Sweeney GFASEB J*. 2002;16(10):1163-76. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.02-0158rev>
27. Park S, Ahn IS, Kim DS. Central infusion of leptin improves insulin resistance and suppresses beta-cell function, but not beta-cell mass, primarily through the sympathetic nervous system in a type 2 diabetic rat model. *Life Sci*. 2010;86(23-24):854-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2010.03.021>
28. Laferrere B, Caixas A, Fried S, Bashore C, et al. A pulse of insulin and dexamethasone stimulates serum leptin in fasting human subjects. *Eur J Endocrinol*. 2002;839-845. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1460839>
29. Moreno-Aliaga MJ, Stanhope KL, Havel PJ. Transcriptional regulation of the leptin promoter by insulin-stimulated glucose metabolism in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;283:544-548. doi: <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.4822>.
30. Müller G, Ertl J, Gerl M, Preibisch G. Leptin impairs metabolic actions of Insulin in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem*. 1997;272(16):10585-93. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.272.16.10585>.
31. Hill JW, Elias CF, Fukuda M, et al. Direct insulin and leptin action on pro-opiomelanocortin neurons is required for normal glucose homeostasis and fertility. *Cell Metab*. 2010;11(4):286-97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.03.002>
32. Lebrethon MC, Vandersmissen E, Gerard A, et al. In vitro stimulation of the prepubertal rat gonadotropin-releasing hormone pulse generator by leptin and neuropeptide Y through distinct mechanisms. *Endocrinology*. 2000;141:1464-9. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.141.4.7432>.

33. Cunningham MJ, Clifton DK, Steiner RA. Leptin's actions on the reproductive axis: perspectives and mechanisms. *Biol Reprod.* 1999;60:216-22. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod60.2.216>.
34. Magni P, Vettor R, Pagano C, et al. Expression of a leptin receptor in immortalized gonadotropin-releasing hormone-secreting neurons. *Endocrinology.* 1999;140:1581-5. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.140.4.6622>
35. Parent AS, Lebrethon MC, Gerard A, et al. Leptin effects on pulsatile gonadotropin releasing hormone secretion from the adult rat hypothalamus and interaction with cocaine and amphetamine regulated transcript peptide and neuropeptide. *Regul Pept.* 2000;92:17-24. doi: [https://doi.org/10.1016/S0167-0115\(00\)00144-0](https://doi.org/10.1016/S0167-0115(00)00144-0)
36. Lebrethon MC, Vandersmissen E, Gerard A, et al. Cocaine and amphetamine-regulated transcript peptide mediation of leptin stimulatory effect on the rat gonadotropin-releasing hormone pulse generator in vitro. *J Neuroendocrinol.* 2000;12:383-5. doi: <https://doi.org/10.1046/j.13652826.2000.00497.x>.
37. Yu WH, Kimura M, Walczewska A, et al. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:1023-8. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.3.1023>.
38. Ryan NK, Woodhouse CM, Van der Hoek KH, et al. Expression of Leptin and Its Receptor in the Murine Ovary: Possible Role in the Regulation of Oocyte Maturation1. *Biol Reprod.* 2002;66(5):1548-1554. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod66.5.1548>
39. Zachow RJ, Magoffin MD. Direct Intraovarian Effects of Leptin: Impairment of the Synergistic Action of Insulin-Like Growth factor-I on Follicle-Stimulating Hormone-Dependent estradiol-17 Beta Production by Rat Ovarian Granulosa Cells. *Endocrinology.* 1997;138(2):847-50. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.138.2.5035>
40. Becerril S, Rodríguez A, Catalán V, et al. Functional Relationship between Leptin and Nitric Oxide in Metabolism. *Nutrients.* 2019;11(9):2129. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11092129>
41. Fajas L, Debrill MB, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ : from adipogenesis to carcinogenesis. *J Mol Endocrinol.* 2001;27:1-9. doi: <https://doi.org/10.1677/jme.0.0270001>.
42. Tyagi S, Gupta P, Singh A, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *J Adv Pharm Technol Res.* 2011;2:236-240. doi: <https://doi.org/10.4103/2231-4040.90879>
43. Kurowska P, Chmielinska J, Ptak A, Rak A. Expression of peroxisome proliferator-activated receptors is regulated by gonadotropins and steroid hormones in in vitro porcine ovarian follicles. *Journal of Physiology and Pharmacology.* 2017;68(6):823-832.
44. Komar CM. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and ovarian function: implications for regulating steroidogenesis, differentiation, and tissue remodeling. *Reprod Biol Endocrinol.* 2005;3:41. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-3-41>
45. Walczak R, Tontonoz P. PPARadigms and PPARadoxes: Expanding roles for PPAR γ in the control of lipid metabolism. *J Lipid Res.* 2002;43:177-186 doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)30159-0](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)30159-0).
46. Gavrilova O, Haluzik M, Matsusue K, et al. Liver peroxisome proliferator-activated receptor gamma contributes to hepatic steatosis, triglyceride clearance, and regulation of body fat mass. *Biol Chem.* 2003;278(36):34268-76. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M300043200>
47. Vats D, Mukundan L, Odegaard JI, et al. Oxidative metabolism and PGC-1 β attenuate macrophage-mediated inflammation. *Cell Metab.* 2006;4:13-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.05.011>.
48. Armoni M, Kritiz N, Harel C, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma represses GLUT4 promoter activity in primary adipocytes, and rosiglitazone alleviates this effect. *J Biol Chem.* 2003;15;278(33):30614-23. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M304654200>
49. Sharma AM, Staels B. Review: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and adipose tissue — understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:386-395. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1268>.
50. Okuno A, Tamemoto H, Tobe K, et al. Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J Clin Invest.* 1998;101:1354-1361. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI1235>.
51. Komar CM, Braissant O, Wahli W, Curry TE. Expression and localization of PPARs in the rat ovary during follicular development and the periovulatory period. *Endocrinology.* 2001;142:4831-4838. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.142.11.8429>.
52. Rak-Mardyla A, Drwal E. In vitro interaction between resistin and peroxisome proliferator-activated receptor γ in porcine ovarian follicles. *Reprod Fertil Dev.* 2016; 28(3):357-368. doi: <https://doi.org/10.1071/RD14053>
53. Tarkun I, Çetinarslan B, Türemen E, et al. Association between Circulating Tumor Necrosis Factor-Alpha, Interleukin-6, and Insulin Resistance in Normal-Weight Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord.* 2006;4(2):122-128. doi: <https://doi.org/10.1089/met.2006.4.122>
54. Subbaramaiah K, Lin DT, Hart JC, Dannenberg AJ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands suppress the transcriptional activation of cyclooxygenase-2: evidence for involvement of activator protein-1 and CREB-binding protein/ p300. *J Biol Chem.* 2001;276:12440-12448. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.W119.012136>
55. Lim H, Paria BC, Das SK, et al. Multiple female reproductive failures in cyclooxygenase 2-deficient mice. *Cell.* 1997;91:197-208. doi: [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80402-x](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80402-x)
56. De Vos P, Lefebvre AM, Miller SG, et al. Thiazolidinediones repress ob gene expression in rodents via activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Clin Invest.* 1996;98(4):1004-1009. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI118860>.
57. Long L, Toda C, et al. PPAR γ ablation sensitizes proopiomelanocortin neurons to leptin during high-fat feeding. *J Clin Invest.* 2014;124(9):4017-4027. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI76220>
58. Buettner C, Muse ED, Cheng A, et al. Leptin controls adipose tissue lipogenesis via central, STAT3-independent mechanisms. *Nat Med.* 2008;14(6):667-675. doi: <https://doi.org/10.1038/nm1775>.
59. Qian H, Hausman GJ, Compton MM, et al. Leptin Regulation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma, Tumor Necrosis Factor, and Uncoupling protein-2 Expression in Adipose Tissues. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;246(3):660-7. doi: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.8680>.
60. Zhang W, Della-Fera MA, Hartzell DL, et al. Adipose tissue gene expression profiles in ob/ob mice treated with leptin. *Life Sciences.* 2008;83(2008):35-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2008.04.021>
61. Mitchell M, Armstrong DT, Robker RL, Norman RJ. Adipokines: implications for female fertility and obesity. *Reproduction.* 2005;130(5):583-597. doi: <https://doi.org/10.1530/rep.1.00521>
62. Mu YM, Yanase T, Nishi Y, et al. Insulin sensitizer, troglitazone, directly inhibits aromatase activity in human ovarian granulosa cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 271:710-713. doi: <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.2701>.
63. Pasquali R, Gambineri A. Polycystic ovary syndrome: a multifaceted disease from adolescence to adult age. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2006;1092:158-174. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1365.014>.
64. Daghestani MH, Daghestani M, Daghestani M, et al. Study of ghrelin and leptin levels and their relationship to metabolic profiles in obese and lean Saudi women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Lipids Health Dis.* 2018;17:195. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0839-9>
65. Vidal H, Auboeuf D, De Vos P, et al. The expression of ob gene is not acutely regulated by Insulin and fasting in human abdominal subcutaneous adipose tissue. *J Clin Invest.* 1996;98(2):251-255. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI118786>.
66. Pinilla L, Seoane L, Gonzalez L, et al. Regulation of serum leptin levels by gonadal function in rats. *Eur J Endocrinol.* 1999;468-473. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1400468>
67. Abir R, Ao A, Jin S, et al. Leptin and its receptors in human fetal and adult ovaries. *Fertility and Sterility.* 2005; 84 (6):1779-1782. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.05.067>
68. De Placido G, Alviggi C, Clarizia R, et al. Intra-follicular leptin concentration as a predictive factor for in vitro oocyte fertilization in assisted reproductive techniques. *Journal of Endocrinological Investigation.* 2006; 29(8):719-726. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03344182>.
69. Li M-G, Ding G-L, Chen X-J, et al. Association of serum and follicular fluid leptin concentrations with granulosa cell phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3 expression in fertile patients with polycystic ovarian syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2007;92(12):4771-4776. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0978>.

70. Savastano S, Valentino R, Di Somma C, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels, phosphoprotein enriched in diabetes gene product (PED/PEA-15) and leptin-to-adiponectin ratio in women with PCOS. *Nutrition and Metabolism*. 2011;8:84. doi: <https://doi.org/10.1186/1743-7075-8-84>.
71. Qu F, Wang FF, Yin R, et al. A molecular mechanism underlying ovarian dysfunction of polycystic ovary syndrome: hyperandrogenism induces epigenetic alterations in the granulosa cells. *J Mol Med (Berl)*. 2012;90:911-923. doi: <https://doi.org/10.1007/s00109-012-0881-4>.
72. Froment P, Touraine P. Thiazolidinediones and Fertility in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *PPAR Res*. 2006;2006:73986. doi: <https://doi.org/10.1155/PPAR/2006/73986>.
73. Lee JY, Tae JC, Kim CH, et al. Expression of the genes for peroxisome proliferator activated receptor- γ , cyclooxygenase-2, and proinflammatory cytokines in granulosa cells from women with polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Reprod Med*. 2017;44(3):146-151. doi: <https://doi.org/10.5653/cerm.2017.44.3.146>.
74. Jansen E, Laven JS, Dommerholt HB, et al. Abnormal gene expression profiles in human ovaries from polycystic ovary syndrome patients. *Mol Endocrinol*. 2004;18:3050-3063. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2004-0074>.
75. Vitti M, Di Emidio G, Di Carlo M, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors in Female Reproduction and Fertility. *PPAR Res*. 2016;2016:1-12. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/4612306>.
76. Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR- γ agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*. 1998;391(6662):82-86. doi: <https://doi.org/10.1038/34184>.
77. Al-Musawy SHH, Al-Saimary IE, Flaifil MS Levels of cytokines profile in polycystic ovary syndrome. *Medical Journal of Babilon*. 2018; 15(2):124-128. doi: https://doi.org/10.4103/MJBL.MJBL_32_18.
78. Guo Q, Shan J, Xu Y, et al. Pioglitazone Metformin Complex Improves Polycystic Ovary Syndrome Comorbid Psychological Distress via Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation: A Prospective Clinical Study. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/3050487>.
79. Sheneman E, Bairova T, Ievleva K, et al. GP222 Clinical and metabolic parameters in girls-carriers of LEPR rs1137100 with android and gynoid obesity. In: *Abstracts. BMJ Publishing Group Ltd and Royal College of Paediatrics and Child Health*; 2019:A120.3-A121. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-epa.281>.
80. Иевлева К.Д., Байрова Т.А., Шенеман Е.А., и др. Протективный эффект G-аллеля полиморфизма PPARG2 rs1801282 в отношении избыточной массы тела и ожирения у подростков-монголоидов // Журнал медико-биологических исследований. — 2019. — Т. 7. — №4. — С. 452-463. [Ievleva KD, Bairova TA, Sheneman EA, et al. The protective effect of G-allele of PPARG2 rs1801282 polymorphism against overweight and obesity in mongoloid adolescents. *Journal of Medical and Biological Research*. 2019;7(4):452-463. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.452>.
81. Liang J, Lan J, Li M, Wang F. Associations of leptin receptor and peroxisome proliferator-activated receptor gamma polymorphisms with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Ann Nutr Metab*. 2019; 75(1):1-8. doi: <https://doi.org/10.1159/000500996>.

Рукопись получена: 02.09.2020. Одобрена к публикации: 06.12.2020. Опубликовано online: 30.12.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Сутурина Лариса Викторовна**, профессор, д.м.н. [Larisa V. Suturina, MD, PhD]; 664003, ул. Тимирязева, д. 16, Иркутск, Россия [Timiryazeva st. 16, Irkutsk, Russia, 664003]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6271-7803X>; eLibrary SPIN: 9419-0244; e-mail: lsuturina@mail.ru

Иевлева Ксения Дмитриевна [Kseniia D. Ievleva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0177-234X>; eLibrary SPIN: 2743-9932; e-mail: asiy91@mail.ru

Данусевич Ирина Николаевна, д.м.н. [Irina N. Danusivich, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8862-5771X>; eLibrary SPIN: 6289-3358; e-mail: irinaemails@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Иевлева К.Д., Данусевич И.Н., Сутурина Л.В. Роль лептина и ядерного рецептора PPAR γ в патогенезе синдрома поликистоза яичников // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №6. — С. 74-80. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12620>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ievleva KD, Danusevich IN, Suturina LV. Role of leptin and nuclear receptor PPAR γ in PCOS pathogenesis. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(6):74-80. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12620>

ВИТАМИН D И БЕРЕМЕННОСТЬ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ В ЦЕНТРАЛЬНЫХ РЕГИОНАХ РФ



© Н.М. Платонова^{1*}, А.А. Рыбакова¹, Л.В. Никанкина¹, Н.М. Малышева¹, Е.Н. Андреева¹, В.Н. Покусаева², Е.Л. Бойко³, Е.А. Трошина¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

³Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова, Иваново, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Известно, что витамин D играет важную роль при беременности, его недостаток может быть ассоциирован с риском развития гестационного сахарного диабета, преэклампсии, плацентарной недостаточности, низкой массой тела при рождении, может быть фактором риска преждевременных родов и бактериальных инфекций.

ЦЕЛЬ. Провести эпидемиологический анализ обеспеченности витамином D женщин на разных сроках беременности, проживающих на территории РФ.

МЕТОДЫ. В наблюдательное многоцентровое поперечное сплошное исследование были включены 1198 здоровых беременных женщин, проживающих в трех регионах РФ. У всех беременных женщин определяли уровень 25(OH)D сыворотки крови, проводилось анкетирование (дата рождения и срок беременности). Сбор биоматериала проводился с августа 2018 г. по декабрь 2019 г. Конечной точкой исследования явилась оценка обеспеченности витамином D беременных женщин по триместрам. При статистическом анализе проводились подсчет и распределение по группам в зависимости от уровня витамина D, а также подсчет медианы уровня витамина D в каждом регионе.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Во всех трех исследуемых регионах подтверждено наличие дефицита витамина D у беременных женщин. Его оптимальный уровень выявлен менее чем у 7% женщин. Недостаточность данного витамина присутствует у 20,62% обследованных. Наибольшая доля обследованных находится в дефиците витамина D — 46,66%. Наиболее низкие показатели выявлены в г. Смоленске, где медиана уровня витамина D составила 12,75 нг/мл. Также выявлено, что в обследованных регионах встречаемость дефицита витамина D увеличивается в динамике по триместрам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В нашем исследовании мы подтвердили наличие дефицита 25(OH)D у большинства обследованных беременных женщин, что соотносится с международными эпидемиологическими данными. Это необходимо учитывать как на этапе предгравидарной подготовки, так и для достижения оптимального уровня витамина D для каждого триместра беременности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: 25(OH)D; беременность; дефицит витамина D.

VITAMIN D AND PREGNANCY: CURRENT STATE OF THE PROBLEM IN THE CENTRAL REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION

© Nadezhda M. Platonova^{1*}, Anastasia A. Rybakova¹, Larisa V. Nikankina¹, Natalya M. Malysheva¹, Elena N. Andreeva¹, Vita N. Pokusaeva², Elena L. Boyko³, Ekaterina A. Troshina¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

³Federal State Budget Institute Ivanovo scientific-research institute named after V.N. Gorodkov, Ivanovo, Russia

BACKGROUND: It has been proven that vitamin D plays an important role in pregnancy. Deficiency of this element may be associated with the risk of developing gestational diabetes mellitus, preeclampsia, placental insufficiency, low birth weight and premature birth.

AIMS: To conduct an epidemiological analysis of vitamin D supply in women at different stages of pregnancy, living in Russia.

MATERIALS AND METHODS: We included 1198 pregnant women living in 3 regions of Russia in the observational, multicenter, cross-sectional, continuous study. All pregnant women were tested for serum 25(OH)D levels. We collected biomaterial from August 2018 to December 2019. The end point of the study was the indicator of vitamin D supply in pregnant women and its level depending on the trimester of pregnancy and region of Russia. Statistical analysis included counting and grouping according to vitamin D levels, and calculating the median vitamin D concentration in each region.

RESULTS: We confirmed vitamin D deficiency in all regions. The optimum level of this element is present in less than 7% of women. Insufficiency of this element is present in 20,62% of all women. The largest percentage of them is in a deficit of this element — 46,66%. We found that the lowest rates are in Smolensk, where the median was 12,75 ng/ml. In addition, we found changes in vitamin D concentration: with an increase in gestational age revealed a decrease in its level.

CONCLUSIONS: In our study, we confirmed the presence of a 25(OH)D deficiency in most of the examined pregnant women, which is consistent with international epidemiological data. We should remember about these both at the stage of pre-gravid preparation and at the stage of pregnancy itself in order to achieve the optimal level of vitamin D.

KEYWORDS: Vitamin D; pregnancy; vitamin D deficiency.

ВВЕДЕНИЕ

Витамин D — жирорастворимый витамин, который присутствует в некоторых продуктах питания, может быть доступен в качестве пищевой добавки. Также он вырабатывается эндогенно при попадании ультрафиолетовых лучей на кожу.

Витамин D играет ключевую роль в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, является эффективным средством профилактики и лечения остеопороза и рахита, снижает риск падений у пожилых людей [1, 2].

Также современные наблюдательные исследования свидетельствуют о наличии у витамина D внескелетных эффектов, а именно его связи с аутоиммунными, сердечно-сосудистыми, пролиферативными, неврологическими заболеваниями [3, 4].

Во время беременности витамин D играет большую роль в регуляции системы мать-плацента-плод, тем самым обеспечивая нормальный рост, вес и развитие плода, снижая риски развития гипокальциемии, судорог, инфекций дыхательных путей [5, 6].

Анализ многочисленных исследований свидетельствует о неблагоприятном влиянии дефицита витамина D на течение и исход беременности.

С его дефицитом ассоциированы риски развития гестационного сахарного диабета, преэклампсии, плацентарной недостаточности, низкой массы тела при рождении, преждевременных родов, бактериальных инфекций [7–11]. В РФ преэклампсия встречается в 13–16% общего числа родов [12]. Частота преждевременных родов в России составляет 5–6,5% и колеблется в зависимости от региона [13].

Беременные и кормящие женщины относятся к группе риска по развитию дефицита и недостаточности витамина D, что подтверждается результатами многочисленных эпидемиологических исследований [14, 15].

Метаболизм витамина D во время беременности

Во время беременности метаболизм витамина D в организме матери претерпевает ряд физиологических изменений для обеспечения нормального роста и развития плода. Концентрация 1,25(OH)₂D в сыворотке крови увеличивается, начиная с ранних сроков беременности, и достигает 3-кратного повышения в III триместре. Изменение концентрации 1,25(OH)₂D приводит к увеличению всасывания кальция в кишечнике для компенсации повышенной экскреции кальция с мочой [16].

Рост уровня 1,25(OH)₂D может зависеть от доступности субстрата 25(OH)D, однако механизмы данного процесса остаются не до конца изученным. Также выдвинута гипотеза о том, что ПТГ-подобные пептиды

могут играть роль в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, в частности, в увеличении концентрации 1,25(OH)₂D в сыворотке крови. Также на его уровень может влиять плацента, которая, как было показано в ряде экспериментальных работ, содержит фермент CYP27B1 (25-гидроксивитамина D₃ 1-альфа-гидроксилаза) и продуцирует 1,25(OH)₂D [17].

В работе B.W. Hollis отмечено, что положительная корреляция между концентрациями 1,25(OH)₂D и 25(OH)D более выражена у беременных женщин по сравнению с небеременными, что позволяет предположить, что синтез 1,25(OH)₂D может зависеть от концентрации 25(OH)D в крови беременных [18].

Эпидемиология дефицита витамина D у беременных женщин

По результатам проведенных метаанализов за 1959–2014 гг. было показано, что средняя концентрация 25(OH)D у беременных женщин по регионам была: 18,8–26 нг/мл (Америка), 6–28,8 нг/мл (Европа), 5,2–24 нг/мл (Восточное Средиземноморье), 8–20,8 нг/мл (Юго-Восточная Азия), 16,8–28,8 нг/мл (Западная часть Тихого океана), 36,8 нг/мл (Африка). Исследование показало, что даже женщины, проживающие в более инсолированных регионах, находятся в дефиците или недостаточности витамина D [19]. Российские исследования показали, что беременные, проживающие в г. Санкт-Петербурге (n=205), находятся в дефиците и недостаточности витамина D (17,5–22,6 нг/мл) [20]. Исследование, проведенное в Амурской области (n=60), выявило, что 56,7% женщин находятся в дефиците витамина D [21].

ЦЕЛЬ

Провести эпидемиологический анализ обеспеченности витамином D женщин на разных сроках беременности, проживающих на территории РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное многоцентровое поперечное сплошное исследование, в которое были включены 1198 беременных женщин, проживающих в 3 центральных регионах РФ.

Критерии соответствия

Критерии включения: здоровые беременные женщины на разных сроках беременности в возрасте от 18 до 45 лет.

Критерии исключения: отказ пациентки от участия в исследовании (на любом этапе), многоплодная беременность, аномалия плода, тяжелые соматические заболевания, тяжелые психические заболевания.

Условия проведения и продолжительность исследования

Исследование проводилось на базе нескольких лечебных учреждений. Включение беременных женщин, сбор биоматериала, заполнение информированного согласия проводилось на базе женских консультаций 3 медицинских организаций: Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова, Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы. Лабораторный анализ проводился на базе Клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ. У каждой беременной женщины на однократном визите проводились забор крови, подписание информированного согласия, опрос.

Сбор биоматериала проводился с августа 2018 г. по декабрь 2019 г. Затем биоматериал транспортировался в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ, где проводились лабораторные исследования и анализ полученных результатов.

Описание медицинского вмешательства

Всем женщинам, включенным в исследование, определяли уровень 25(ОН)D. Забор крови проводился рано утром, натощак. Учитывая, что наше исследование является сплошным, включение в исследование проводилось в любом триместре беременности. Кровь центрифугировали через 30–40 мин после сбора. Затем сыворотку замораживали при температуре ниже -20°C, с последующей подготовкой для транспортировки в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ. Беременные женщины заполняли анкету, где отвечали на следующие вопросы: дата рождения, срок беременности в неделях.

Уровень 25(ОН)D (нг/мл) был определен методом хемилюминесцентного иммуноанализа на анализаторе Liaison XL, DiaSorin с использованием набора реактивов Liaison 25 ОН Vitamin D Total Assay. Для оценки уровня витамина D использовались клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов «Дефицит витамина D у взрослых», 2016 г. (табл. 1).

Таблица 1. Оценка уровня 25(ОН)D в соответствии с клиническими рекомендациями.

Термины	Концентрация 25(ОН)D в сыворотке	
	нмоль/л	нг/мл
Выраженный дефицит	0–25	0–10
Дефицит	25–50	10–20
Недостаток	>50–75	20–30
Норма	>75–150	>30

Основной исход исследования

Конечными точками исследования были показатель обеспеченности витамином D беременных женщин, его уровень в зависимости от триместра беременности и региона проживания.

Анализ в подгруппах

Все женщины, включенные в данное исследование, были разделены по месту проживания (Москва, Иваново, Смоленск), а также на 4 класса градации уровня витамина D (выраженный дефицит, дефицит, недостаточность, оптимальный уровень витамина D).

Этическая экспертиза

Данная работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России 27.09.2017, протокол №17.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Расчет размера выборки проведен в соответствии с техническими и иными возможностями представленных медицинских организаций по сбору и хранению биоматериала и составил от 320 до 450 женщин из каждого региона. Некоторые образцы были исключены из исследования в связи с ошибками при сборе и хранении. Также исследование проведено по принципу сплошного, а не выборочного исследования, что может являться обоснованием отсутствия необходимости расчета минимального размера выборки.

Методы статистического анализа данных. Статистический анализ данных проведен с помощью программы Microsoft Excel 2016, в которой проводились подсчет и распределение по группам в зависимости от уровня витамина D, а также подсчет медианной концентрации витамина D в каждом регионе. Оценка связи триместра беременности и уровня витамина D проведена с помощью блочной диаграммы с ограничителями выбросов. Количественные показатели приведены в процентах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследовании приняли участие 1198 беременных женщин, проживающих в трех центральных регионах РФ (характеристики пациенток представлены в табл. 2).

В соответствии с местом проживания женщины были разделены на 3 группы, в каждой из которых была рассчитана медианная концентрация витамина D (см. табл. 2).

Таблица 2. Распределение женщин в соответствии с регионом проживания.

Место проживания	Медианная концентрация 25(ОН)D, нг/мл
Москва (n=420)	16,10
Иваново (n=338)	16,05
Смоленск (n=440)	12,75

Таблица 3. Распределение женщин по уровню 25(OH)D.

Градация концентрации 25(OH)D	n	%
Выраженный дефицит (менее 10 нг/мл)	311	25,96
Дефицит (10–20 нг/мл)	559	46,66
Недостаточность (20–30 нг/мл)	247	20,62
Оптимальный уровень (более 30 нг/мл)	81	6,76

Таблица 4. Распределение по регионам.

Регионы	Градации концентрации 25(OH)D %			
	выраженный дефицит (менее 10 нг/мл)	дефицит (10–20 нг/мл)	недостаточность (20–30 нг/мл)	оптимальный уровень (более 30 нг/мл)
Москва (n=420)	23,1	42,8	23,3	10,7
Иваново (n=338)	21,8	43,4	26,9	7,6
Смоленск (n=440)	31,8	52,7	13,1	2,2

В соответствии с классами градации уровня витамина D женщины были разделены на 4 группы (табл. 3). Распределение по регионам в соответствии с классом градации представлено в табл. 4.

Основные результаты исследования

Во всех трех исследуемых регионах подтверждено наличие дефицита витамина D у беременных женщин. Оптимальный уровень данного показателя выявлен менее чем у 7% женщин. Недостаточность витамина D — в 20,6% случаев. Дефицит — у более чем 46% обследованных женщин, выраженный дефицит — у 25%. При анализе изменения концентрации витамина D в обследованной выборке выявлено, что концентрация 25(OH)D в III триместре была ниже, чем в I и II (рис. 1). В I триместре медиана 25(OH)D составила 16,4 нг/мл, во II триместре — 14,9 нг/мл, в III — 13,4 нг/мл. На рисунках 2, 3, 4 представлены уровни 25(OH)D в зависимости от триместра и региона проживания.

Нежелательные явления

Нежелательные явления отмечены не были.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования, проведенные с 2009 по 2013 гг., показали, что оптимальная конверсия витамина D в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ во время беременности достигается при уровне 25(OH)D более 40 нг/мл, и такая концентрация снижает риск преждевременных родов более чем на 50% при сравнении с концентрацией менее 20 нг/мл и не вызывает токсических эффектов [22–25]. При этом дефицит витамина D может негативно влиять на течение беременности и развитие эмбриона уже на ранних сроках гестации.

Наше исследование является первым крупнейшим исследованием по оценке обеспеченности витамином D беременных женщин, проживающих в центральных регионах РФ. Нами была выявлена высокая распространенность дефицита витамина D у обследованных беременных женщин (46,6%), что может быть связано с климатическими особенностями, характером питания, использованием солнцезащитных средств.

Несмотря на широкое использование в перинатальный период поливитаминовых комплексов, дефицит

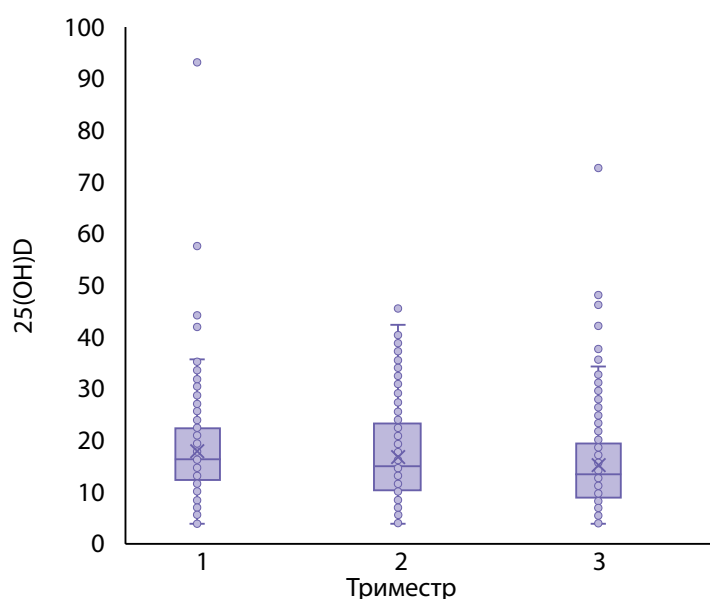


Рисунок 1. Зависимость 25(OH)D в зависимости от триместра беременности. На оси X представлено распределение по триместрам беременности, на оси Y — уровень 25(OH)D (нг/мл).

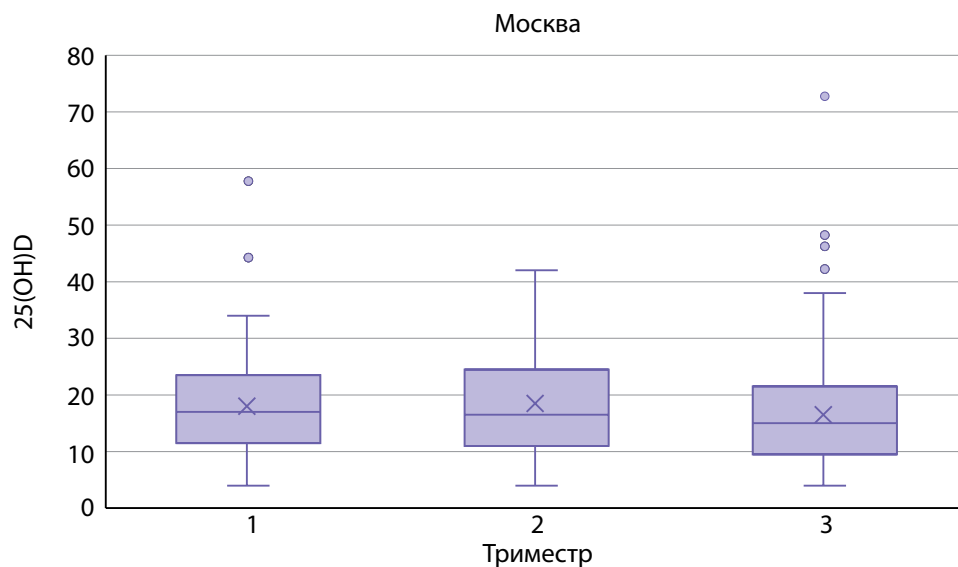


Рисунок 2. Уровень 25(OH)D в зависимости от триместра в г. Москва. На оси X представлено распределение по триместрам беременности, на оси Y — уровень 25(OH)D (нг/мл).

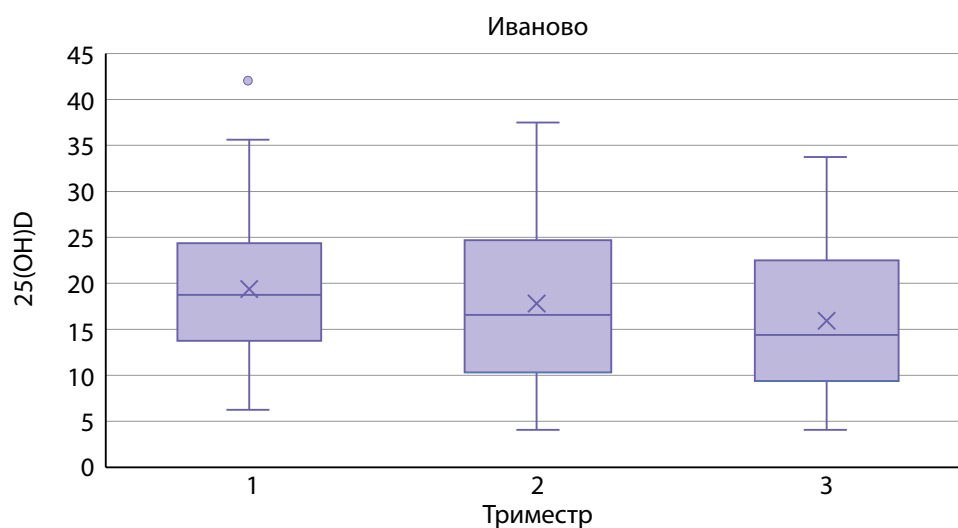


Рисунок 3. Уровень 25(OH)D в зависимости от триместра в г. Иваново. На оси X представлено распределение по триместрам беременности, на оси Y — уровень 25(OH)D (нг/мл).

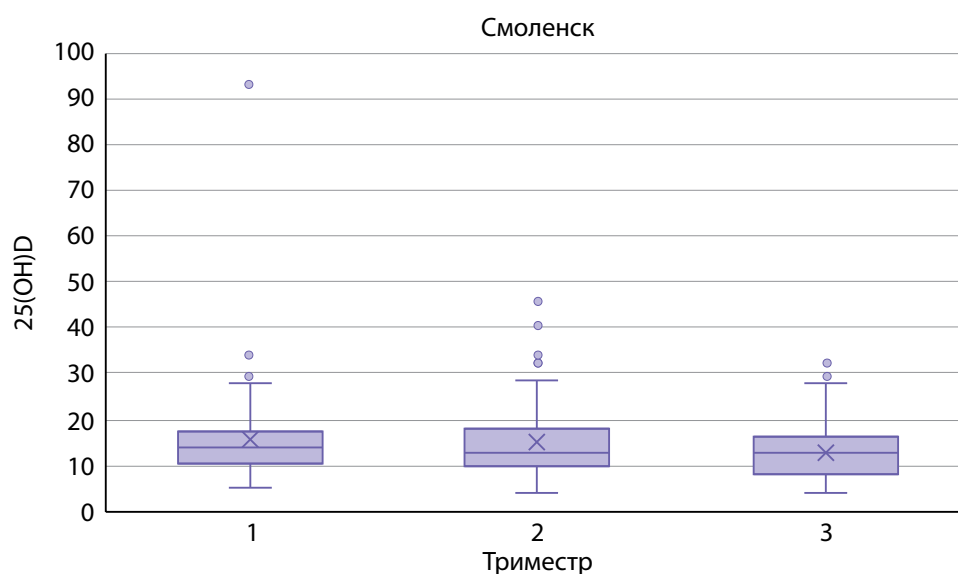


Рисунок 4. Уровень 25(OH)D в зависимости от триместра в г. Смоленске. На оси X представлено распределение по триместрам беременности, на оси Y — уровень 25(OH)D (нг/мл).

витамина D распространен во время беременности в связи тем, что в данных препаратах используются низкие дозы витамина D (в среднем 500 МЕ). Поэтому для снижения рисков осложнений, ассоциированных с дефицитом витамина D, еще на этапе планирования беременности необходимо достижение оптимального уровня данного показателя.

В разных странах существуют свои национальные рекомендации, касающиеся назначения витамина D с целью профилактики его дефицита. Такие рекомендации разработаны и для беременных женщин.

В клинических рекомендациях Эндокринного общества по профилактике и лечению дефицита витамина D от 2011 г. всем беременным женщинам рекомендовался прием колекальциферола 600 МЕ/сут, с верхним пределом 4000 МЕ/сут, а беременным женщинам, имеющим риск развития дефицита витамина D, — прием 1500–2000 МЕ/сут, с верхним пределом 10 000 МЕ/сут [26].

В российских Клинических рекомендациях по дефициту витамина D у взрослых от 2016 г. беременным женщинам рекомендовался прием колекальциферола 800–1200 МЕ/сут без определения уровня 25(OH)D, при выявлении дефицита витамина D — прием 1500–4000 МЕ/сут [27, 28].

В 2020 г. в «Междисциплинарном руководстве по профилактике и лечению дефицита витамина D в прегравидарном периоде, во время беременности и после родов» сформулированы следующие рекомендации по лечению дефицита и недостаточности витамина D: женщинам, планирующим беременность (и без возможности определения уровня 25(OH)D), рекомендован прием колекальциферола 800–2000 МЕ/сут; при выявлении дефицита/недостаточности витамина D рекомендован прием лечебных доз колекальциферола до достижения целевых значений, затем прием поддерживающей дозы [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования подтверждают, что дефицит витамина D во время беременности ассоциирован со многими неблагоприятными исходами беременности.

В нашем исследовании у беременных, проживающих в центральных регионах РФ, выявлена низкая обеспеченность витамином D. Встречаемость дефицита витамина D увеличивается в динамике по триместрам. Необходимы дальнейшие исследования по оценке обеспеченности беременных витамином D в регионах, различных по климатическим данным, а также в зависимости от особенностей питания и приема препаратов витамина D.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа проведена при финансовой поддержке гранта РНФ №17-75-30035 «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболитные 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. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Благодарности. Выражается благодарность за организацию и контроль проведения исследования: Ивановскому научно-исследовательскому институту материнства и детства им. В.Н. Городкова, Смоленскому государственному медицинскому университету Министерства здравоохранения Российской Федерации, Городской клинической больнице им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bischoff-Ferrari HA, Bhasin S, Manson JE. Preventing Fractures and Falls. *JAMA*. 2018;319(15):1552. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.4023>
2. Uday S, Högl W. Nutritional Rickets and Osteomalacia in the Twenty-first Century: Revised Concepts, Public Health, and Prevention Strategies. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(4):293–302. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0383-y>
3. Muscogiuri G, Altieri B, Annweiler C, et al. Vitamin D and chronic diseases: the current state of the art. *Arch Toxicol*. 2017;91(1):97–107. doi: <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1804-x>
4. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. January 2014. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007470.pub3>
5. Kilicaslan AO, Kutlu R, Kilinc I, Ozberk DI. The effects of vitamin D supplementation during pregnancy and maternal vitamin D levels on neonatal vitamin D levels and birth parameters. *J Matern Neonatal Med*. 2018;31(13):1727–1734. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1326897>
6. Lai S-H, Liao S-L, Tsai M-H, et al. Low cord-serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with poor lung function performance and increased respiratory infection in infancy. *Chin W-C, ed. PLoS One*. 2017;12(3):e0173268. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173268>
7. Roth DE, Leung M, Mesfin E, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trials. *BMJ*. November 2017;5237. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j5237>
8. Bi WG, Nuyt AM, Weiler H, et al. Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality. *JAMA Pediatr*. 2018;172(7):635. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.0302>
9. Zhou S-S, Tao Y-H, Huang K, et al. Vitamin D and risk of preterm birth: Up-to-date meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(2):247–256. doi: <https://doi.org/10.1111/jog.13239>
10. Palacios C, De-Regil LM, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;164:148–155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.02.008>
11. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2015;103(5):1278–1288.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.02.019>
12. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Современный взгляд на проблему преэклампсии: аргументы и факты // Акушерство и гинекология. — 2013. — Т. 12. — №5. — С. 10–16. [Sidorova IS, Nikitina NA. Sovremennyy vzgljad na problemu prejeklampsi: argumenty i fakty. *Obstetrics and gynecology*. 2013;12(5):10–16. (In Russ.)]
13. Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Балущкина А.А. Способы терапии угрожающих преждевременных родов // Эффективная фармакотерапия. — 2013. — Т. 18. — С. 20–25. [Sеров VN, Tyutyunnik VL, Balushkina AA. Strategy of treatment of threatened preterm labor. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;18:20–25. (In Russ.)]
14. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144:138–145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.11.003>
15. van der Pligt P, Willcox J, Szymlek-Gay E, et al. Associations of Maternal Vitamin D Deficiency with Pregnancy and Neonatal Complications in Developing Countries: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018;10(5):640. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10050640>
16. Karras SN, Wagner CL, Castracane VD. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism*. 2018;86:112–123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.001>

17. Hollis BW, Wagner CL. New insights into the vitamin D requirements during pregnancy. *Bone Res.* 2017;5(1):17030. doi: <https://doi.org/10.1038/boneres.2017.30>
18. Weisman Y, Harell A, Edelstein S, et al. 1α, 25-Dihydroxyvitamin D₃ and 24,25-dihydroxyvitamin D₃ in vitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature.* 1979;281(5729):317-319. doi: <https://doi.org/10.1038/281317a0>
19. Saraf R, Morton SMB, Camargo CA, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review. *Matern Child Nutr.* 2016;12(4):647-668. doi: <https://doi.org/10.1111/mcn.12210>
20. Хазова Е.Л., Ширинян Л.В., Зазерская И.Е., и др. Сезонные колебания уровня 25-гидроксиколекальциферола у беременных, проживающих в Санкт-Петербурге // Гинекология. — 2015. — Т. 17. — №4. — С. 38-42. [Hazova EL, Shirinjan LV, Zazerskaja IE, et al. Sezonnye kolebanija urovnja 25-gidroksiholekal'ciferola u beremennyh, prozhivajushih v Sankt-Peterburge. *Gynecology.* 2015;17(4):38-42. (In Russ.)].
21. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации // Остеопороз и остеопатии. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 15-20. [Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaya LY. The prevalence of vitamin D deficiency in Russian Federation. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2018;21(3):15-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10038>
22. Wagner CL, Baggerly C, McDonnell S, et al. Post-hoc analysis of vitamin D status and reduced risk of preterm birth in two vitamin D pregnancy cohorts compared with South Carolina March of Dimes 2009–2011 rates. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;155:245-251. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.10.022>
23. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2341-2357. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.463>
24. Wagner CL, McNeil R, Hamilton SA, et al. A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(2):137.e1-137.e13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jogog.2012.10.888>
25. Wagner CL, McNeil RB, Johnson DD, et al. Health characteristics and outcomes of two randomized vitamin D supplementation trials during pregnancy: A combined analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:313-320. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.01.002>
26. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
27. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: клинические рекомендации. — М.; 2016. Российская ассоциация эндокринологов, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. [Deficit vitamina D u vzroslyh: diagnostika, lechenie i profilaktika: klinicheskie rekomendacii. Moscow; 2016. Rossijskaya associaciya endokrinologov, FGBU "Endokrinologicheskij nauchnyj centr" Minzdrava Rossii (In Russ.)].
28. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Учебное пособие: Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов / Под редакцией И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2020. — 48 с. [Deficit vitamina D u vzroslyh: diagnostika, lechenie i profilaktika. Uchebnoe posobie: Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj associacii endokrinologov. Pod redaktsiej I.I. Dedova, G.A. Mel'nichenko. M.–Tver': ООО "Izdatel'stvo "Triada", 2020. 48 p. (In Russ.)].
29. Междисциплинарное руководство по профилактике и лечению дефицита витамина D в прегравидарном периоде, во время беременности и после родов (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра — E55). — Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2020. 79 с. [Mezhdisciplinarnoe rukovodstvo po profilaktike i lecheniju deficita vitamina D v pregravidarnom periode, vo vremja beremennosti i posle rodov (kod po Mezhdunarodnoj klassifikacii boleznej 10-go peresmotra — E55). Sankt-Peterburg: Jeko-Vektor; 2020. 79 p. (In Russ.)].

Рукопись получена: 27.11.2020. Одобрена к публикации: 21.12.2020. Опубликовано online: 30.12.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Платонова Надежда Михайловна**, д.м.н. [Nadezhda M. Platonova, MD, ScD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

Рыбакова Анастасия Андреевна [Anastasia A. Rybakova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1248-9099>;
eLibrary SPIN: 8275-6161; e-mail: aamamykina@gmail.com

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1120-8240>;
eLibrary SPIN: 2794-0008; e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru

Малышева 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

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

Покусаева Вита Николаевна, д.м.н., профессор [Vita N. Pokusaeva, MD, ScD, professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4326-7007>; eLibrary SPIN-код: 9573-6397; e-mail: vita.pokusaeva@yandex.ru

Бойко Елена Львовна, д.м.н. [Elena L. Boyko, MD, ScD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8907-4860>;
eLibrary SPIN-код: 277-211; dr-boyko@mail.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ

Платонова Н.М., Рыбакова А.А., Никанкина Л.В., Малышева Н.М., Андреева Е.Н., Покусаева В.Н., Бойко Е.Л., Трошина Е.А. Витамин D и беременность: современное состояние проблемы в центральных регионах РФ // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т.66. — №6. — С. 81-87. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12693>

TO CITE THIS ARTICLE:

Platonova NM, Rybakova AA, Nikankina LV, Malysheva NM, Andreeva EN, Pokusaeva VN, Boyko EL, Troshina EA. Vitamin D and pregnancy: current state of the problem in the central regions of the Russian Federation. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(6):81-87. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12693>

