

TOM 67 №2 2021
2021 VOL. 67 ISS. 2

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 09.02.2021 г.
Подписано в печать 11.05.2021 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 67, №2

Март-Апрель

2021

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. (Суиндон, Уилтшир, Англия, 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. 67 Issue 2 March-April 2021

BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENCE EDITORS

Pavel O. Rumyantsev, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)
Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
Olga B. 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 (Yokohama City, Kanagawa, 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. (Freiburg, 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)
VAKS V.V., PhD (Swindon, Wiltshire, England, 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		TABLE OF CONTENTS	
РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ		EDITORIAL	
Е.А. Трошина			Troshina E.A.
РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПРОЦЕССАХ АДАПТИВНОЙ ИНТЕГРАЦИИ ИММУННЫХ И НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА	4	THE ROLE OF CYTOKINES IN THE PROCESSES OF ADAPTIVE INTEGRATION OF IMMUNE AND NEUROENDOCRINE REACTIONS OF THE HUMAN BODY	
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		CLINICAL ENDOCRINOLOGY	
Е.А. Трошина, Н.М. Платонова, Е.А. Панфилова			Troshina E.A., Platonova N.M., Panfilova E.A.
ДИНАМИКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ ЗА ПЕРИОД 2009–2018 ГГ.	10	DYNAMICS OF EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS OF THYROID PATHOLOGY IN THE POPULATION OF THE RUSSIAN FEDERATION: ANALYTICAL REPORT FOR THE PERIOD 2009–2018	
А.А. Глибка, Г.А. Мельниченко, М.С. Михина, Н.В. Мазурина, Г.Ю. Харкевич			Glibka A.A., Mel'nichenko G.A., Mikhina M.S., Mazurina N.V., Kharkevich G.Y.
РАЗВИТИЕ ДЕСТРУКТИВНОГО ТИРЕОИДИТА И САХАРНОГО ДИАБЕТА ПОСЛЕ ТРЕХ ВВЕДЕНИЙ ПЕМБРОЛИЗУМАБА ПО ПОВОДУ МЕЛАНОМЫ КОЖИ	20	DEVELOPMENT OF DESTRUCTIVE THYROIDITIS AND DIABETES MELLITUS AFTER THREE INJECTIONS OF PEMBROLIZUMAB FOR SKIN MELANOMA	
Н.Б. Чагай, Г.Я. Хайт, Т.М. Вдовина, А.А. Шафорост			Chagay N.B., Khayt G.Y., Vdovina T.M., Shaforost A.A.
МУКОВИСЦИДОЗ КАК ПОЛИЭНДОКРИННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	28	CYSTIC FIBROSIS BEING A POLYENDOCRINE DISEASE (REVIEW)	
А.В. Огородников, С.С. Харнас			Ogorodnikov A.V., Kharnas S.S.
ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ ИЗ СТАНДАРТНОГО И МАЛОГО ДОСТУПОВ	40	ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS AFTER PARATHYROIDECTOMY FROM STANDARD AND SMALL ACCESS	
Е.А. Ильичева, Г.А. Берсенева, Е.Г. Григорьев			Ilyicheva E.A., Berseneva G.A., Grigoryev E.G.
СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ГИГАНТСКОЙ АДЕНОМЫ ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СОЧЕТАНИИ С ФИБРОЗНО-КИСТОЗНЫМ ОСТЕИТОМ И БУРОЙ ОПУХОЛЬЮ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	49	THE CASE OF LATE DIAGNOSIS OF GIANT PARATHYROID ADENOMA IN COMBINATION WITH FIBROCYSTIC OSTEITIS AND BROWN TUMOR OF THE UPPER JAW: A CASE REPORT	
Е.А. Трошина, Е.А. Панфилова, М.С. Михина, И.В. Ким, Е.С. Сеньюшкина, А.А. Глибка, Б.М. Шифман, А.А. Ларина, М.С. Шеремета, М.В. Дегтярев, П.О. Румянцев, Н.С. Кузнецов, Г.А. Мельниченко, И.И. Дедов	57		Troshina E.A., Panfilova E.A., Mikhina M.S., Kim I.V., Senyushkina E.S., Glibka A.A., Shifman B.M., Larina A.A., Sheremeta M.S., Degtyarev M.V., Rumyantsev P.O., Kuznetsov N.S., Melnichenko G.A., Dedov I.I.
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ ТИРЕОИДИТЫ (ИСКЛЮЧАЯ АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ)»		CLINICAL PRACTICE GUIDELINES «ACUTE AND CHRONIC THYROIDITIS (EXCLUDING AUTOIMMUNE THYROIDITIS)»	
БОЛЕЗНИ КОСТНОЙ И ЖИРОВОЙ ТКАНИ		BONES & ADIPOSE TISSUES DISEASES	
Л.А. Суплотова, В.А. Авдеева, Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская, Е.А. Трошина			Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Troshina E.A.
ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D В РОССИИ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИСТРОВОГО НЕИНТЕРВЕНЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЧАСТОТЫ ДЕФИЦИТА И НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D В РАЗЛИЧНЫХ ГЕОГРАФИЧЕСКИХ РЕГИОНАХ СТРАНЫ	84	VITAMIN D DEFICIENCY IN RUSSIA: THE FIRST RESULTS OF A REGISTERED, NON-INTERVENTIONAL STUDY OF THE FREQUENCY OF VITAMIN D DEFICIENCY AND INSUFFICIENCY IN VARIOUS GEOGRAPHIC REGIONS OF THE COUNTRY	
НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА		CARBOHYDRATES METABOLISM DISTURBANCES	
В.И. Кобылянский			Kobylyansky V.I.
РОЛЬ КОНТРИНСУЛЯРНЫХ ГОРМОНОВ В РЕГУЛЯЦИИ ГОМЕОСТАЗА ГЛЮКОЗЫ И ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ	93	THE ROLE OF COUNTERINSULAR HORMONES IN THE REGULATION OF GLUCOSE HOMEOSTASIS AND THE PATHOGENESIS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN COPD	
ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY	
Т.Е. Иванникова, О.Б. Безлепкина, Ф.М. Абдулхабилова, А.Ю. Абросимов, М.В. Дегтярев, Н.А. Зубкова			Ivannikova T.E., Bezlepkina O.B., Abdulhabirova F.M., Abrosimov A.U., Degtyarev M.V., Zubkova N.A.
УЗЛОВОЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ У ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ, МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ	102	NODULAR TOXIC GOITER IN CHILDREN: CLINICAL FEATURES, MORPHOLOGICAL VARIANTS	
РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY	
В.А. Филатова, Р.В. Роживанов			Filatova V.A., Rozhivanov R.V.
ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ У МУЖЧИН	111	FEATURES OF HYPERANDROGENISM IN MEN	
НЕКРОЛОГ		OBITUARY	
Е.А. Трошина			Troshina E.A.
НЕПОВТОРИМЫЙ В.И. КАНДРОП	116	INIMITABLE VILEN I. KANDROR	

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПРОЦЕССАХ АДАПТИВНОЙ ИНТЕГРАЦИИ ИММУННЫХ И НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА



© Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, России

Иммунная, эндокринная и нервная системы интегрированы благодаря существованию взаимных путей передачи информации об изменениях их фактического функционального состояния. Главными задачами мозга являются прием, интеграция и хранение информации, и есть убедительные доказательства, что это относится и к информации, полученной с помощью иммунных реакций организма. Доказано, что выработка цитокинов в головном мозге может быть вызвана не только периферической иммунной стимуляцией, но и собственно нервными клетками, стимулированными определенными нейросенсорными сигналами. Эволюционно сохраненные антигомеостатические механизмы, характерные для конкретных заболеваний, — предмет дальнейших исследований, результаты которых могут быть очень важны для разработки терапевтических стратегий, которые препятствовали бы нежелательным комбинированным эффектам иммунных и нейроэндокринных медиаторов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цитокины; эндокринная система; иммунная система; нервная система; аллостаз; интерлейкины.

THE ROLE OF CYTOKINES IN THE PROCESSES OF ADAPTIVE INTEGRATION OF IMMUNE AND NEUROENDOCRINE REACTIONS OF THE HUMAN BODY

© Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

The immune, endocrine and nervous systems are integrated due to the existence of reciprocal pathways for transmitting information about changes in their actual functional state. The main task of the brain is to receive, integrate and store information, and there is strong evidence that this also applies to information obtained through the body's immune responses. It has been proven that the production of cytokines in the brain can be caused not only by peripheral immune stimulation, but also by the nerve cells themselves, stimulated by certain neurosensory signals. Evolutionarily preserved antihomoeostatic mechanisms characteristic of specific diseases are the subject of further research, the results of which may be very important for the development of therapeutic strategies that would prevent the undesirable combined effects of immune and neuroendocrine mediators.

KEYWORDS: cytokines; endocrine system; the immune system; nervous system; allostasis; interleukins.

Иммунная, эндокринная и нервная системы интегрированы благодаря существованию взаимных путей передачи информации об изменениях их фактического функционального состояния. Главными задачами мозга являются прием, интеграция и хранение информации, и есть убедительные доказательства, что это относится и к информации, полученной с помощью иммунных реакций организма.

Известно, что мозг объединяет все виды сенсорной информации, множество данных подтверждает наличие двунаправленной связи между нейроэндокринной и иммунной системами на протяжении всех этапов жизни человека. Возможность обработки и интеграции с прочими сигналами информации, сопряженной с функционированием системы иммунитета, представляет собой феномен биологической целесообразности на уровне центральной нервной системы человека. Не исключено, что он отчасти может быть сопряжен с системой цитокинового участия в формировании так называемой синаптической пластичности.

Доказано, что выработка цитокинов в головном мозге может быть вызвана не только периферической

иммунной стимуляцией, но и собственно нервными клетками, стимулированными определенными нейросенсорными сигналами. Например, психосенсорный стресс индуцирует прямую церебральную продукцию цитокинов [1].

В принципе, выработка иммунорегуляторных цитокинов в головном мозге — это физиологический процесс, который имеет важнейшее значение для реализации основных функций мозга, например, памяти, обучения, адаптации. Этот процесс объясняется биологическими свойствами цитокинов, которые представляют собой молекулы, обеспечивающие взаимодействие клеток посредством множества различных механизмов, а именно:

- интракринного — внутриклеточное воздействие путем регулирования процессов в цитоплазме и/или ядре;
- аутокринного — воздействие на клетку через рецептор на поверхности клетки;
- интеркринного — межклеточное взаимодействие, в свою очередь, подразделяется на:

паракринное (воздействие через растворимые медиаторы на соседние клетки); матрикринное (цитокины в неактивной форме связываются с протеогликанами межклеточного матрикса и высвобождаются под действием металлопротеиназ); юстакринное (сигнал передается через плазматическую мембрану соседней клетки), эндокринное (системное действие цитокинов, поступающих в кровоток).

Источниками продукции цитокинов являются активированные Т- и В-лимфоциты, макрофаги, а также (в ряде случаев) клетки, которые не имеют отношения к иммунной системе (например, интерлейкин (ИЛ)-6 вырабатывают фолликулярно-звездчатые клетки гипофиза,

эндотелиальные и синовиальные клетки, хондроциты и др.)

Различают провоспалительные и противовоспалительные цитокины (ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-27, ИЛ-35 и ИЛ-37), а также обладающие двойными свойствами (например, ИЛ-6). Кроме того, выделяют регуляторные цитокины, которые обеспечивают толерантность к собственным тканям, минимизацию тканевого повреждения. Координированная выработка элементами иммунной системы различных цитокинов происходит в непосредственной близости к клеткам-мишеням.

Источники продукции и функции некоторых цитокинов представлены в таблице.

Таблица. Цитокины, источники их продукции и функции [2]

Цитокин	Источники продукции	Функции
ИЛ-2	Т-клетки, NKT, ДК, ТК	Стимулирует ответ Th1 и Th2, ингибирует ответ Th17 и дифференцировку Tfh. Стимулирует развитие Treg, В-клеток, моноцитов, NKT
ИЛ-9	Т-клетки, ТК	Стимулирует развитие Th17, В-клеток
ИЛ-15	Моноциты, макрофаги, ДК	Стимулирует пролиферацию Т-клеток и ЕК. Защищает нейтрофилы от апоптоза, модулирует фагоцитоз и стимулирует секрецию ИЛ-8. Индукцирует пролиферацию и дифференцировку В-клеток, усиливает синтез Ig плазмócитами
ИЛ-21	CD4 ⁺ , преимущественно Tfh	Стимулирует пролиферацию и действие CD4 ⁺ и CD8 ⁺ , негативно регулирует дифференцировку и активность Treg. Стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов в клетки памяти, усиливает синтез Ig плазмócитами. Увеличивает активность макрофагов и ЕК
ИЛ-4	Т-клетки, ТК, базофилы, эозинофилы	Усиливает ответ Th2, ингибирует дифференцировку Th1 и Th17. Регулирует альтернативный путь активации макрофагов. Активирует В-клетки и индуцирует экспрессию МНС II (главный комплекс гистосовместимости II класса) на поющих В-клетках
ИЛ-13	Т-клетки, ТК, базофилы, эозинофилы, NKT, моноциты, макрофаги, ДК	Усиливает ответ Th2. Стимулирует созревание и дифференцировку В-клеток. Ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов
ИЛ-7	В- и Т-клетки	Индукцирует ответ Th1 и Th17. Стимулирует рост пре- и про-В-клеток
ИЛ-6	В- и Т-клетки, моноциты	Индукцирует острофазный ответ совместно с ИЛ-1 и ФНОα. Дифференцировка В-клеток в плазмócиты, усиление активности плазмócитов. Дифференцировка моноцитов и Т-клеток
ИЛ-12	Активированные фагоциты и ДК	Дифференцировка наивных Т-клеток в Th1, стимуляция продукции ИФНγ и ФНОα ЕК и NKT, усиление цитотоксической активности ЕК и CD8 ⁺
ИЛ-23	Активированные ДК и фагоциты	Совместно с ИЛ-6 и TGF-β стимулирует дифференцировку наивных CD4 ⁺ в Th17
ИЛ-35	Стимулированные Treg	Противовоспалительный/иммуносупрессивный цитокин

Таблица. Цитокины, источники их продукции и функции [2] (Окончание)

Цитокин	Источники продукции	Функции
Семейство цитокинов ИЛ-1	Продукцируются многими клетками, но в особенно большом количестве — моноцитами, макрофагами, ДК	Провоспалительные: ИЛ-1А, ИЛ-1В, ИЛ-18, ИЛ-36А, ИЛ-36В, ИЛ-36Г, ИЛ-33. Активируют врожденный и приобретенный иммунитет, острое и хроническое воспаление. Противовоспалительные: ИЛ-1Ra, ИЛ-36Ra, ИЛ-37
Семейство ИЛ-17 (ИЛ-17А, ИЛ-17В, ИЛ-25, др.)	Th17, CD8 ⁺ Т-клетки, ЕК, NKT, нейтрофилы	Активация транскрипционных факторов, индуцирующих экспрессию генов антибактериальных пептидов, провоспалительных хемокинов и цитокинов и металлопротеиназ
ИЛ-10	Т-клетки, В-клетки, моноциты, макрофаги, ДК	Иммуносупрессивное действие
ИЛ-8	Моноциты, макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты	Хемоаттрактант для нейтрофилов, ЕК, Т-клеток, базофилов и эозинофилов
ИЛ-5	Th2, активированные эозинофилы, ТК, CD8 ⁺ Т-клетки, ЕК, NKT	Дифференцировка и функционирование миелоидных клеток; усиление хемотаксической активности и способности к адгезии эозинофилов; заживление ран
ИЛ-21	Т-клетки	Дифференцировка, пролиферация и функционирование CD8 ⁺ , Th17, Treg, Tfh и ЕК, активация В-клеток и дифференцировка зрелых и В клеток памяти в плазматические клетки
ФНОα	Активированные макрофаги, моноциты, CD4 ⁺ Т-клетки, В-клетки, ЕК, нейтрофилы, ТК	Провоспалительный цитокин, который индуцирует острофазные белки и стимулирует ангиогенез
Лимфотоксин-α	Th1, CD8 ⁺ Т-клетки, ЕК, В-клетки, макрофаги	Член семейства ФНО, который участвует в регуляции гомеостаза ДК и CD4 ⁺ Т-лимфоцитов, а также оказывает прямой цитотоксический эффект на опухолевые клетки
TGF-β	Эозинофилы, макрофаги, Treg	Иммуносупрессивное действие, влияет на генерацию Treg и толерогенных ДК, существенно снижает цитотоксическую и цитокинпродуцирующую активность моноцитов/макрофагов, снижает продукцию ими нитросоединений, реакционно-способных радикалов и провоспалительных цитокинов

Примечание. Th — Т-хелпер; Treg — регуляторные Т-лимфоциты; ДК — дендритные клетки; ЕК — естественные киллеры; ТК — тучные клетки; ИФН — интерферон; ФНО — фактор некроза опухоли; АПК — антигенпрезентирующие клетки; Tfh — фолликулярные Т-хелперы; NKT — естественные Т-клетки; FoB — фолликулярные В-лимфоциты; Breg — регуляторные В-лимфоциты; CD — кластеры дифференцировки (Clusters of Differentiation); ИЛ — интерлейкин; Ig — иммуноглобулин.

На сегодняшний день выявлена продукция ряда цитокинов в центральной нервной системе (ЦНС) [3], а введение, например, ИЛ-18 индуцирует экспрессию его собственного гена в головном мозге [4]. Есть данные о том, что ИЛ-1 и ИЛ-6 вырабатываются непосредственно в гипоталамусе и гипофизе во время периферических специфических иммунных реакций. Индуцированные таким образом цитокины важны для синаптической пластичности, так, ИЛ-1 поддерживает, а ИЛ-6 ингибирует механизмы, ответственные за обучение и консолидацию памяти [3, 5, 6].

Существует теория, что физиологические воздействия на функции мозга тех цитокинов, которые продуцируются вслед за периферическими иммунными или центральными нейрональными сигналами, следует рассматривать в контексте общепринятой концепции тройственного синапса, включающей астроциты [7] в качестве третьей стороны. Есть данные, что астроциты как нейроиммунные клетки, взаимодействующие с клетками микроглии, могут играть центральную роль в интеграции иммунных сигналов в мозг с сохраненной или недавно полученной информацией от других высокоспециализированных сенсорных систем.

Ранее считалось, что астроциты играют лишь вспомогательную роль в нейронной активности, но сегодня известно, что благодаря своему широкому распространению и тесному контакту с нейронами эти клетки представляют собой основные компоненты нейрональной среды и микроархитектуры паренхимы головного мозга, а также хранят и обеспечивают энергетические субстраты, контролируют развитие нейронных клеток, синаптогенез и синаптическую активность. Благодаря своим иммунным функциям астроциты являются частью внутренней защитной системы мозга [8]. Следовательно, они из-за их двойственных нейронных и иммунных функций могут быть расценены как «нейроиммунные» клетки, причем их функции включают в себя выработку различных медиаторов с иммунными и нервными эффектами, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 [9].

Трехсторонний синапс может играть центральную роль в обработке иммунных сигналов в головном мозге и в их интеграции с нейросенсорными сигналами и обеспечивает молекулярные и клеточные основы для обработки крайне изменчивого массива подобных сигналов [3].

Итоговое влияние на механизмы мозга и на нейроэндокринную иммунорегуляцию тех цитокинов, которые

вырабатываются при активации тройственного синапса, будет зависеть от того, как, когда и где происходит такая стимуляция, а также от типа задействованного синапса. Например, когда активируется повышенная продукция ИЛ-1 и других цитокинов, их воздействие на тройственный синапс будет заключаться в модуляции физиологических функций мозга. Когда их продукция в головном мозге будет иммунологически инициирована, их действие будет преобладать в областях мозга, в которых эти медиаторы могут восстанавливать гомеостаз и оказывать иммунорегуляторное действие, вызывая нейроэндокринные реакции.

Когда иммунные эффекты не ведут к повреждению собственных компонентов, они обычно рассматриваются как защитные адаптивные механизмы. В целом иммунные реакции можно рассматривать как гомеостатические, обеспечивающие поддержание постоянства молекулярных и клеточных компонентов организма, для обеспечения данного эффекта нужно добиться биологической стабильности посредством физиологических или поведенческих изменений. Однако данный процесс при длительном его поддержании имеет так называемую «функциональную стоимость», или аллостатическую нагрузку, и может способствовать проявлению хронических заболеваний [10].

Понятие аллостаза обычно связывают с реакциями на стресс, следовательно, и иммунный стресс может играть определенную роль, так как активность большинства физиологических систем должна быть скорректирована для мобилизации иммунных клеток. Нейроэндокринные реакции в сочетании с иммунными опосредуют метаболические изменения и обеспечивают появление иммунорегуляторных сигналов, оказывая определенное противодействие регуляторным гомеостатическим механизмам, которые стремятся поддерживать систему на заданном уровне регуляции. В свою очередь, это является физиологически затратным, особенно при процессах, основанных на резком повышении активности иммунной системы [11]. Предполагается, что физиологически регулирование затрат энергии должно быть приведено в соответствие с новым заданным значением, причем процесс должен быть обратимым при восстановлении прежних условий. Если же такая обратимость нарушается во время длительных ситуаций, вновь заданные условия способствуют манифестации патологических состояний, в т.ч. аутоиммунных заболеваний.

Тем не менее иммунные реакции способствуют и восстановлению гомеостаза путем высвобождения цитокинов и других продуктов, которые, помимо своих собственных иммунных функций, могут также индуцировать нейроэндокринные реакции, оказывающие влияние на поддержание защитных сил организма. Важную роль в этом играет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГН) система. Доказано, что ИЛ-1 и ИЛ-6, вырабатываемые воспалительными клетками, являются стимуляторами эндокринной системы посредством синтеза адренокортикотропного гормона (АКТГ). Данный импульс, по-видимому, проходит по гипоталамическим рецепторам, вследствие чего ЦНС вступает во взаимодействие с эндокринной и иммунной системами в ответ на воздействие патогенов. Более того, данная связь свидетельствует о том, что регуляция ГГН-оси цитокинами

при воспалении зависит от АКТГ, но, как показано в ряде исследований, длительная стимуляция с помощью ИЛ-6 не гарантирует устойчивого повышения уровня АКТГ.

Так или иначе, в норме кортизол регулирует уровни нескольких циркулирующих в крови провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерферон-γ (ИФН-γ), и влияет на активность и жизнеспособность клеток иммунной системы, угнетает фагоцитоз антигенов и их последующую элиминацию макрофагами. Кортизол угнетает как клеточный, так гуморальный иммунный ответ, поддерживая баланс про- и противовоспалительных реакций, и вызывают инволюцию лимфоидных органов, снижает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, подавляет активность лимфоцитов, тормозя их созревание и дифференцировку, стимулируя апоптоз. За счет иммуносупрессивного эффекта — снижает количество и активность воспалительных клеток, особенно тканевых макрофагов, и ограничивает их способность реагировать на поступающие антигены. Подавление активности иммунных клеток нарушает их дегрануляцию и высвобождение разрушающих ткани ферментов (матриксных металлопротеиназ, протеаз, нуклеаз и др.), хемоаттрактантов, адгезивных молекул.

У Т-лимфоцитов кортизол снижает генетическую экспрессию ИЛ-2, подавляет работу Т-клеточного рецептора и молекул, следующих за ним по сигнальному пути (лимфоцитоспецифической протеинтирозинкиназы, инозитол-1,4,5-трифосфата), посредством мембраносвязанных рецепторов. Помимо этого, кортизол вызывает повышенную экспрессию высокоаффинного рецептора ИЛ-2 на регуляторных Т-клетках.

Показано, что глюкокортикоиды (ГК) снижают выработку цитокинов, хемокинов, производных арахидоновой кислоты, количество базофилов, а также выработку гистамина. Каким образом ГК влияют на гуморальный иммунитет, до конца не определено. Однако они, бесспорно, эффективны в лечении целого ряда аутоиммунных заболеваний, развивающихся при участии антител. Известно, что В-лимфоциты обладают мощными иммунорегуляторными функциями, особенно через экспрессию ИЛ-10, а ген *ИЛ-10*, в свою очередь, известен как мишень глюкокортикостероидов (ГКС) в макрофагах. Несмотря на это, механизмы взаимодействия между сигнальными путями рецепторов ГКС и рецепторов В-лимфоцитов пока недостаточно изучены [2].

В целом подавление иммунного ответа под действием кортизола связано с ослаблением процессинга антигенов, снижением выработки антител, нарушением различных звеньев лимфопоэза. Под действием кортизола снижается гиперчувствительность организма к различным антигенам.

Однако иммунная система функционирует на границе между здоровьем и болезнью, следовательно, иммунный ответ может быть защитным и адаптивным. Тем не менее когда иммунная система гиперактивна в течение длительного времени, она может вызвать неадаптивные нейроэндокринно-индуцированные метаболические нарушения.

Так, хроническое воспаление у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, по всей видимости, коррелирует с измененной функцией ГГН-оси и формированием стойких или транзиторных нарушений в реализации биологических эффектов кортизола, в т.ч. на иммунную

систему. Как уже отмечалось, у ГК показана способность как усиливать, так и подавлять функции иммунной системы. Для объяснения этого феномена предложено две теории, первая состоит в том, что физиология действия ГК соответствует двухфазной кривой зависимости доза–реакция так, что ГК оказывают «разрешающие» (иммуностимулирующие) эффекты в низких концентрациях и подавляющие эффекты в высоких концентрациях. Вторая теория, по сути, продолжает первую и заключается в том, что сеть клеточных эффектов конкурентной ГК-опосредованной «up-регуляции» цитокиновых рецепторов и «down-регуляции» соответствующих цитокинов является биологическим ответом с более быстрым началом, но короткой продолжительностью. Вероятно, в отсутствие любого типа воспаления базальные уровни сигнальных путей рецепторов ГК, которые управляют циркадными ритмами продукции ГК, сенсибилизируют клетки к повреждающим стимулам путем усиления экспрессии рецепторов цитокинов и факторов комплемента, что позволяет быстро индуцировать воспалительный ответ на повреждение ткани. Во время воспаления, однако, вызванные стрессом концентрации ГК сдерживают иммунный ответ в первую очередь путем ограничения распространения сигналов цитокинов, сокращая таким образом продолжительность иммунного ответа [12, 13].

В настоящее время доказано, что при выходе продукции цитокинов и других агентов иммунной системы из-под контроля эндогенных ингибиторов (в том числе стероидных гормонов) эти медиаторы прямо или косвенно становятся ответственными за повреждение тканей и функциональную недостаточность органов, а также гиперкатаболизм. Некоторые медиаторы, высвобождающиеся во время иммунного ответа, а также вызванные ими нейроэндокринные и метаболические реакции могут приводить к повреждению тканей и апоптозу. Клинические и экспериментальные данные указывают на то, что иммунный ответ является защитным, когда он может бы-

стро обезвредить патоген, а данный процесс нуждается в сильной метаболической поддержке [14] и регулировке основных гомеостатических механизмов [15]. Однако, как уже упоминалось, некоторые филогенетически старые и хорошо сохранившиеся продукты иммунных клеток могут опосредовать антигомеостатические реакции.

Антигомеостатические реакции могут наблюдаться при неинфекционных воспалительных/аутоиммунных патологиях, которые в естественных условиях и на поздних стадиях могут быть связаны, в том числе, с нарушениями питания и эндокринными расстройствами. Нейтрализация отдельных цитокинов, которые могут опосредовать такие эффекты, пока невозможно, поскольку цитокины «не работают индивидуально», как правило, вызывают длительные нейроэндокринные и метаболические нарушения. Эволюционно сохраненные антигомеостатические механизмы, характерные для конкретных заболеваний, — предмет дальнейших исследований, результаты которых могут быть очень важны для разработки терапевтических стратегий, которые препятствовали бы нежелательным комбинированным эффектам иммунных и нейроэндокринных медиаторов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Источник финансирования: «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий как основа профилактики осложнений и персонализации лечения», рег. № АААА-А20-120011790180-4.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Deak T, Bordner KA, McElderry NK, et al. Stress-induced increases in hypothalamic IL-1: a systematic analysis of multiple stressor paradigms. *Brain Research Bulletin*. 2005;64:541-555. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2004.11.003>
- Трошина Е.А., Никонова Т.В., Свитич О.А., и др. Аутоиммунный полигланулярный синдром взрослых / Под ред. И.И. Дедова, Е.А. Трошиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. — 264 с. [Troshina EA, Nikonova TV, Svitich OA, et al. Autoimmunnyi poliglandulyarnyi sindrom vzroslykh. Ed by Dedov II, Troshina EA. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 264 p. (In Russ.)].
- Besedovsky HO, del Rey A. Central and peripheral cytokines mediate immune-brain connectivity. *Neurochemical Research*. 2011;36:1-6 doi: <https://doi.org/10.1007/s11064-010-0252-x>
- delRey A, Roggero E, Randolph A, et al. IL-1 resets glucose homeostasis at central levels. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103:16039-16044 doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0607076103>
- Donzis EJ, Tronson NC. Modulation of learning and memory by cytokines: signaling mechanisms and long term consequences. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2014;115:68-77 doi: <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.08.008>
- Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2011;25:181-213 doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.015>
- Perea G, Navarrete M, Araque A. Tripartite synapses: astrocytes process and control synaptic information. *Trends in Neurosciences*. 2009;32:421-431 doi: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.05.001>
- Gimsa U, Mitchison NA, Brunner-Weinzierl MC, et al. Immune privilege as an intrinsic CNS property: astrocytes protect the CNS against T-cell-mediated neuroinflammation. *Mediators of Inflammation*. 2013;2013:320519 doi: <https://doi.org/10.1155/2013/320519>
- Rothwell NJ, Luheshi GN. Interleukin 1 in the brain: biology, pathology and therapeutic target. *Trends in Neuroscience and Education*. 2000;23:618-625 doi: 10.1016/S0166-2236(00)01661-1
- McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological Reviews*. 2007;87:873-904 doi: 10.1152/physrev.00041.2006
- Sterling P, Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology; in Fisher S, Reason J (eds): *Handbook of Life stress, cognition and health*. New York, Wiley, 1988, P. 629-649
- Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th edition. New York: Garland Science; 2001
- Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233-247. doi: <https://doi.org/10.1038/nri.2017.1>
- Fox CJ, Hammerman PS, Thompson CB. Fuel feeds function: energy metabolism and the T-cell response. *Nature Reviews Immunology*. 2005;5:844-852 doi: <https://doi.org/10.1038/nri1710>
- Yotamislilil GS, Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8:923-934 doi: <https://doi.org/10.1038/nri2449>

Рукопись получена: 07.04.2021. Одобрена к публикации: 08.04.2021. Опубликовано online: 27.04.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHORS INFO]

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А. Роль цитокинов в процессах адаптивной интеграции иммунных и нейроэндокринных реакций организма. — 2021. — Т. 67. — №2. — С. 4-9. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12744>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA. The role of cytokines in the processes of adaptive integration of immune and neuroendocrine reactions of the human body. Problems of Endocrinology. 2021;67(2):4-9. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12744>

ДИНАМИКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ ЗА ПЕРИОД 2009–2018 гг.



© Е.А. Трошина, Н.М. Платонова, Е.А. Панфилова*

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Уровень потребления йода населением во многом определяет спектр тиреоидной патологии. На сегодняшний день в РФ йододефицитные заболевания (ЙДЗ) занимают лидирующие позиции в структуре всех заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). Хронический дефицит йода (ЙД) приводит к неблагоприятным последствиям для здоровья и существенным экономическим затратам на их устранение в масштабах страны. Кроме того, спектр тиреоидной патологии в условиях ЙД не ограничивается проблемой ЙД, и изучение остальных заболеваний ЩЖ также представляет интерес.

ЦЕЛЬ. Проанализировать динамику основных эпидемиологических показателей ЙДЗ и других заболеваний ЩЖ у всего населения РФ за период 2009–2018 гг., используя данные официальной государственной статистики.

МЕТОДЫ. Проанализированы заболеваемость и распространенность заболеваний ЩЖ у всего населения РФ с использованием данных официальной государственной статистики. Использованы статистические формы №63 МЗ СР РФ «Сведения о заболеваниях, связанных с микронутриентной недостаточностью» и №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения, РОССТАТ». Анализируемый период — 2009–2018 гг. Для оценки динамики распространенности и заболеваемости были построены линейные регрессионные модели.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Данные проанализированы в соответствии с представленной в статистической отчетности структурой заболеваний: зоб, тиреоидит, гипотиреоз, тиреотоксикоз, синдром врожденной йодной недостаточности. За десятилетний период 2009–2018 гг. отмечается статистически значимый рост распространенности различных форм зоба, тиреотоксикоза, синдрома врожденной йодной недостаточности у всего населения РФ. В течение периода наблюдения выявлен рост заболеваемости тиреотоксикозом. В отношении заболеваемости синдромом врожденной йодной недостаточности выявлена лишь тенденция к росту. Несмотря на то что в течение периода наблюдения число новых случаев различных форм зоба уменьшилось, распространенность зоба среди населения РФ остается высокой: 1,2% населения к 1 января 2019 г. В отношении тиреоидита выявлен статистически значимый рост распространенности и заболеваемости, что может быть связано с ростом аутоиммунной патологии, совершенствованием уровня диагностики, а также, в некоторых случаях, с гипердиагностикой (например, при постановке диагноза аутоиммунного тиреоидита у лиц с бессимптомным носительством антитиреоидных антител). Существующие на сегодняшний день подходы к йодной профилактике недостаточно эффективны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты проведенного анализа свидетельствуют преимущественно о росте распространенности тиреоидной патологии среди населения РФ на фоне проводимых региональных мероприятий. Проблема ЙДЗ остается нерешенной, что диктует необходимость внедрения всеобщего обязательного йодирования соли на территории РФ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: йододефицитные заболевания; щитовидная железа; йодированная соль; профилактические мероприятия; зоб; закон.

DYNAMICS OF EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS OF THYROID PATHOLOGY IN THE POPULATION OF THE RUSSIAN FEDERATION: ANALYTICAL REPORT FOR THE PERIOD 2009–2018

© Ekaterina A. Troshina, Nadegda M. Platonova, Elena A. Panfilova*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: The level of iodine consumption by the population largely determines the spectrum of thyroid pathology. To date, in the Russian Federation, iodine-deficiency disorders (IDD) occupy a leading position in the structure of all thyroid diseases. Chronic ID leads to adverse health consequences and significant economic costs for their elimination on a national scale. However, the spectrum of thyroid pathology is not limited to the problem of ID, and the study of other thyroid diseases is also of interest.

AIMS: to assess the dynamics of prevalence and incidence of IDD and other thyroid diseases in the entire population of the RF for the period 2009–2018, using official state statistics.



MATERIALS AND METHODS: the main epidemiological indicators (incidence and prevalence) of thyroid diseases in the entire population of the RF were analyzed using official state statistics. The analyzed period is 2009–2018. There was no medical intervention. To assess the dynamics of prevalence and incidence, a linear regression models were constructed, the slope of the trend line was calculated.

RESULTS: the data were analyzed in accordance with the structure of diseases presented in the statistical reporting: goiter, thyroiditis, hypothyroidism, thyrotoxicosis, congenital iodine deficiency syndrome. For the ten-year period 2009–2018 there is a statistically significant increase in the prevalence of various forms of goiter, thyrotoxicosis, congenital iodine deficiency syndrome in the entire population of the Russian Federation. During the observation period, an increase in the incidence of thyrotoxicosis was revealed. With regard to the incidence of congenital iodine deficiency syndrome, only an upward trend was revealed. Despite the fact that during the observation period the number of new cases of various forms of goiter decreased, the prevalence of goiter among the population of the Russian Federation remains high: 1.2% of the population by January 1, 2019. with the growth of autoimmune pathology, improvement of the level of diagnosis, and also, in some cases, with overdiagnosis (for example, when diagnosing autoimmune thyroiditis in individuals with asymptomatic carriage of antithyroid antibodies). The current approaches to iodine prophylaxis are not effective enough.

CONCLUSIONS: the results of the analysis indicate mainly an increase in the high prevalence of thyroid pathology among the population of the RF against the background of regional events. The problem of ID remains unresolved, which dictates the need to introduce universal mandatory salt iodization in the territory of the RF.

KEYWORDS: *Iodine deficiency disorder; thyroid gland; salt; prevention; goiter; law.*

ОБОСНОВАНИЕ

Дефицит йода (ЙД) несет многочисленные негативные последствия в отношении развития и формирования организма человека. Нарушения, вызванные ЙД, объединены под названием «йододефицитные заболевания» (ЙДЗ) и являются крайне актуальной медико-социальной проблемой [1, 2].

Последствия ЙДЗ включают в себя как мертворождения, самопроизвольные аборт, возникновение врожденных аномалий у плода при тяжелом ЙД, репродуктивные нарушения, так и специфические заболевания щитовидной железы (ЩЖ), такие как гипотиреоз в районах с тяжелым ЙД и тиреотоксикоз, функциональная автономия (токсический узловой, многоузловой зоб) на территории с умеренным и легкой степени тяжести ЙД. Кроме того, хронический ЙД приводит к развитию умственной и физической отсталости детей, кретинизму, а также существенно увеличивает риск радиационно-индуцированного рака ЩЖ в случае ядерных катастроф [2–3].

В 1990 г. Всемирная встреча Организации Объединенных Наций установила цель ликвидации ЙД во всем мире. С тех пор был достигнут значительный прогресс, главным образом благодаря программам всеобщего йодирования соли. К 2013 г. приблизительно 70% всех домохозяйств в мире имели доступ к йодированной соли. В 2013 г. на основании медианы йодурии (МЙ) на уровне 100–299 мкг/л (именно этот уровень свидетельствует об адекватном потреблении йода) у детей школьного возраста было определено, что 111 стран потребляли достаточное количество йода, 30 стран оставались йододефицитными [4]. В 2019 г. в докладе Глобальной сети по йоду сообщалось, что в 23 странах зафиксировано неадекватное потребление йода [5]. В настоящее время все большее число стран придерживается принципа массовой йодной профилактики. ЙД является одним из наиболее распространенных недостатков микроэлементов, которые можно предотвратить путем осуществления программы всеобщего йодирования соли [6].

Профилактика ЙД с помощью йодирования соли была признана в мире «глобальной историей успеха» [7].

В настоящее время в РФ практически на всей территории страны выявлен ЙД различной степени тяжести, фиксируются случаи врожденной йодной недостаточности (далее в статье авторы подробно описывают, что включает в себя данный термин), связанной с недостаточным потреблением йода женщиной во время беременности [8]. С 2000 г. начали проводиться региональные программы профилактики ЙДЗ в РФ. Однако данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о недостаточной их эффективности: более чем у половины детей показатели медианной концентрации йода в моче остаются ниже нормы — МИ 82,2 мкг/л (от 17 до 125 мкг/л), а зоб наблюдается у 5,6–38% школьников [9].

Серьезные последствия длительного некомпенсированного ЙД зарегистрированы в некоторых регионах РФ к 2016 г. В частности, в Республике Тыва (регион с тяжелым природным ЙД) отмечена высокая распространенность йододефицитных тиреопатий: 4058,3 на 100 тыс. человек, в то время как средняя распространенность йододефицитных тиреопатий на всей территории РФ на тот момент составляла 2218,7 на 100 тыс. человек. Заболеваемость ЙДЗ в Республике Тыва составила 622,4 на 100 тыс. человек, на всей территории РФ — 357,5 на 100 тыс. человек (Росстат, 2016 г.). Несколько лет назад Правительством РФ приняты основы политики здорового питания с сильным уклоном на крупномасштабное обогащение пищевых продуктов. Минздравом России активизирована законодательная работа. Доказано, что все ЙДЗ могут быть предотвращены при адекватном потреблении йода. Тем не менее профилактические мероприятия в стране не носят постоянного и систематического характера, не охватывают все население, а способы профилактики нередко не соответствуют международным стандартам. На сегодняшний день из всех стран бывшего СССР только РФ и Украина не имеют законодательного регулирования йодной профилактики.

Данный аналитический отчет продолжает серию публикаций, выпущенных в 2018 г. По сравнению с предыдущей публикацией в представленной работе обновлены данные о распространенности тиреоидной патологии, обсуждено их значение для оценки эпидемиологической ситуации и качества проводимых профилактических мероприятий по борьбе с ЙД в Российской Федерации в 2009–2018 гг., рассмотрена их динамика за последние 10 лет, приведены примеры борьбы с ЙД в других странах.

В настоящее время во всем мире двумя основными статистическими показателями, необходимыми для оценки статуса йодной обеспеченности, являются величина медианной концентрации йода в моче и доля образцов мочи с уровнем йода менее 50 мкг/л [10]. Однако в РФ отсутствуют актуальные данные необходимого масштаба (для всей территории РФ), в связи с чем данные официальной государственной статистики, с нашей точки зрения, представляют особую ценность.

Анализ данных проведен с учетом международных определений и подходов, используемых в области обработки эпидемиологической статистической информации. В исследовании рассматриваются показатели, используемые ВОЗ для анализа распространенности ЙД и эффективности мероприятий по их контролю, дано сравнение ситуации по заболеваниям в РФ и других странах мира.

ЦЕЛЬ

Проанализировать динамику основных эпидемиологических показателей ЙДЗ и других заболеваний ЩЖ у всего населения РФ за период 2009–2018 гг., используя данные официальной государственной статистики.

Дизайн исследования: аналитическое.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основании запроса в МЗ РФ получены данные официальной государственной отчетности (форма федерального статистического наблюдения №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» и №63 МЗ СР РФ «Сведения о заболеваниях, связанных с микронутриентной недостаточностью»), отражающие абсолютное число случаев заболеваний тиреопатиями всего и впервые выявленных, суммарно у лиц обоего пола всех возрастов, на всей территории РФ за 2009–2018 гг. Анализируемые статистические данные были получены суммарно для всей территории РФ и включали статистику как стационарной, так и амбулаторной медицинской помощи.

С использованием официальных данных Росстата о численности населения, проживающего на территории РФ в указанные годы, проведен расчет основных эпидемиологических характеристик: распространенности (отношение абсолютного числа случаев заболевания к численности населения, умноженное на 100 000 человек) и заболеваемости (отношение абсолютного числа случаев впервые выявленного заболевания к численности населения, умноженное на 100 000 человек). Численность населения соответствовала количественному значению лиц, проживающих на территории РФ в данном году, обоих полов, всех возрастов.

Эпидемиологические показатели рассчитывались для отдельных заболеваний ЩЖ. Разделение на группы проведено в соответствии с представленной в статистической отчетности структурой заболеваний ЩЖ (представлены в соответствии с международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)): зоб (суммарно E01.0-2 Эндемический зоб и E04 Другие формы нетоксического зоба), E06 Тиреоидит, E02-03 Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности и другие формы гипотиреоза, E05 Тиреотоксикоз, E00 Синдром врожденной йодной недостаточности. Зоб и синдром врожденной йодной недостаточности — группы заболеваний, в подавляющем большинстве случаев в основе которых лежит ЙД в питании.

В группу заболеваний, именуемую «синдромом врожденной йодной недостаточности», включены эндемические состояния, связанные с ЙД в окружающей природной среде как непосредственно, так и вследствие недостаточности йода в организме матери. Некоторые из этих состояний не могут считаться истинным гипотиреозом, а являются следствием неадекватной секреции тиреоидных гормонов у развивающегося плода; может существовать связь с природными зобогенными факторами. Из представленной группы заболеваний исключен субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности (E02). Согласно МКБ-10, синдром врожденной йодной недостаточности (E00) включает в себя:

E00.0 Синдром врожденной йодной недостаточности, неврологическая форма (эндемический кретинизм, неврологическая форма);

E00.1 Синдром врожденной йодной недостаточности, микседематозная форма (эндемический кретинизм: гипотиреотический, микседематозная форма);

E00.2 Синдром врожденной йодной недостаточности, смешанная форма (эндемический кретинизм, смешанная форма);

E00.9 Синдром врожденной йодной недостаточности неуточненный.

При наличии тяжелого ЙД в некоторых случаях возможно развитие субклинического гипотиреоза, а форма статистической отчетности также не позволяет отделить другие причины. Тиреоидит в большинстве случаев не является следствием йодного дефицита, но занимает важную роль в структуре тиреопатий, в связи с чем анализ динамики распространенности и заболеваемости данной патологией также представляет интерес.

В дальнейшем оценивалась динамика указанных параметров при помощи статистических методов.

Для оценки динамики распространенности и заболеваемости строились линейные регрессионные модели, рассчитывался угол наклона линии регрессии (коэффициент k ; количественное выражение динамики распространенности и заболеваемости), при помощи t -критерия Стьюдента проводилась оценка статистической значимости отличия k от нуля: наличие динамики считалось статистически значимым при $p < 0,05$.

Обработка данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2013, R (version 3.2.3).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства

здравоохранения Российской Федерации. Протокол №5 от 25 марта 2020 г.: «Одобрить возможность проведения научно-исследовательской работы. Планируемая научная работа соответствует этическим стандартам добросовестной клинической практики».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Раздел 1. Анализ распространенности

В период 2009–2018 гг. отмечен статистически значимый рост распространенности зоба, $p < 0,001$ (рис. 1), и синдрома врожденной йодной недостаточности, $p = 3,5 \times 10^{-2}$ (рис. 2).

Данные заболевания напрямую отражают состояние проблемы ЙД в РФ. Медиана распространенности зоба за 10 лет составила 1157,0 случая на 100 000 человек, медиана ежегодного прироста распространенности — 7,5 случая на 100 000 человек. Медиана распространенности врожденной йодной недостаточности за 10 лет составила 3,2 случая на 100 000 человек, медиана

ежегодного падения распространенности — 0,1 случая на 100 000 человек.

В изучаемый период также отмечен статистически значимый рост распространенности тиреоидита, $p < 0,001$ (рис. 3). Медиана распространенности за 10 лет составила 355,6 случая на 100 000 человек, медиана ежегодного прироста распространенности — 15,9 случая на 100 000 человек.

За десятилетний период 2009–2018 гг. отмечается статистически значимый рост распространенности гипотиреоза, $p < 0,001$ (рис. 4). Медиана распространенности за 10 лет составила 324,6 случая на 100 000 человек, медиана ежегодного прироста распространенности — 24,9 случая на 100 000 человек.

Согласно данным официальной отчетности, на территории РФ выявлен статистически значимый рост распространенности тиреотоксикоза, $p < 0,001$ (рис. 5).

Известно, что в странах с длительным хроническим ЙД при активном внедрении программ йодной профилактики отмечается рост тиреотоксикоза вследствие декомпенса-

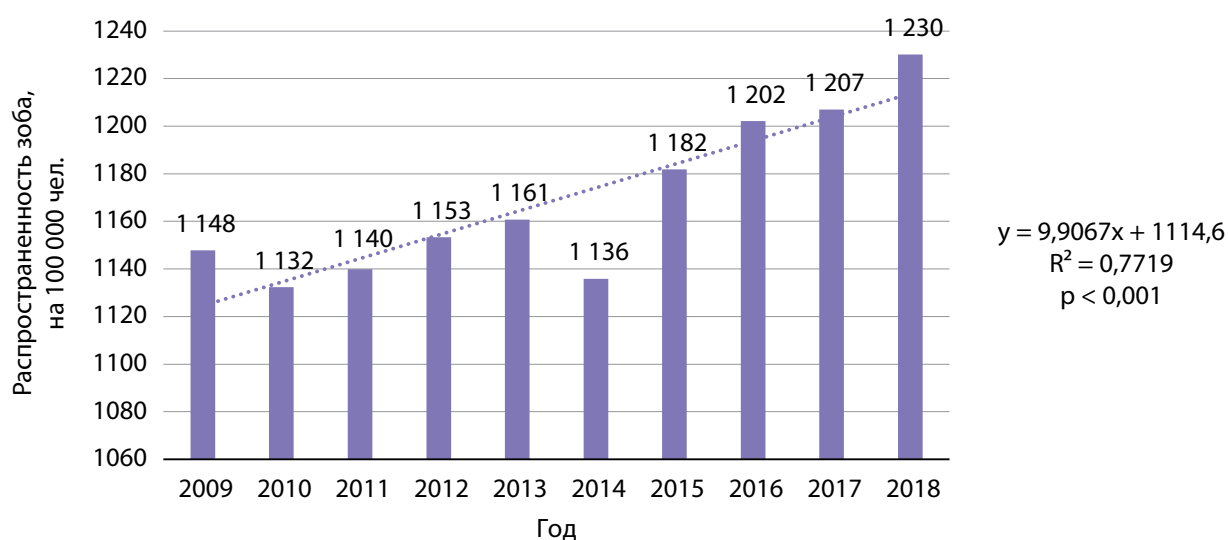


Рисунок 1. Динамика распространенности зоба, на 100 000 человек. Примечание: на данном графике и далее на всех графических изображениях представленные цифры распространенности — относительные значения, на 100 000 населения.

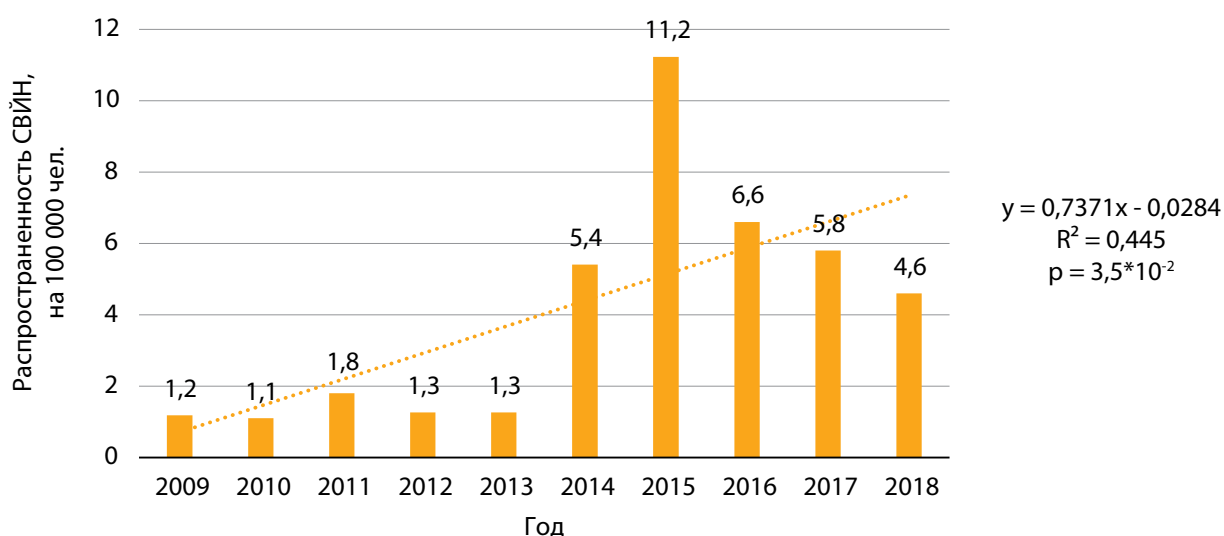


Рисунок 2. Динамика распространенности синдрома врожденной йодной недостаточности (СВЙН), на 100 000 человек.

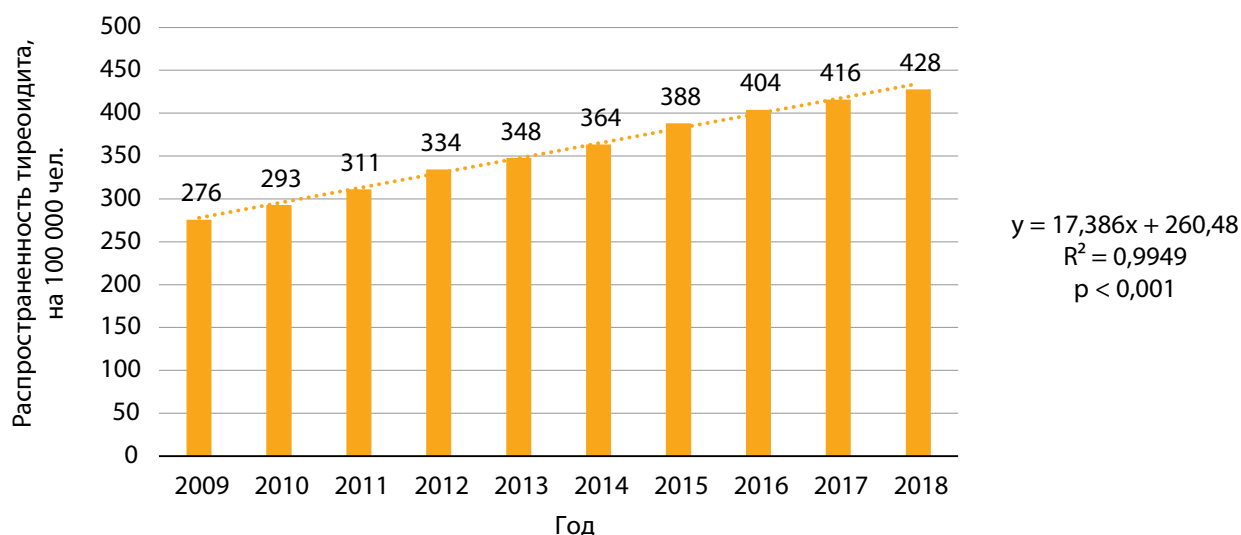


Рисунок 3. Динамика распространенности тиреоидита, на 100 000 человек.

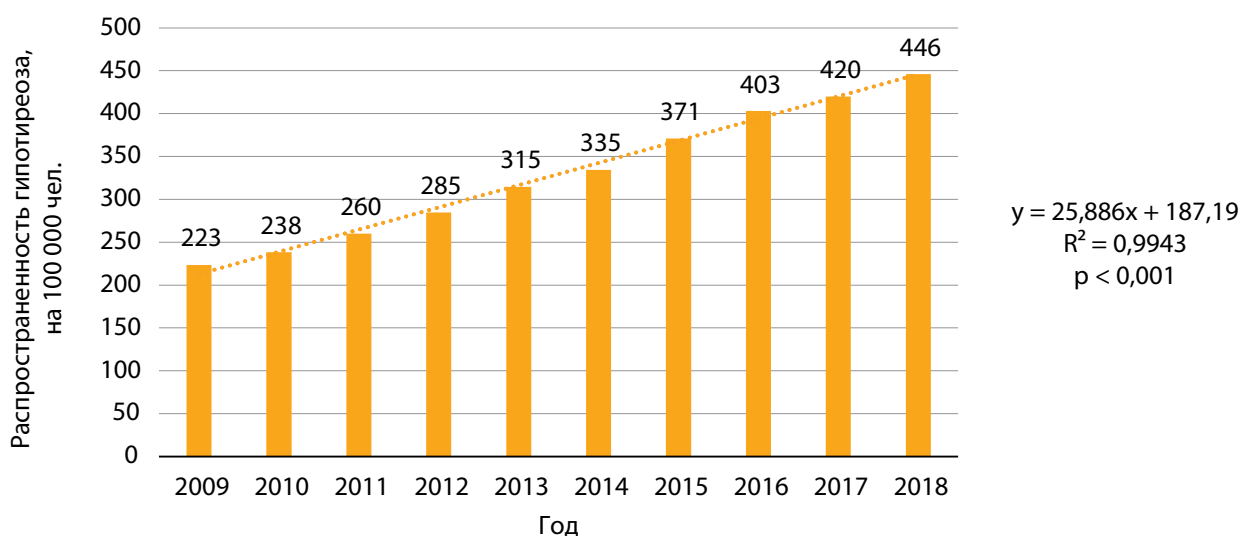


Рисунок 4. Динамика распространенности гипотиреоза, на 100 000 человек.

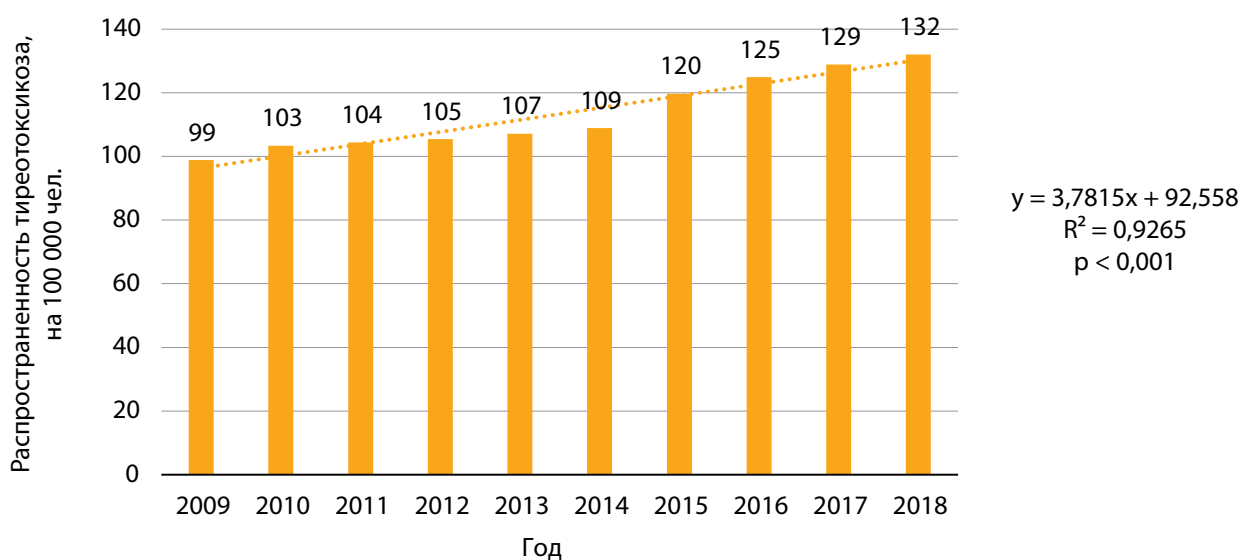


Рисунок 5. Динамика распространенности тиреотоксикоза, на 100 000 человек.

ции функциональной автономии у взрослых [11]. Следует, однако, принять во внимание тот факт, что у детей и подростков тиреотоксикоз развивается преимущественно вследствие болезни Грейвса. К сожалению, имеющаяся форма статистической отчетности №12 не предполагает разделения по возрасту, что отражено в разделе «ограничения». На основании имеющихся у нас данных официальной государственной статистики и данных о численности населения (Росстат) медиана распространенности за указанный период составила 108,0 случая на 100 000 человек, медиана ежегодного прироста распространенности — 3,1 случая на 100 000 человек.

Раздел 2. Анализ заболеваемости

На рис. 6 продемонстрирована динамика заболеваемости зобом на 100 000 человек: отмечено статистически значимое снижение заболеваемости указанной патологией, $p < 0,001$ (см. раздел «обсуждение»).

Медиана заболеваемости зобом за 10 лет составила 202,9 случая на 100 000 человек, медиана ежегодного падения заболеваемости — 6,1 случая на 100 000 человек.

В изучаемый период отмечается статистически значимый рост заболеваемости тиреоидитом, $p < 0,001$ (рис. 7). Медиана заболеваемости за 10 лет составила 44,8 случая на 100 000 человек, медиана ежегодного прироста заболеваемости — 1,6 случая на 100 000 человек.

За десятилетний период отмечен статистически значимый рост заболеваемости гипотиреозом, $p < 0,001$ (рис. 8). Медиана заболеваемости за 10 лет составила 50,2 случая на 100 000 человек, медиана ежегодного прироста заболеваемости — 2,9 случая на 100 000 человек.

На территории РФ в изучаемый период зафиксирован статистически значимый рост заболеваемости тиреотоксикозом, $p = 6,4 \times 10^{-3}$ (рис. 9). Медиана заболеваемости за 10 лет составила 15,5 случая на 100 000 человек. Медиана ежегодного прироста заболеваемости составила 0,3 случая на 100 тыс. человек.

На рис. 10 представлена динамика заболеваемости синдромом врожденной йодной недостаточности: зафиксирована тенденция к росту, однако данные статистически не значимы, $p = 0,230$. Медиана заболеваемости

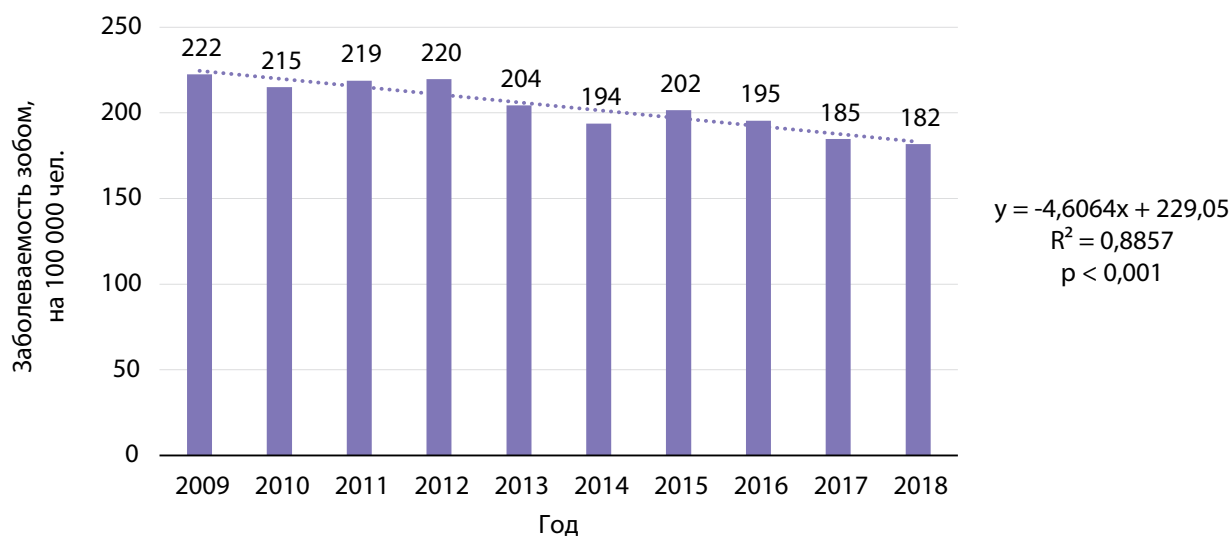


Рисунок 6. Динамика заболеваемости зобом, на 100 000 человек.

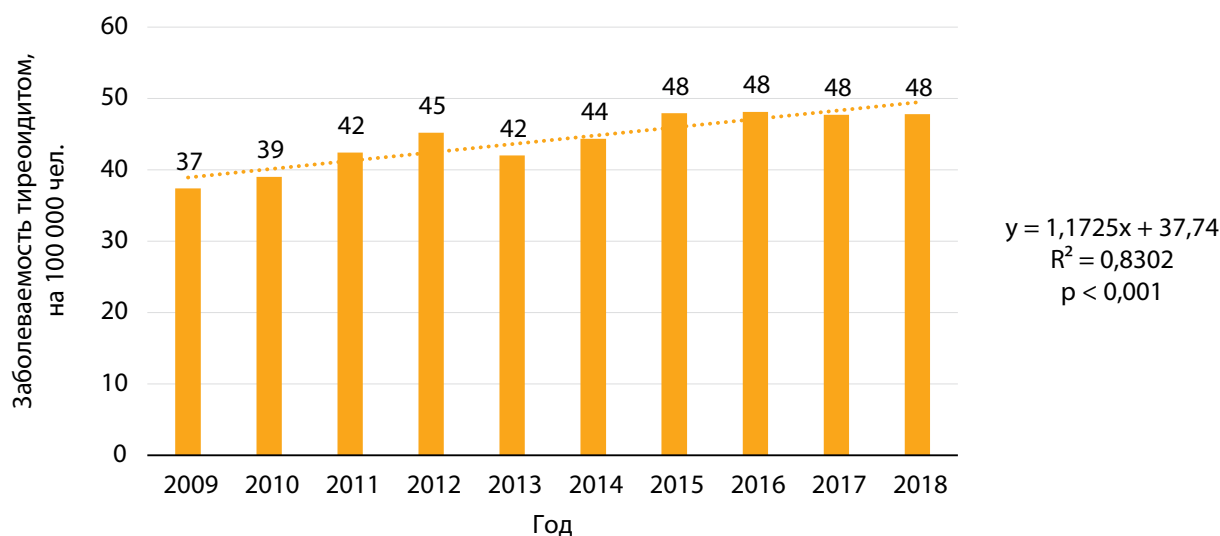


Рисунок 7. Динамика заболеваемости тиреоидитом, на 100 000 человек.

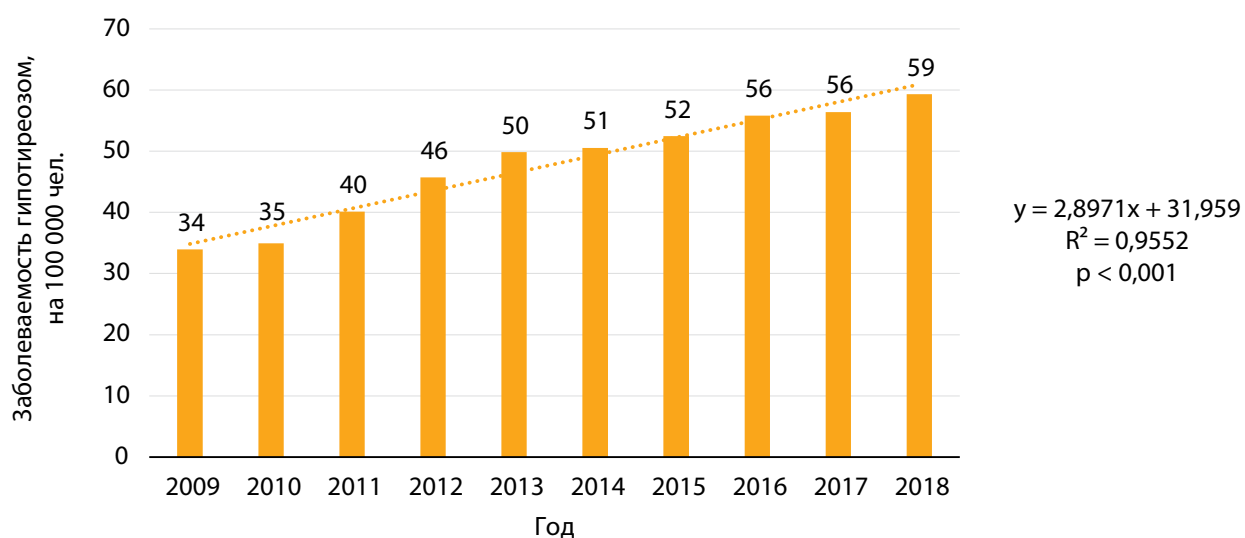


Рисунок 8. Динамика заболеваемости гипотиреозом, на 100 000 человек.

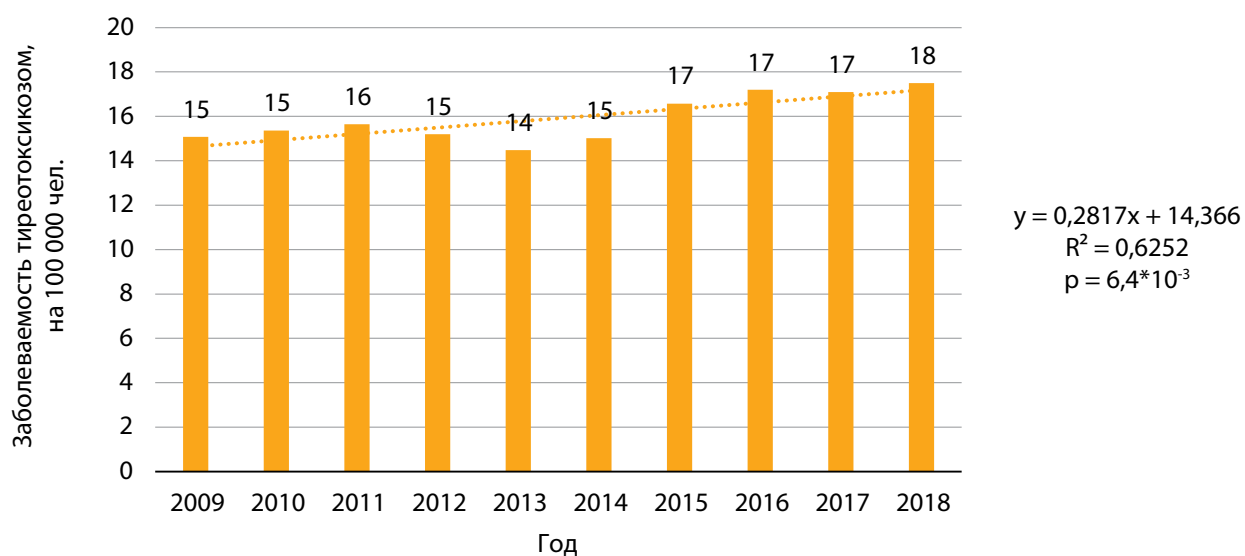


Рисунок 9. Динамика заболеваемости тиреотоксикозом, на 100 000 человек.

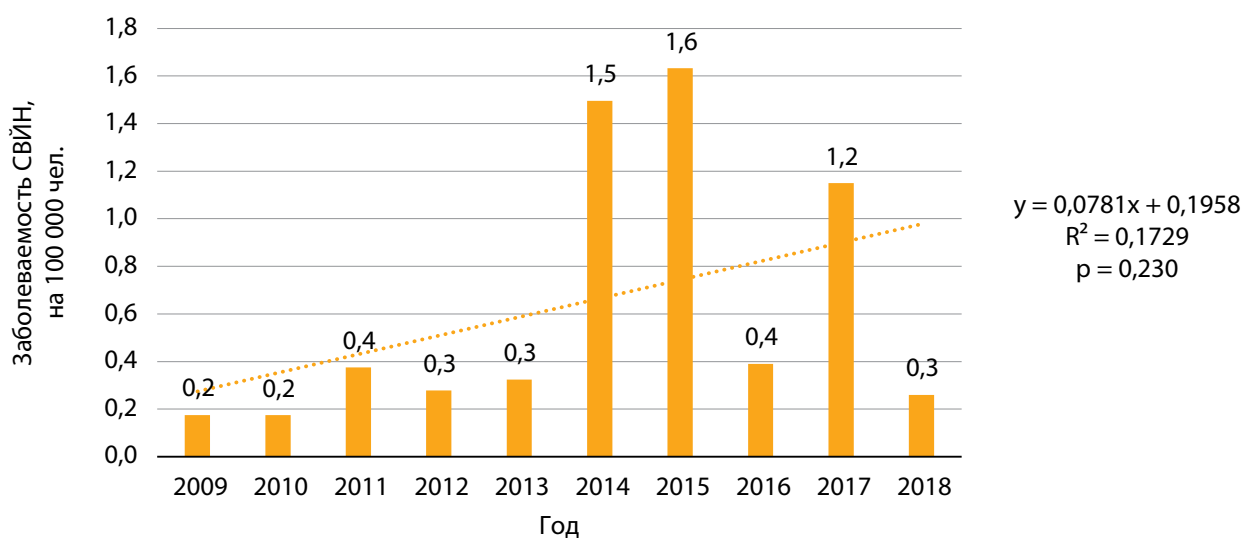


Рисунок 10. Динамика заболеваемости синдромом врожденной йодной недостаточности (СВЙН), на 100 000 человек.

за 10 лет составила 0,4 случая на 100 000 человек, медиана ежегодного прироста заболеваемости — 0,04 случая на 100 000 человек.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди возможных недостатков исследования следует отметить тот факт, что данные официальной государственной статистики базируются на сведениях, поступающих из различных регионов РФ, вероятно, имеющих различные особенности кодирования диагнозов по МКБ-10.

Резюме основного результата исследования

Таким образом, выявлен статистически значимый рост распространенности различных форм зоба, тиреотоксикоза, синдрома йодной недостаточности, статистически значимый рост заболеваемости тиреотоксикозом. Отмечено снижение заболеваемости различными формами зоба. В отношении заболеваемости синдромом йодной недостаточности также получен рост, однако данные статистически незначимы.

Обсуждение основного результата исследования

По мнению авторов, положительная (рост распространенности/заболеваемости) или отрицательная (снижение распространенности/заболеваемости) динамика свидетельствует о неэффективности или эффективности соответственно проводимых профилактических мероприятий по борьбе с ЙД.

Выявленный нами статистически значимый рост распространенности и заболеваемости указанных заболеваний можно рассматривать как компенсаторную реакцию на сохраняющийся дефицит йода на территории РФ. Статистически значимый рост распространенности и заболеваемости тиреонидитом можно объяснить ростом аутоиммунной патологии, совершенствованием уровня диагностики, а также, в некоторых случаях, гипердиагностикой (например, при постановке диагноза аутоиммунного тиреоидита у лиц с бессимптомным носительством антитиреоидных антител). В то же время в популяции отмечена тенденция к снижению заболеваемости зобом. При этом следует отметить, что, несмотря на намеченную тенденцию, его показатель у всего населения РФ не достиг своего спорадического уровня, что свидетельствует о неудовлетворительной организации профилактической работы по устранению ЙД в большинстве регионов РФ.

Кроме того, на примере стран, имеющих законодательное всеобщее йодирование соли, продемонстрированы значительные успехи.

Ранее авторы сообщали о снижении заболеваемости диффузным эндемическим зобом в республике Беларусь: более чем в 10 раз за 13 лет на фоне программы обязательного йодирования соли [12].

В 1994 г. программа всеобщего йодирования соли была принята в Пакистане. Позднее для оценки состояния питания (включая дефицит йода) населения были проведены два национальных исследования: первое в 2001 г., а второе — спустя десятилетие, в 2011 г. [13, 14]. Результаты этих исследований выявили существенные улучшения. Распространенность йодо-

дефицита у детей школьного возраста (6–12 лет) была снижена до 36,7% в 2011 г. с 63,7% в 2001 г., а распространенность среди женщин репродуктивного возраста (15–49 лет) снизилась с 76,3 до 48%. Усилия, принятые в течение десятилетия, привели к снижению распространенности ЙДЗ на 50% [15], и страна получила статус адекватного йодного обеспечения, согласно рекомендуемым ВОЗ критериям.

Высокая распространенность зоба, вызванного ЙД (среднее содержание йодида калия — 5,6 мг/кг соли, медианная концентрация йода в моче составляла 68 мкг/л), наблюдалась в Хорватии по данным исследований 1991 г. и 1995 г., когда содержание йодида калия в соли составляло 10 мг/кг соли. В новом постановлении, введенном в 1996 г., содержание йодида калия в соли составило 25 мг/кг соли, что привело к увеличению медианной концентрации йода в моче до 248 мкг/л. Впоследствии, до 2018 г., распространенность зоба оценивалась только в двух небольших исследованиях. В 2018 г. проведено исследование, изучавшее распространенность и этиологию зоба у 3594 школьников через 17 лет после увеличения концентрации йодида калия в соли. Зоб был обнаружен у 32 детей (0,89% против 2,8% в 1991 г., $p < 0,00001$, и 27% в 1995 г., $p < 0,00001$). Субклинический гипотиреоз обнаружен у троих детей. Авторы делают вывод, что повышенное поступление йода снижает распространенность зоба [5].

Известно, что заболеваемость умеренным гипертиреозом выше в районах с ЙД, чем в районах с достаточным содержанием йода, и снижается после внедрения универсальных программ йодирования соли [16].

На территориях с адекватным потреблением йода приблизительно 80% гипертиреоза приходится на долю пациентов с болезнью Грейвса, в то время как в районах с ЙД токсический многоузловой зоб и токсическая аденома составляют 50% всех случаев гипертиреоза [17]. Это обстоятельство обусловлено тем, что на фоне длительно существующего ЙД сформировавшиеся узлы ЩЖ со временем приобретают автономию и вырабатывают тиреоидные гормоны, независимо от влияния тиреотропного гормона [18, 19].

Массовую йодную профилактику на сегодняшний день успешно проводят в большинстве стран мира, в том числе в США, Канаде, Китае, европейских странах.

Распространенность зоба в материковом Китае сократилась почти вдвое после введения в 1996 г. программы всеобщего йодирования соли. Авторы отмечают, что избыток йода также может вызывать развитие заболеваний ЩЖ, в связи с чем стандарты йодирования соли должны быть установлены в соответствии с местными условиями [20].

Среди недавно опубликованных работ стоит отметить, к примеру, ситуацию на Шри-Ланке, где всеобщее йодирование соли было введено в 1995 г. При проведении массового исследования (16 910 школьников) распространенность зоба при пальпации была значительно снижена — с 18,6% до 2,1% ($p < 0,05$) [21].

Другие страны, не имеющие законодательного регулирования проблемы ЙД, также сообщают о необходимости его введения [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа динамики эпидемиологических показателей показан рост распространенности зоба, синдрома врожденной йодной недостаточности у всего населения РФ, что свидетельствует об отсутствии положительной динамики на фоне проводимых региональных мероприятий. Также продемонстрирован рост распространенности тиреоидита, тиреотоксикоза; рост заболеваемости тиреоидитом, гипотиреозом, тиреотоксикозом. Существующие на сегодняшний день подходы к йодной профилактике недостаточно эффективны, что диктует необходимость внедрения всеобщего обязательного йодирования соли на территории РФ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания на выполнение научно-исследовательской

работы (НИР) «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий как основа профилактики и персонализации лечения», период 2020–2023 гг.

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.

Благодарности. Мы благодарим Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения МЗ РФ, отдельно директора департамента, Поликарпова Александра Викторовича, а также Какорину Екатерину Петровну за предоставленные данные государственной статистики. А также благодарим Панфилова Константина Олеговича, сотрудника ПАО «Сбербанк», за помощь в обработке статистических данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hetzel BS. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet*. 1983;2(8359):1126–1129. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(83\)90636-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(83)90636-0)
- Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(4):286–295. doi: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(14\)70225-6](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70225-6)
- Rosen SR, Ovadia YS, Anteby EY, et al. Low intake of iodized salt and iodine containing supplements among pregnant women with apparently insufficient iodine status — time to change policy? *Isr J Health Policy Res*. 2020;9(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/s13584-020-00367-4>
- Pearce EN, Andersson M, Zimmermann MB. Global iodine nutrition: Where do we stand in 2013? *Thyroid*. 2013;23(5):523–528. doi: [10.1089/thy.2013.0128](https://doi.org/10.1089/thy.2013.0128)
- Vučinić M, Kušec V, Dundović S, et al. The effect of 17 years of increased salt iodization on the prevalence and nature of goiter in Croatian schoolchildren. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(9):995–1000. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0129>
- Ma ZF, Skeaff SA. Assessment of Population Iodine Status. In *Iodine Deficiency Disorders and Their Elimination*. Cham, Switzerland: Springer; 2017: 15–28.
- Sun D, Codling K, Chang S, et al. Eliminating Iodine Deficiency in China: Achievements, Challenges and Global Implications. *Nutrients*. 2017;9(4):361. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9040361>
- Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Платонова Н.М., и др. Йододефицитные заболевания щитовидной железы в Российской Федерации: современное состояние проблемы. Аналитический обзор публикаций и данных официальной государственной статистики (Росстат) // *Consilium medicum*. — 2019. — Т. 21. — №4. — С. 14–20. [Melnichenko GA, Troshina EA, Platonova NM, et al. Iodine deficiency thyroid disease in the Russian Federation: the current state of the problem. Analytical review of publications and data of official state statistics (Rosstat). *Cons Medicum*. 2019;21(4):14–20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190337>
- Платонова Н.М. Йодный дефицит: современное состояние проблемы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2015. — Т. 11. — №1. — С. 12–21. [Platonova NM. Iodine deficiency: current status. *Clin Exp Thyroidol*. 2015;11(1):12–21. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket2015112-21>
- Алферова В.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д., и др. Йодная обеспеченность в России и мире: что мы имеем на 2019 год? // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2019. — Т. 15. — №2. — С. 73–82. [Alferova VI, Mustafina SV, Rymar OD, et al. Iodine status of the population in Russia and the world: what do we have for 2019? *Clin Exp Thyroidol*. 2019;15(2):73–82. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket10353>
- Laurberg P, Jørgensen T, Perrild H, et al. The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(2):219–228. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02210>
- Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А., Панфилов К.О. Аналитический обзор по результатам мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2015 гг. // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №1. — С. 21–37. [Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA, Panfilov KO. The analytical review of monitoring of the basic epidemiological characteristics of iodine deficiency disorders among the population of the Russian Federation for the period 2009–2015. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(1):21–37. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9308>
- National Nutrition Survey (NNS) Aga Khan University. In collaboration UNICEF–Pakistan Medical Research Council (PMRC), Nutrition Wing, Cabinet Division, Ministry of Health, Pakistan; Islamabad, 2001.
- National Nutrition Survey of Pakistan. PMRC, Nutrition Wing, Cabinet Division, Government of Pakistan; Islamabad, 2011. P. 33–34.
- ICCIDD Striking progress against IDD in Pakistan; 50% decrease in iodine deficiency in children over the past decade. *IDD News Lett*. 2013;2(41):5–20.
- Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, et al. Lower prevalence of mild hyperthyroidism related to a higher iodine intake in the population: prospective study of a mandatory iodization programme. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(3):440–445. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03493.x>
- Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(1):13–27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.08.013>
- Krohn K, Paschke R. Clinical review 133: Progress in understanding the etiology of thyroid autonomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(7):3336–3345. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.7.7642>
- Paschke R, Ludgate M. The thyrotropin receptor in thyroid diseases. *N Engl J Med*. 1997;337(23):1675–1681. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199712043372307>
- Khattak RM, Ittermann T, Nauck M, et al. Monitoring the prevalence of thyroid disorders in the adult population of Northeast Germany. *Popul Health Metr*. 2016;14:39. doi: <https://doi.org/10.1186/s12963-016-0111-3>
- Jayatissa R, Gorstein J, Okosieme OE, et al. Stable Iodine Nutrition During Two Decades of Continuous Universal Salt Iodisation in Sri Lanka. *Nutrients*. 2020;12(4):1109. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12041109>
- Rosen SR, Ovadia YS, Anteby EY, et al. Low intake of iodized salt and iodine containing supplements among pregnant women with apparently insufficient iodine status — time to change policy? *Isr J Health Policy Res*. 2020;9(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/s13584-020-00367-4>
- Iodine global network. Annual report. 2019. Available from: https://www.ign.org/cm_data/2019_IGN_Annual_Report_051820.pdf

Рукопись получена: 16.05.2020. Одобрена к публикации: 09.04.2021. Опубликовано online: 24.04.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Панфилова Елена Александровна** [Elena A. Panfilova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2770-1205>; eLibrary SPIN: 6686-1620; e-mail: e4erepanova@gmail.com

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2018 гг. // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №2. — С. 10-19. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12433>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: analytical report for the period 2009–2018. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):10-19. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12433>

РАЗВИТИЕ ДЕСТРУКТИВНОГО ТИРЕОИДИТА И САХАРНОГО ДИАБЕТА ПОСЛЕ ТРЕХ ВВЕДЕНИЙ ПЕМБРОЛИЗУМАБА ПО ПОВОДУ МЕЛАНОМЫ КОЖИ



© А.А. Глибка^{1*}, Г.А. Мельниченко¹, М.С. Михина¹, Н.В. Мазурина¹, Г.Ю. Харкевич²

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Экспоненциальный рост применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб) в качестве нового стандарта лечения злокачественных опухолей приводит к увеличению случаев иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ), обусловленных активацией иммунной системы. Эндокринные иоНЯ — третьи по частоте выявления. При этом щитовидная железа наиболее подвержена аутоиммунной агрессии, вызванной ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, и ассоциирована с использованием анти-PD-1-моноклональных антител. В то время как гипофизит чаще развивается на фоне терапии анти-CTLA-4-моноклональными антителами. Такие иоНЯ, как сахарный диабет, гипопаратиреоз, поражения гонад, встречаются крайне редко (около 1% случаев).

Мы представляем клинический случай пациентки с меланомой кожи, которой была назначена терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (препаратом пембролизумаб). На фоне данной терапии после 3 введений развились иоНЯ, в том числе с поражением эндокринных органов. Наибольший интерес представляет развитие сразу двух эндокринных иоНЯ: деструктивного тиреоидита (с короткой фазой тиреотоксикоза и последующим стойким гипотиреозом) и сахарного диабета. Мы постарались наиболее полно отразить хронологию заболеваний и их особенности для привлечения внимания эндокринологов, онкологов, терапевтов, семейных врачей и врачей других смежных специальностей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ингибиторы контрольных точек иммунного ответа; пембролизумаб; тиреотоксикоз; гипотиреоз; сахарный диабет; меланома; клинический случай.

DEVELOPMENT OF DESTRUCTIVE THYROIDITIS AND DIABETES MELLITUS AFTER THREE INJECTIONS OF PEMBROLIZUMAB FOR SKIN MELANOMA

© Anastasiya A. Glibka^{1*}, Galina A. Mel'nichenko¹, Margarita S. Mikhina¹, Natalya V. Mazurina¹, Galina Yu. Kharkevich²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

The exponential rise in the use of immune checkpoint inhibitors (Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab, and Avelumab) as the new standard for cancer treatment increase the incidence the immune-related adverse events due to immune activation. Endocrine immune-related adverse events are the third most commonly reported. Thyroid gland is most susceptible to autoimmune dysfunctions from immune checkpoint inhibitors and associated with the use of anti-PD-1 monoclonal antibodies. Hypophysitis develops more often during therapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibodies. But such immune-related adverse events as diabetes mellitus, hypoparathyroidism are rare (about 1% of cases).

We present a clinical case of the patient with skin melanoma who was prescribed therapy with immune checkpoints inhibitors (Pembrolizumab). Immune-related adverse events developed with damage to the endocrine organs after 3 Pembrolizumab injections. Of greatest interest is the development of two endocrine immune-related adverse events at once: destructive thyroiditis (with a short phase of thyrotoxicosis and subsequent persistent hypothyroidism) and diabetes mellitus. We tried to reflect the chronology of diseases and their features as fully as possible for endocrinologists, oncologists, therapists, family doctors and other medical doctors of related specialties.

KEYWORDS: immune checkpoint inhibitors; Pembrolizumab; thyrotoxicosis; hypothyroidism; diabetes mellitus; melanoma; clinical case.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В 2018 г. James P. Allison и Tasuku Honjo была присуждена Нобелевская премия мира по медицине за открытие принципиально нового подхода в лечении злокачественных новообразований [1]. Противоопухолевый эффект данного вида иммунотерапии реализуется через блокирование

контрольных сигнальных путей CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4), PD-1 (белок запрограммированной клеточной гибели-1) и PD-L1 (лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели-1), что приводит к усилению противоопухолевой активности иммунной системы и сопровождается улучшением показателей общей выживаемости при целом ряде опухолей [2].

Изучение механизмов регуляции иммунного контроля привело к созданию нового класса иммуноонкологических препаратов — ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (immune checkpoint inhibitors; ИКТИО). Впервые ИКТИО были одобрены FDA в 2011 г. для лечения метастатической меланомы — анти-CTLA-4-моноклональное антитело (ипилимумаб). В 2014 г. были одобрены FDA два препарата из подгруппы анти-PD-1-моноклональных антител (ниволумаб и пембролизумаб), а уже в 2016 г. — три препарата из подгруппы анти-PD-L1-моноклональных антител (атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб). В РФ регистрация всех этих препаратов происходила в 2016–2019 гг. [3]. Спектр онкологических заболеваний, для которых одобрено использование ИКТИО, непрерывно увеличивается.

Использование данного типа противоопухолевой иммунотерапии сопровождается риском (через модуляцию Т-лимфоцитов) развития иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ). Эндокринные иоНЯ по частоте выявления занимают 3-е место, уступая лишь поражениям кожи и желудочно-кишечного тракта [2, 4]. Более редкими видами иоНЯ являются поражение нервной системы, печени, легких и других органов. На сегодняшний день выделяется ассоциация между определенной подгруппой ИКТИО и пораженным органом эндокринной системы. Так, при использовании анти-CTLA-4-моноклонального антитела чаще встречаются гипопизиты (особенно у пожилых мужчин), а при лечении анти-PD-1-моноклональными антителами — дисфункции щитовидной железы. Такие иоНЯ, как сахарный диабет, гипопаратиреоз, поражение гонад, развиваются крайне редко, что не позволяет на данном этапе отследить их взаимосвязь с определенной подгруппой ИКТИО.

Все иоНЯ описываются в соответствии с классификацией CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) от наиболее легкой степени (1) до крайне тяжелой (4) и регистрации летального исхода вследствие пораженного иоНЯ (5) [5]. Чаще встречаются эндокринные иоНЯ 1–2-й степени [2].

С учетом тяжести проявлений основного онкологического заболевания, стертой клинической картины иоНЯ [6, 7], быстро прогрессирующего течения (в отличие от классических аутоиммунных заболеваний эндокринной системы) [8], необратимости поражения [7, 8] и, в ряде случаев, жизнеугрожающего характера (например, гипопизит с развитием вторичной надпочечниковой недостаточности, микседематозная кома, тяжелый тиреотоксикоз, fulminantный сахарный диабет, аденолит) [6], необходимо своевременное выявление эндокринных иоНЯ. Полноценно назначенная терапия дает возможность продолжить иммунотерапию ИКТИО основного заболевания в полном объеме, а также улучшает качество жизни пациента [6, 9].

Далее представлен клинический случай пациентки, у которой развилось несколько иоНЯ после 3 внутривенных введений лекарственного препарата из подгруппы анти-PD-1-моноклональных антител (пембролизумаб) в качестве адъювантной иммунотерапии после удаления метастазов меланомы кожи левой стопы в паховых лимфоузлах (pT2aN1aM0 St IIIa, BRAF mut).

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка О., 34 лет, поступила в стационар НМИЦ эндокринологии с жалобами на общую слабость, нестабильные показатели гликемии (от 2,9 до 17,0 ммоль/л), утомляемость, жажду, эпизоды гипогликемий (3–4 раза в неделю) и приливов.

Из анамнеза (*anamnesis morbi*) известно, что в 2018 г. при проведении педикюра выявлено пигментное образование в пяточной области в виде черного пятна с кровяными вкраплениями размером до 0,3 см. Данное образование не беспокоило, но постепенно увеличивалось в размерах.

В апреле 2019 г. пациентка заметила дефект тканей и кровоточивость (в утренние часы и во время ходьбы). В связи с онкологической настороженностью обратилась к врачу. При осмотре на коже стопы по внутренней поверхности определялось: экзофитное образование, многослойное, с наличием гиперкератоза, роговых масс, активно кровоточащее при удалении кератоза, край пигментирован (гемосидерин в мицелии), до 6 мм в диаметре. При цитологическом исследовании соскоба с поверхности образования кожи: кровь, роговые массы, немногочисленные нейтрофильные лейкоциты и лимфоциты, клетки многослойного плоского эпителия без атипии. Ввиду полученных данных (отсутствия опухолевых клеток в соскобе и типичной пигментной сети в образовании, наличия гиперкератоза и слоистости процесса, присутствия визуально гемосидерина в мицелии) процесс рассматривался как очаговый микоз, был рекомендован прием противогрибковых препаратов в течение 2 нед.

Однако в последующие месяцы был отмечен медленный рост экзофитного компонента образования. Летом 2019 г. выполнена тотальная биопсия фрагмента кожи левой стопы с изъязвлениями и некрозом с последующим гистологическим подтверждением меланомы кожи на медиально-подошвенной поверхности средней трети левой стопы: эпителиоидно- и невоклеточная узловая меланома кожи стопы со скудным пигментом, большим числом митозов, выраженной лимфоидной инфильтрацией (уровень инвазии по Кларку 3–4, толщина опухоли по Бреслоу — 1,2 мм), в краях резекции опухолевые клетки не определялись. Вторым этапом проведена резекция послеоперационного рубца с комбинированной пластикой дефекта кожным лоскутом на сосудистой ножке и свободным кожным лоскутом из области верхней трети левого бедра, а также биопсия сторожевого лимфоузла. В 1 и 3 сигнальных лимфоузлах выявлен метастаз беспигментной, эпителиоидноклеточной меланомы с высокой митотической активностью (12 митозов на 1 мм²), 0,3 см в наибольшем измерении, без выхода за пределы капсулы в узлах. В опухоли также выявлена мутация BRAF c.1799T>A (p.V600E).

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, остеосцинтиграфии данных за отдаленные метастазы не получено.

Осенью 2019 г. пациентке начата адъювантная иммунотерапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Проведено три введения пембролизумаба 1 раз в 3 нед. Первое введение препарата (150 мг) пациентка перенесла удовлетворительно, однако начала ощущать нехватку воздуха (постоянно открывала окна для проветривания,

выходила на свежий воздух, ночью спала только с открытыми окнами). После 2-го введения (200 мг) отметила ухудшение самочувствия через 16 сут: появились сильная головная боль, тошнота, перепады в аппетите (гипорексия, затем гиперорексия), изменение вкусовых ощущений (гипогевзия, затем гипергевзия), слабость, сонливость, переходящая в бессонницу, повышенная утомляемость, эпизоды раздражительности, сменяющиеся апатией. После 3-го введения пембролизумаба (200 мг) к усилившимся указанным ранее симптомам добавились следующие: сухость во рту и на кожных покровах, полидипсия, нарушение зрения, зуд во влагалище, трудности в концентрации внимания. Самостоятельно измерила гликемию — 15,3 ммоль/л. Иммуноterapia пембролизумабом отменена.

В декабре 2019 г. пациентка была госпитализирована в эндокринологический стационар областной больницы, где выставлен диагноз «сахарный диабет 1 типа» с учетом наличия кетонурии+++, уровней гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) — 7,5% и С-пептида — 0,01 нг/мл (1,1–4,4) и инициирована интенсифицированная базис-болюсная инсулинотерапия (инсулины гларгин и аспарт). Обучение пациентки не проводилось, несмотря на титрацию доз инсулина сохранялась выраженная гипергликемия до 18,0 ммоль/л, в связи с чем по месту жительства проведена смена инсулинов на деглудек и глулизин. В ходе госпитализации также выявлен тиреотоксикоз: тиреотропный гормон (ТТГ) 0,01 мкМЕ/мл, свободный тироксин (Т4 своб.) 28,58 пмоль/л, свободный трийодтиронин (Т3 своб.) 6,54 пмоль/л, антитела (АТ) к тиреопероксидазе (ТПО) 0,8 МЕ/мл (0–9,0), АТ к рец. ТТГ 0,45 МЕ/мл (0–1,75). УЗИ щитовидной железы: общий объем 12,9 см³, структура однородная, эхогенность умеренно сниженная, при цветном доплеровском картировании (ЦДК) кровотоков в паренхиме не изменен, узловых образований и увеличенных лимфоузлов не выявлено. Состояние было расценено как тиреотоксикоз, назначен тиамазол 10 мг утром и 5 мг вечером.

Тогда же проводилось контрольное обследование по поводу основного (онкологического) заболевания. КТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием — без вторичной патологии. При УЗИ: в проекции левой пятки в области послеоперационного рубца определялся инфильтрат (26×46 мм) с эконегативными включениями, рядом идентичный инфильтрат (до 17 мм). Мультиспиральная КТ левой стопы: в мягких тканях левой пяточной области участок уплотнения до 28×16×17 мм. Выполнена биопсия образования левой пяточной области: в мазках на фоне крови и бесструктурной субстанции фрагменты соединительной ткани, разрозненные немногочисленные мелкие мономорфные клетки мезенхимальной природы, вероятно, фибропластического ряда без признаков атипии — опухолевых элементов в пределах доставленного материала не обнаружены. УЗИ мягких тканей и периферических лимфоузлов: признаки незначительной гиперплазии левого пахового лимфоузла. Был рекомендован динамичный контроль.

В течение 1 мес пациентка принимала указанную дозу тиамазола, который затем был отменен: ТТГ 0,068 мкМЕ/мл (0,27–4,2), Т4 своб. 13,0 пмоль/л (10,8–22), Т3 своб. 3,56 пмоль/л (3,1–6,8), АТ к ТПО 13,26 МЕ/мл (0–34). УЗИ щитовидной железы: общий объем 11,15 см³, структура однородная, с единичными фолликулами (до 15 мм), эхогенность обычная, увеличенных лимфоузлов шеи не выявлено.

В феврале 2020 г. обратилась в НМИЦ эндокринологии амбулаторно с жалобами на значительные колебания гликемии в течение дня (от 2,9 до 17,0 ммоль/л), также представила результаты анализов: ТТГ 8,290 мкМЕ/мл (0,27–4,2), Т4 своб. 9,65 пмоль/л (10,8–22), Т3 своб. 3,43 пмоль/л (3,1–6,8), АТ к ТПО 12 МЕ/мл (0–34) — состояние расценено как деструктивный тиреоидит, гипотиреоидная фаза. Пациентка была госпитализирована для дообследования, подбора необходимой терапии и обучения.

По данным анамнеза (*anamnesis vitae*) известно, что с раннего детства были трудности при плановой вакцинации (развитие аллергической реакции в виде кашля), затем постепенно развился астматический компонент на сырость (наблюдалась у пульмонолога). В 6 лет — аденонидэктомия; в 2006 г. — ДТП с переломом левой лодыжки (лечение — гипсовая повязка).

Аллергическая реакция на витамины группы С (дерматит); бытовую химию (контактный дерматит); цветение, пыль, сырость (ринит + астматический компонент).

Наследственность: у матери — гиперплазия эндометрия при менопаузе, ожирение 2 степени; у отца — хроническая венозная недостаточность (оперативное лечение); у бабушки (по отцу) — резекция щитовидной железы (по поводу зоба), ожирение 2 степени, гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), сахарный диабет (СД) 2 типа (диета), панкреатит (панкреонекроз — причина смерти); у бабушки (по отцу) — ГБ, ИБС, СД 2 типа (гликлазид + диета), панкреатит, ИМ (4 раза, причина смерти — обширный ИМ); у бабушки (по матери) — ГБ, хроническая сердечная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения; у двоюродной сестры (по отцу) — рак яичника (односторонняя овариэктомия + химиотерапия), ремиссия более 5 лет; у двоюродного дедушки и бабушек (по отцу) — СД 2 типа.

Гинекологический анамнез — трое родов: 2003 г. — естественные роды (здоровый сын, 60 см, 4230 г); 2013 г. — естественные роды (здоровый сын, 57 см, 3960 г); 2016 г. — лапароскопическая аппендэктомия на сроке 22–23 недели, затем антенатальная гибель плода на сроке 28–29 недель, роды, мертворожденный сын (результаты гистологии — лейкоцитарный плацентит); аборт нет.

При осмотре вес 72 кг, рост 162 см, ИМТ 27,2 кг/м². В области послеоперационной раны (по медиальной поверхности свода левой стопы) — рубец бледно-розового цвета без признаков воспаления, с признаками приживления трансплантата. Менструальный цикл не нарушен, со слов. По органам и системам без особенностей.

При лабораторном обследовании: HbA_{1c} 8,3%; гемоглобин 104 г/л (112–153); гематокрит 32,6% (35–46); эритроциты $3,76 \times 10^{12}$ кл/л (3,8–5,2); С-пептид 0,01 нг/мл (1,1–4,4); ТТГ 2,493 мМЕ/л (1,1–4,4); креатинин 65,4 мкмоль/л (50–98) — скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД–ЕПІ 105,73 мл/мин/1,73 м²; Са общ. 2,3 ммоль/л (2,15–2,55); общий холестерин 4,7 ммоль/л (3,3–5,2); липопротеины низкой плотности (ЛПНП) 3,079 ммоль/л (1,1–3); липопротеины высокой плотности 1,143 ммоль/л (1,15–2,6); триглицериды 0,72 ммоль/л (0,1–1,7).

До момента госпитализации в НМИЦ эндокринологии аутоантитела к антигенам поджелудочной железы не исследовались, поэтому было принято решение о проведении серологического исследования крови для дифференциальной диагностики типа СД (табл. 1) [10].

Таблица 1. Антитела к β -клеткам поджелудочной железы

Показатель	Полученные данные, Ед/мл	Референсный интервал, Ед/мл
АТ к IAA	2,59	0–10
АТ к GAD	700	0–10
АТ к IA-2	<1	0–10
АТ к ICA	15	0–1
АТ к ZnT-8	<10	0–15

Примечания: АТ к IAA — антитела к инсулину; АТ к GAD — антитела к глутаматдекарбоксилазе; АТ к IA-2 — антитела к тирозинфосфатазе; АТ к ICA — антитела к поверхностным антигенам; АТ к ZnT-8 — антитела к транспортеру цинка. Таким образом, был подтвержден аутоиммунный генез сахарного диабета.

Таблица 2. Гликемический профиль за время нахождения в стационаре, ммоль/л

День	Перед завтраком	Через 2 ч после завтрака	Перед обедом	Через 2 ч после обеда	Перед ужином	Через 2 ч после ужина	21:00	03:00	06:00
1	–	9,3	4,9	7,2	6,3	4,6	4,7	6,2	10
2	11,3	7,5	3,6	9,3	10,9	–	12,0	11,9	17,4
3	14,4	11,1	9,4	4,8	3,4	10,7	9,5	5,6	9,6
4	9,9	5,6	4,6	8,4	8,3	11,9	11,7	6,3	6,4
5	7,3	–	–	–	–	–	–	–	–

Также пациентка была консультирована кардиологом. По данным ХМ-ЭКГ зарегистрировано: 18 000 одиночных мономорфных желудочковых экстрасистол (ST-T без диагностически значимой динамики), был рекомендован прием метопролола сукцината 25 мг утром.

Во время госпитализации осуществлен подбор дозы продленного инсулина, а также углеводных коэффициентов и фактора чувствительности к инсулину, проведено индивидуальное обучение основным принципам достижения целевых показателей гликемии. Благодаря тщательному мониторингу гликемии (9 раз в сутки) выявлен феномен «утренней зари» и был дополнительно назначен инсулин глулизин в дозе 1 Ед (табл. 2).

Учитывая развитие СД [6, 8, 9, 13–15] как ионНЯ после терапии ИКТИО (в нашем случае пембролизумаба), было принято решение о кодировании СД по МКБ-10: E13.9. Другие уточненные формы сахарного диабета без осложнений.

Итоговый диагноз сформулирован следующим образом: Сахарный диабет вследствие терапии ингибиторами иммунного ответа по поводу меланомы кожи. Деструктивный тиреоидит, гипотиреодная фаза, медикаментозная компенсация. Меланома кожи левой стопы pT2aN1aM0 St IIIa. Иссечение от 17.07.2019 г., 21.08.2019 г. — резекция послеоперационной раны на коже левой стопы с комбинированной пластикой дефекта (лоскутом на сосудистой ножке и свободным кожным лоскутом) с биопсией сторожевого лимфатического узла (БСЛУ). Состояние на фоне иммунотерапии пембролизумабом с 18.10.2019 г. — 3 сеанса. Мутация BRAF V600E. Анемия легкой степени тяжести. Индивидуальный целевой уровень HbA_{1c} <6,5%.

При выписке из стационара пациентке было рекомендовано: инсулин деглудек 23–25 Ед в 8.00; инсулин глулизин 4–12 Ед (углеводный коэффициент: 1 ХЕ:2 Ед перед завтраком, 1 ХЕ:1,5 Ед перед обедом, 1 ХЕ:1 Ед перед ужином, 1 ХЕ:1,5 Ед после 21.00; дополнительно

1 Ед в 5.00; ФЧИ (фактор чувствительности к инсулину) 2,5 ммоль/л/Ед; левотироксин натрия 50 мкг (контроль ТТГ через 4–6 нед); метопролола сукцинат 25 мг утром; осуществление самоконтроля гликемии не менее 4 раз в сутки; количественная оценка углеводов по системе «хлебных единиц»; описана регулярность динамического обследования, а также дообследование по выявленной анемии и дислипидемии.

Неоднократно была консультирована онкологами на предмет необходимости возобновления адъювантной терапии пембролизумабом — с учетом отсутствия прогрессирования основного онкологического заболевания принято решение о воздержании от применения ИКТИО.

В течение 1 мес принимала метопролола сукцинат 25 мг утром, затем еще через 1 мес повторно проведено ХМ-ЭКГ и зарегистрировано: 506 одиночных мономорфных желудочковых экстрасистол, 7 эпизодов бигеминии (ST-T без диагностически значимой динамики) — терапия отменена.

Через 4 мес после описанной нами госпитализации и через 7 мес после последней инфузии пембролизумаба у пациентки О. развилась витилигоподобная гипопигментация под нижней губой и в области промежности.

На момент написания клинического случая пациентка О. достигла околоцелевых показателей гликемии: HbA_{1c} 7,5% (рис. 1).

Гипотиреоз медикаментозно компенсирован: ТТГ 2,1 мМЕ/мл (0,27–4,2), Т4 своб. 16,45 пмоль/л (10,8–22), Т3 своб. 4,22 пмоль/л (3,1–6,8). Амбулаторно проводилась коррекция дозы левотироксина натрия (табл. 3 и рис. 2).

С целью лечения железодефицитной анемии осуществляется терапия пероральным железосодержащим препаратом: гемоглобин 120 г/л (120–180), гематокрит 34,1% (36–56), эритроциты $3,94 \times 10^{12}$ кл/л (3,8–5,3); сыовороточное железо 12,8 мкмоль/л (7–31).

01.12.2020	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Глюкоза, ммоль/л	4,3	6,6						6,7	4,8	4,2	4,8	7,7					4,2	4,1	6,4	4,2		6,7		
Углеводы, ХЕ	0,3									5,1			5,7						6	1,3			0,5	
Болюс., Ед								1	8			12							4			1	1	
Базал., Ед								25																

Рисунок 1. Гликемический профиль за сутки

Таблица 3. Результаты гормонального исследования функции щитовидной железы до первого введения пембролизумаба и до момента описания клинического случая

Дата	ТТГ, мкМЕ/л	T4 своб., пмоль/л	T3 своб., пмоль/л	Лекарственная терапия
07.10.2019	0,91	17,88	-	
27.11.2019	0,016	29,09	-	
16.12.2019	0,01	28,58	6,54	Тиамазол 10 мг утром и 5 мг вечером
20.12.2019	0,01	26,13	4,36	
24.12.2019	0,005	19,52	6,13	
11.01.2020	0,068	13	3,56	Отмена тиамазола
11.02.2020	8,29	9,65	3,43	Левотироксин натрия 50 мкг
20.02.2020	7,93	-	-	
23.03.2020	2,9	-	-	Левотироксин натрия 75 мкг
13.04.2020	4,26	-	-	
26.05.2020	2,08	-	-	
08.07.2020	1,225	17,02	6,03	
11.08.2020	1,26	-	-	
19.11.2020	2,1	16,45	4,22	

Примечания: серым цветом выделено назначение терапии.

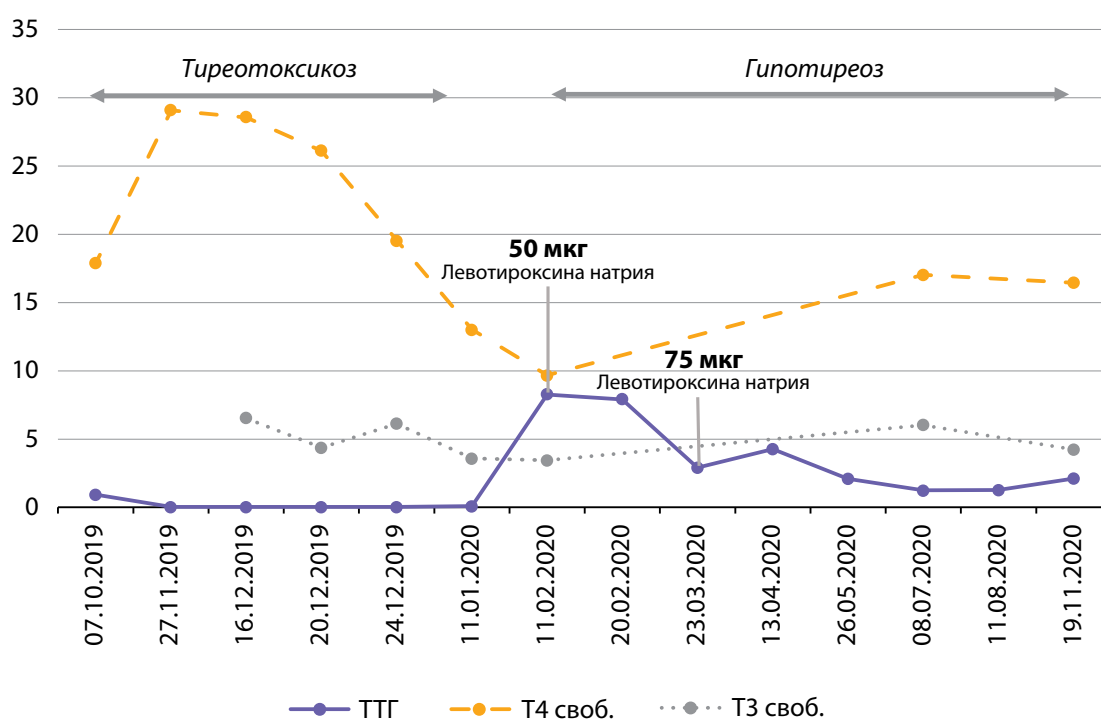


Рисунок 2. Течение деструктивного тиреоидита.

ОБСУЖДЕНИЕ

В описанном нами клиническом случае можно наблюдать гиперергический иммунный ответ, который привел к развитию нескольких иоНЯ с одномоментной манифестацией. Однако если в случае с витилиго при меланоме можно говорить о формировании хорошего ответа на ИКТИО (возможном увеличении чувствительности меланоцитов [2]), а значит, и увеличении общей и безрецидивной выживаемости [11], то причина развития эндокринных поражений неясна. Однако такая витилигоподобная депигментация отличается от классического витилиго (последнее локализуется в фотоэкспонированных участках, и наблюдается феномен Кебнера) [12].

Медиана дебюта эндокринных иоНЯ определяется в диапазоне 7–20 нед [6] от первого введения ИКТИО. У нашей же пациентки впервые выраженная гипергликемия была выявлена на 6-й неделе от начала иммунотерапии: перед каждым введением препарата проводился биохимический анализ крови и наблюдалась нормогликемия (5,0 ммоль/л). Одновременно с СД был диагностирован тиреотоксикоз. При этом до первого введения пембролизумаба функция щитовидной железы не была нарушена (ТТГ 0,91 мкМЕ/мл, Т4 своб. 17,88 пмоль/л).

Стоит отметить, что первой линией в лечении самых разнообразных иоНЯ является назначение глюкокортикоидов. Супрафизиологические дозы, необходимые для купирования побочного процесса, потенциально могут вызвать или усугубить уже имеющуюся гипергликемию. Поэтому оправданным является контроль глюкозы крови при каждом введении ИКТИО и лечении по поводу любого другого иоНЯ [6, 13]. Инициация инсулинотерапии у пациентов с иммуноопосредованным СД не вызывает сомнений, ведение осуществляется по принятым стандартам и клиническим рекомендациям [6].

Решение о назначении тиреостатиков таким пациентам, несмотря на лабораторно подтвержденный тиреотоксикоз, является правомочным при подтверждении болезни Грейвса [6]. Наиболее частым вариантом тиреоидной патологии при использовании ИКТИО является деструктивный тиреоидит с преходящим тиреотоксикозом [6, 8, 14], и целесообразным будет назначение терапии глюкокортикоидами.

Назначение тиреостатиков у таких пациентов (с лабораторно выявленным тиреотоксикозом) не рекомендуется [6] до проведения визуализирующих методов диагностики (УЗИ щитовидной железы, сцинтиграфия) и подтверждения развития болезни Грейвса: возможно усиление цитолитического процесса и усугубление тиреотоксикоза.

Перед назначением левотироксина натрия у пациентов, которым проводилась или проводится терапия ИКТИО, при наличии неспецифических симптомов (выраженная слабость, сонливость, рвота и пр.) или косвенных биохимических лабораторных данных (гипонатриемия, гипогликемия) желательным определением кортизола крови в утренние часы [6, 8, 9] для исключения первичной (крайне редкой) или вторичной (более частой при развитии гипопизита) надпочечниковой недостаточности. В описываемом случае признаков гипокортицизма не наблюдалось.

Сходный клинический случай был представлен Nakami в 2019 г. [13] — развитие СД 1 типа и гипотиреоза у 52-летнего мужчины на фоне монотерапии пембролизумабом. При этом впервые поражение щитовидной железы (тиреотоксикоз, ТТГ 0,09 мМЕ/л) развилось после второго введения препарата с последующим формированием стойкого гипотиреоза (АТ к ТПО отрицательные) после пятого введения пембролизумаба. СД с тяжелым диабетическим кетоацидозом развился через 2 нед после седьмой инфузии анти-PD-1-моноклонального антитела с характерной клинической картиной (тошнота, рвота, полиурия, полидипсия) и биохимическими параметрами (глюкоза 38,6 ммоль/л, кетоны 4,9 ммоль/л (<0,6), С-пептид <0,01 мкг/л (1,1–4,4), HbA_{1c} 8,3%), но отрицательными серологическими показателями (исследовались АТ к GAD и АТ к ICA). По достижении стабилизации состояния (проведение гормональной терапии), ввиду наличия метастазов и достижения хорошего ответа на препарат, терапия пембролизумабом была продолжена.

Использование 2 ИКТИО, направленных на разные мишени воздействия (ипилимумаб + анти-PD-1-или анти-PD-L1-моноклональное антитело), вызывает синергичный противоопухолевый ответ, а значит, и встречаться иоНЯ могут чаще [7, 13, 14]. Так, у другого 52-летнего пациента с метастатической меланомой [11] использовалась комбинированная схема иммунотерапии (ипилимумаб + ниволумаб). Было проведено три введения данных препаратов, после чего пришлось отменить ИКТИО, так как у пациента развился гипопизит с формированием гипопитуитаризма (дефицит ТТГ, ФСГ, ЛГ, ПрЛ, а также кортизола и тестостерона), несахарного и СД. При этом антитела к β-клеткам поджелудочной железы (исследовались АТ к GAD, АТ к IA-2, АТ к ZnT-8) были отрицательными, С-пептид 0,05 нмоль/л (0,4–1,5), HbA_{1c} 7,7%.

Таким образом, с учетом вариабельности и специфичности клинических проявлений иоНЯ, каждый пациент должен быть информирован о признаках наиболее грозных эндокринных иоНЯ (гипопизита, СД, гипопаратиреоза), а также обращать внимание больных на необходимость информирования лечащего врача обо всех новых симптомах.

В отличие от тиреоидных поражений, которые могут развиваться с частотой до 50%, частота развития СД как иоНЯ крайне невелика [8]. Тем не менее следует помнить, что возможно развитие иоНЯ с поражением нескольких эндокринных желез одномоментно. Подобные клинические наблюдения должны детально анализироваться как с целью выявления возможных закономерностей, так и для создания практических рекомендаций для специалистов, сталкивающихся с данной проблемой в своей клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможное развитие иоНЯ при использовании терапии ИКТИО диктует необходимость более внимательно относиться к таким пациентам. Ввиду тяжести состояния клиническая картина может быть стертой, а значит, привести к несвоевременной диагностике эндокринопатий.

Эндокринные иоНЯ чаще соответствуют 1–2 степени по СТАЕ, однако своевременно инициированная терапия не только предотвращает развитие осложнений, но и дает возможность продолжения иммунотерапии основного онкологического заболевания в полном объеме, что увеличивает общую и безрецидивную выживаемость.

Важным для практики является поиск генетических, серологических или биохимических маркеров, которые позволят прогнозировать развитие эндокринных иоНЯ, а также более полно понять механизмы влияния ИКТИО.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках Государственного задания «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий как основа профилактики осложнений и персонализации лечения» (Пер. № АААА-А20-120011790180-4).

Согласие пациентов. Пациентка дала согласие на обработку персональных данных. Информированное согласие на публикацию медицинских данных, представленных в статье (в обезличенной форме) в журнале «Проблемы эндокринологии», от пациентки получено.

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

Участие авторов. Глибка А.А. — дизайн статьи, получение и анализ результатов, обзор литературы, написание текста, оформление рисунков; Мельниченко Г.А. — концепция исследования, окончательное утверждение рукописи для публикации; Михина М.С. — получение и анализ результатов, редактирование текста; Мазурина Н.В. — интерпретация результатов, редактирование текста; Харкевич Г.Ю. — получение и анализ результатов, редактирование текста. 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. NobelPrize.org. [Internet]. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018. [cited 2020 Nov 30]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/summary/>
2. Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Вельц Н.Ю., и др. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств // *Безопасность и риск фармакотерапии*. — 2020. — Т. 8. — №1. — С. 9-22. [Shubnikova EV, Bukatina TM, Velts NYu, et al. Immune checkpoint inhibitors: new risks of a new class of antitumour agents. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(1):9-22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22>
3. Grls.rosminzdrav.ru. [Internet]. [cited 2020 Nov 30]. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
4. Mazarico I, Capel I, Giménez-Palop O, et al. Low frequency of positive antithyroid antibodies is observed in patients with thyroid dysfunction related to immune check point inhibitors. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(12):1443-1450. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01058-x>
5. CTCAE v5.0 incorporates certain elements of the MedDRA terminology. For further details on MedDRA refer to the MedDRA MSSO. [Internet]. [cited 2020 Nov 30]. Available from: <https://www.meddra.org/>
6. Higham CE, Olsson-Brown A, Carroll P, et al. Society for Endocrinology Clinical Committee. Society for endocrinology endocrine emergency guidance: Acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy. *Endocr Connect*. 2018;7(7):G1-G7. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0068>
7. Ferrari SM, Fallahi P, Galetta F, et al. Thyroid disorders induced by checkpoint inhibitors. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018;19(4):325-333. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-018-9463-2>
8. Юдин Д.И., Лактионов К.К., Саранцева К.А., и др. Иммуноопосредованная эндокринопатия у пациентов на фоне лечения ингибиторами контрольных точек // *Медицинский совет*. — 2020. — Т. 9. — С. 16-24. [Yudin DI, Laktionov KK, Sarantseva KA, et al. Immuno-related endocrinopathy in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Medical Council*. 2020;9:16-24. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-9-16-24>
9. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Нуралиева Н.Ф., и др. Диагностика и лечение эндокринологических осложнений иммунотерапии онкологических заболеваний // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — №3 — С. 49-58. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Nuralieva NF, et al. Diagnosis and treatment of endocrinological complications of immunotherapy of oncological diseases. *Obesity and metabolism*. 2018;15(3):49-58. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet9834>
10. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом* / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 9-й выпуск (дополненный). — М.; 2019. [Standards of specialized diabetes care. Ed. by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 9th Edition (revised). Moscow; 2019. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
11. Nardin C, Jeand'heur A, Bouiller K, et al. Vitiligo under anti-programmed cell death-1 therapy is associated with increased survival in melanoma patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(3):770-772. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.11.017>
12. Gracia-Cazaña T, Padgett E, Hernández-García A, et al. Vitiligo-like lesions located over In-transit metastases of malignant melanoma as a clinical marker of complete response to pembrolizumab. *Dermatol Online J*. 2019;25(12):12.
13. Hakami OA, Ioana J, Ahmad S, et al. A case of pembrolizumab-induced severe DKA and hypothyroidism in a patient with metastatic melanoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*. 2019;2019. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-18-0153>
14. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):173-182. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3064>
15. Gunawan F, George E, Roberts A. Combination immune checkpoint inhibitor therapy nivolumab and ipilimumab associated with multiple endocrinopathies. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018;17-0146. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-17-0146>

Рукопись получена: 02.12.2020. Одобрена к публикации: 09.02.2021. Опубликовано online: 15.03.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Глибка Анастасия Андреевна, аспирант [Anastasiya A. Glibka, PhD student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7324-8344>; eLibrary: SPIN 3649-6340; e-mail: anastasiya_glibka@mail.ru

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

Михина Маргарита Сергеевна, н.с. [Margarita S. Mikhina]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4382-0514>;

eLibrary SPIN: 3172-5538; e-mail: docmikhina@mail.ru

Мазурина Наталия Валентиновна, к.м.н. [Natalya V. Mazurina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>;

eLibrary SPIN: 9067-3062; e-mail: natyalmazurina@mail.ru

Харкевич Галина Юрьевна, к.м.н. [Galina Yu. Kharkevich, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5487-2299>;

eLibrary SPIN: 6321-3330; e-mail: gkharkevich@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Глибка А.А., Мельниченко Г.А., Михина М.С., Мазурина Н.В., Харкевич Г.Ю. Развитие деструктивного тиреоидита и сахарного диабета после трех введений пембролизумаба по поводу меланомы кожи // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №2. — С. 20-27. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12698>

TO CITE THIS ARTICLE:

Glibka AA, Melnichenko GA, Mikhina MS, Mazurina NV, Kharkevich GY. Development of destructive thyroiditis and diabetes mellitus after three injections of pembrolizumab for skin melanoma. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):20-27. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12698>

МУКОВИСЦИДОЗ КАК ПОЛИЭНДОКРИННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)



© Н.Б. Чагай^{1,2*}, Г.Я. Хайт^{1,2}, Т.М. Вдовина¹, А.А. Шафорост¹

¹Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр, Ставрополь, Россия

²Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Ген *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane regulator) кодирует синтез одноименного белка, который функционирует как прямой активатор анионного транспорта. Cl^- является наиболее распространенным анионом, в качестве антагониста катионов натрия и калия обеспечивает электронейтральность клеточных мембран в покое, вместе с катионами служит важным осмолитом и формирует поток воды через клеточные мембраны для трансэпителиальной секреции. Железистые клетки при муковисцидозе (МВ) задерживают Cl^- и Na^+ , а выделяемый ими секрет отличается чрезмерной вязкостью. Субнормальная активность *CFTR* приводит к застою мукоцилиарного клиренса, торможению кишечного транспорта.

Помимо экзокринных нарушений, мутации *CFTR* ассоциируются с уменьшением объема, массы, усилением апоптоза β -клеток поджелудочной железы, значительным подавлением экзоцитоза инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой и глюкагоноподобным пептидом-1, гиперглюкагемией на фоне дефекта подавления инсулином функции α -клеток, но снижением максимальной емкости α -клеток.

Дефицит и прогрессирующее снижение минеральной плотности костной ткани являются ожидаемыми вторичными проявлениями МВ ввиду панкреатической экзокринной недостаточности с мальабсорбцией питательных веществ и жирорастворимых витаминов. Но у пациентов с мутацией F508del установлены значимое уменьшение синтеза в остеобластической формации OPG, COX-2, PGE2, повышение активности антианаболического NF- κ B. Речь идет о дефекте канонического сигнального пути (Wnt/ β -катенин), который регулирует экспрессию генов-активаторов остеобластогенеза, разобщении этапности физиологического костного ремоделирования.

Помимо врожденной двусторонней или односторонней аплазии семявыносящих протоков, увеличение частоты мутаций *CFTR* также обнаруживается при необструктивной азооспермии, олиго-, астено- и тератоспермии. *CFTR* участвует во входе HCO_3^- в клетки Сертоли для запуска cAMP-зависимой транскрипции, и его дефекты приводят к подавлению ФСГ-зависимой экспрессии генов сперматогенеза, потере последовательности в каскаде Wnt, разрушению зависимого от PGE2 трансэпителиального взаимодействия и, как следствие, гематотестикулярного барьера.

МВ характеризуется, наряду с классическими признаками, эндокринной дисфункцией поджелудочной железы, остеопорозом с подавлением остеобластогенеза, дефектом сперматогенеза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *CFTR*; муковисцидоз; муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет; остеопороз; врожденная двусторонняя аплазия семявыносящих протоков; необструктивная азооспермия.

CYSTIC FIBROSIS BEING A POLYENDOCRINE DISEASE (REVIEW)

© Natalia B. Chagay^{1,2*}, Gennady Ya. Khayt^{1,2}, Tatyana M. Vdovina¹, Anna A. Shaforost¹

¹Stavropol Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center, Stavropol, Russia

²Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

The cystic fibrosis transmembrane regulator (*CFTR*) gene encodes the synthesis of a protein of the same name, which functions as a direct activator of anionic transport. Chloride is the most abundant anion; as an antagonist of Na^+ and K^+ , it provides electroneutrality of cell membranes at rest; together with cations, it serves as an important osmolyte and forms water flow across cell membranes for transepithelial secretion.

Glandular cells in CF trap Cl^- and Na^+ , and the produced secretion is excessively viscous. Subnormal *CFTR* activity leads to stagnation of mucociliary clearance, inhibition of intestinal transport.

In addition to exocrine disorders, *CFTR* mutations are associated with a decrease in volume, mass, increased apoptosis of β -cells of the pancreas, a significant suppression of insulin exocytosis in response to stimulation with glucose and glucagon-like peptide-1, hyperglucagonemia against the background of a defect in the suppression of α -cell function by insulin, but a decrease in maximum capacity α -cells.

Deficiency and progressive decline in bone mineral density is an expected secondary manifestation of CF due to pancreatic exocrine insufficiency with malabsorption of nutrients and fat-soluble vitamins. However, in patients with the F508del mutation, a significant decrease in the synthesis of OPG, COX-2, PGE2 in the osteoblastic formation, and an increase in the activity of the antianabolic NF- κ B were found. We are talking about a defect in the canonical signaling pathway (Wnt/ β -catenin), which regulates the expression of genes-activators of osteoblastogenesis, dissociation of the stages of physiological bone remodeling.



In addition to congenital bilateral or unilateral aplasia of the vas deferens, an increase in the frequency of CFTR mutations is also found in non-obstructive azoospermia, oligo-, astheno- and teratospermia. CFTR is involved in the entry of HCO_3^- into Sertoli cells to trigger cAMP-dependent transcription and its defects lead to suppression of FSH-dependent gene expression of spermatogenesis, loss of sequence in the Wnt cascade, destruction of the PGE2-dependent transepithelial interaction and, as a consequence, the blood-testicular barrier.

CF is characterized, along with classical signs, by endocrine dysfunction of the pancreas, osteoporosis with suppression of osteoblastogenesis, and a defect in spermatogenesis.

KEYWORDS: CFTR; cystic fibrosis; cystic fibrosis-related diabetes; osteoporosis; congenital bilateral aplasia of the vas deferens; non-obstructive azoospermia.

Муковисцидоз (МВ) является распространенным моногенно-наследуемым заболеванием [1], история изучения которого начинается с момента описания в 1905 г. австрийским иммунологом К. Landsteiner деструктивных изменений в поджелудочной железе (ПЖ) у двух детей с меконияльной непроходимостью [2]. Именно по этой причине первоначально болезнь называли «кистозным фиброзом». Fanconi G. et al. в 1936 г. обратили внимание на связь патологии ПЖ с наличием аномально вязкого секрета в бронхах. «Пробки» из мокроты у пациентов с хроническим кашлем существенно облегчали выявление болезни, став ее ключевым симптомом, поэтому многие специалисты уже в начале 1940-х гг. предпочли данному состоянию название *mucoviscidosis*. В 1949 г. американский педиатр D. Andersen заметил, что пациенты с МВ подвержены развитию теплового шока (прострации) вследствие дегидратации. Настоящим открытием стало обнаружение патологии потовых желез как источника потери соли и обезвоживания [3]. В это же время был предложен тест на определение концентрации Na^+ и Cl^- в потовой жидкости, но для получения больших ее объемов применяли способ обматывания тела пластиковой пленкой, создавая угрозу гиперпирексии. Модифицированная Гибсоном-Куком в 1959 г. потовая проба, основанная на определении концентрации хлоридов биохимическим методом, до сих пор остается золотым стандартом прижизненной диагностики МВ [1]. В 1968 г. Kaplan E. et al. заметили [4], что взрослые мужчины с МВ бесплодны из-за отсутствия семявыносящего протока, а гистологическое исследование ткани яичек выявило изменения в сперматогенезе, часть сперматозоидов с признаками аномалии.

Так, к 70-м гг. XX в. МВ представлялся мультисистемным заболеванием с поражением дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и репродуктивной системы у мужчин. Однако только в результате открытия в 1989 г. гена МВ, регулятора трансмембранной проводимости (cystic fibrosis transmembrane regulator, CFTR) [5],

стали понятны этиопатогенетические механизмы и причины клинического разнообразия данного заболевания.

Ген CFTR локализован в середине длинного плеча 7 аутосомы (7q31.2), содержит 27 экзонов и охватывает 250 000 пар нуклеотидов. Ген кодирует синтез одноименного белка на рибосомах эндоплазматического ретикула большинства эпителиальных клеток (в потовых, слюнных, железах в бронхах, ПЖ, кишечнике, урогенитальном тракте) [1]. CFTR перемещается по секреторному пути к клеточной поверхности, где располагается в билипидном слое мембраны и функционирует как прямой активатор анионного транспорта [6].

Выделено около 2000 мутаций, ответственных за развитие симптомов МВ. Наиболее часто встречающиеся в России: F508del (52,79%), CFTRdele2,3 (6,32%), E92K (2,65%), 2184insA (2,02%), 3849+10kbC>T (1,65%), 2143delT (1,65%), G542X (1,33%), N1303K (1,33%), W1282X (1,11%), L138ins (1,06%) [1]. В кавказских популяциях МВ встречается с частотой 1 на 2500 живорождений. По разным оценкам, во всем мире МВ больны 70–100 тыс. человек [7] (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). Генетический полиморфизм, более высокий риск ассоциируемых с МВ нарушений у гетерозиготных носителей мутации CFTR, низкая частота встречаемости большинства мутаций и их компаундное состояние [8] объясняют чрезвычайную распространенность и выраженное фенотипическое разнообразие заболевания, от тяжелых до субклинических форм. Существенное влияние на степень тяжести и клиническую вариабельность заболевания у лиц с одинаковыми мутациями CFTR оказывают гены-модификаторы — гены, отличные от CFTR, в большинстве кодирующие ионные каналы и/или обмен ионов [9].

CFTR представляет собой крупный белок (1480 аминокислот), разделенный на 2 гомологичные половины, каждая из которых содержит 6 охватывающих мембрану сегментов и нуклеотидсвязывающие домены (NBD1 и -2), связанные регуляторным (R) доменом (рис. 1). Большая

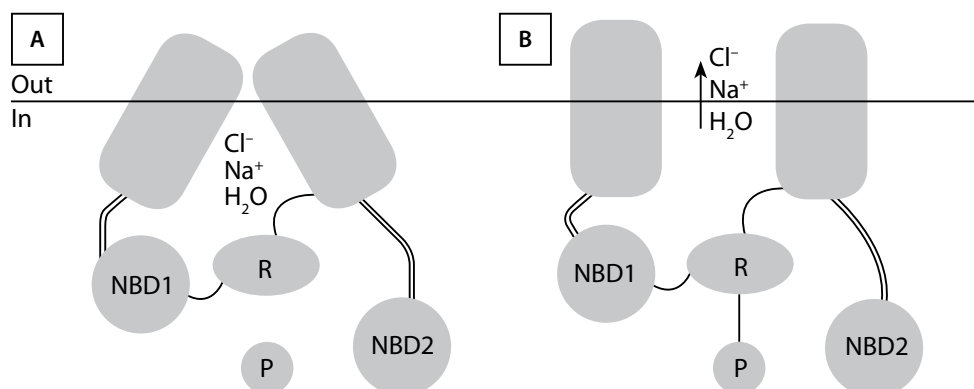


Рисунок 1. Регулятор трансмембранной проводимости (CFTR): закрыт (А), открыт (В).

часть белка погружена в цитоплазму (77%), 19% его находится в мембране, 4% — внеклеточно [10].

Открытие канала — двухэтапный процесс, включающий фосфорилирование и связывание/гидролиз аденозинтрифосфата (adenosine 5' triphosphate — ATP). Фосфорилированию (активации) — присоединению фосфатной группы к гидроксильной группе боковой цепи остатка серина — подвергается R-домен, и это служит запуском цикла открытия-закрытия канала CFTR. Связывание и гидролиз первой молекулы ATP в NBD1 вызывает открытие канала, поток ионов хлора устремляется по электрохимическому градиенту и зависит от разницы их концентрации во внутри- и внеклеточном пространстве. Гидролиз второй молекулы ATP в NBD2 обеспечивает закрытие CFTR [10]. CFTR отвечает за ход во внеклеточное пространство ионов Cl^- и увлекаемое за ними линейное движение воды, но также регулирует активность мембранных белков, включая эпителиальный натриевый канал (epithelial sodium channel, ENaC), обменник $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ и др. [7].

Хлорид является наиболее распространенным анионом и выполняет множество различных биологических функций. Будучи антагонистом Na^+ и K^+ , ион Cl^- обеспечивает электронейтральность клеточных мембран в покое, вместе с положительно заряженными катионами служит осмолитом, формирует поток воды через клеточные мембраны для баланса объема клеток, трансэпителиальной секреции или абсорбции жидкости, может играть «химическую» роль, связываясь с белками, изменяя их активность [11].

Открытие канала CFTR в норме сопряжено с выходом физиологического по содержанию воды секрета в просвет бронхов, панкреатические протоки, кишечную трубку. При МВ железистые клетки задерживают Cl^- и Na^+ , а выделяемый ими секрет отличается чрезмерной вязкостью. Субнормальная активность CFTR приводит к застою мукоцилиарного клиренса, жизненно важного для поддержания здоровья легких, торможению кишечного транспорта.

CFTR обеспечивает синтез антиоксиданта глутатиона, необходимого для детоксикации активных форм кислорода. Дефект CFTR сопровождается развитием оксидативного стресса локально в легких, нарушением фагоцитарной функции в альвеолах и снижением противодействия патогенным микроорганизмам [12]. Мукозистаз в респираторном тракте осложняется обструктивным бронхитом с хронической бактериальной колонизацией, изменением архитектоники легкого с появлением бронхоэктазов, развитием фиброза [6].

В ПЖ ввиду замедления тока пищеварительного секрета, осаждения белковых преципитатов формируется обструкция протоков. Синтез активных панкреатических ферментов в этих условиях завершается аутолизом ткани, вследствие чего тело органа трансформируется в скопление кист с последующим фиброзированием [6].

В потовых железах хлорный канал функционирует несколько иначе и обеспечивает реабсорбцию Cl^- при движении пота вдоль протоков. Поэтому повышение концентрации хлорида в потовой жидкости без явных патологических изменений в самих железах [6] — патогномоничный признак МВ [3].

Любые ионные каналы представляются трансмембранными белками, имеющими «пору», которая обеспе-

чивает диффузию определенных ионов через градиент концентрации. Это могут быть антипортеры (обменники), симпортеры (котранспорт в одном и том же направлении) и насосы (использование энергии от гидролиза ATP) [13].

К настоящему времени выделены три основных структурных класса *хлоридных* каналов. *Первый* — лиганд-активируемые Cl^- -каналы, в качестве мессенджера использующие ионы кальция. CFTR является единственным членом хлоридного канала *второго* класса, относится к семейству ATP-связывающих кассетных (ABC) транспортеров, то есть управляемых энергией ATP. Последний, *третий*, класс образован семейством CIC (Cl^- -каналы), которые имеют около 12 трансмембранных доменов, каждый мономер снабжен порами (каналы с двойными стволами) и функционирует как стробированный канал. Семейство CIC включает по меньшей мере девять различных членов. Предполагается, что каналы CIC-0, -1, -2, Ka, Kb являются преимущественно каналами плазматической мембраны, тогда как CIC-3, -4, -5 и CIC-6, -7 в основном выполняют свои функции во внутриклеточных мембранах [14].

Предполагается, что определенные CIC могут служить альтернативными путями секреции эпителиального хлорида при МВ. Секреторные гранулы, по-видимому, снабжены специфическими наборами ионных каналов, которые представляют собой идеальные мишени для разработки препаратов с высокой тканевой или клеточной специфичностью и селективным способом действия. Но до сегодняшнего дня не выявлено эффективных высокоаффинных блокаторов или активаторов хлорных каналов, способных заменить CFTR [11].

Клиническая гетерогенность МВ в значительной степени зависит от «тяжести» мутаций *CFTR* [15]. Мутации класса I определяют полную блокаду синтеза CFTR, обнаруживаются в 2–5% случаев МВ во всем мире. Дефекты класса II сопровождаются аномалией процессинга белка, что приводит к его aberrантной локализации, нарушению транспорта к апикальной мембране. Приблизительно 50% пациентов МВ гомозиготны, а 90% гетерозиготны по аллелю F508del (наиболее распространенный в этом классе и в целом в популяции). Мутации класса III приводят к поломке в R-домене, резко снижают скорость ATP-зависимого открытия CFTR [16]. Мутации I–III класса ассоциированы с классическим МВ, наличие двух любых из них в гомозиготном или компаундном состоянии всегда ассоциируется с панкреатической недостаточностью, тяжелым поражением легких [8].

Мутации класса IV вызывают нарушения проводимости CFTR и измененную частоту потока ионов; класса V — нарушение стабильности мРНК или зрелого белка CFTR; класса VI — ускорение его распада из-за аномалий C-терминального фрагмента. Мутации IV–VI классов называют «мягкими» ввиду сохранения остаточной функции ПЖ [8, 16].

Принято различать классический МВ с панкреатической недостаточностью (легочно-кишечная форма), с ненарушенной функцией ПЖ (преимущественно легочная форма), а также заболевания, ассоциированные с геном *CFTR*, к которым относятся изолированная обструктивная азооспермия, хронический панкреатит, диссеминированные бронхоэктазы [1].

Сегодня благодаря разработке эффективных методов диагностики МВ стали появляться сведения о патофизиологии нарушений функции органов и тканей, ранее не в полной мере объясняемые дефектом трансмембранного регулятора проводимости ионов. Необходимость квалифицировать «нетипичных» пациентов с доказанной CFTR-дисфункцией привела к определению концепции неклассического МВ и появлению термина «муковисцидоз-ассоциированные состояния» [1]. При атипичном МВ респираторные симптомы могут не проявляться до зрелого возраста, но все же характерны рецидивирующая пневмония, прогрессирующая обструкция бронхов, идентифицированная как астма или хроническая обструктивная болезнь легких. Пациенты могут страдать от хронического рино- или пансинусита, поражения слюнных желез, синдрома холестаза [17].

Сахарный диабет и остеопороз являются внепочечными осложнениями МВ, однако патофизиология этих состояний многофакторна, в полной мере не изучена и сегодня предполагает прямую зависимость от CFTR прогрессирующего нарушения функций островкового аппарата ПЖ и костного метаболизма. Мужское бесплодие, как наряду с клиническими проявлениями МВ, так и изолированное, ранее изученное как вариант обструктивной азооспермии, также интересно с точки зрения сведений о патологии собственно сперматогенного эпителия. В представленном обзоре будут рассмотрены основные механизмы развития, принципы диагностики и терапии сахарного диабета (СД), ассоциированного с МВ (МВСД), остеопороза и мужского бесплодия при мутациях гена *CFTR*.

МУКОВИСЦИДОЗ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Первое упоминание о нарушениях метаболизма глюкозы среди больных МВ относится к 40–50-м гг. XX в. [18].

Ранее МВСД считался крайне редким явлением, что было обусловлено малой продолжительностью жизни больных. В настоящее время он диагностируется у 2% детей, 19% подростков и 50% пациентов старше 30 лет [19], достоверно чаще встречаясь при «тяжелых» мутациях [20]. Для МВ характерны аномально высокие показатели гликемии в промежуточных отрезках времени при проведении глюкозотолерантного теста (перемежающаяся, бессимптомная гипергликемия), не подчиняющиеся стандартным общепринятым критериям СД [21].

Деструкция ПЖ вследствие экзокринных нарушений, прогрессирующего фиброза и, соответственно, паракринное воспаление с повышением свободнорадикального синтеза являются причинами уменьшения массы островкового аппарата и нарушения секреции инсулина [7]. По данным Bogdani et al. [22], в островках имеет место иммунная инфильтрация, представленная лейкоцитами (Т-клетки CD8⁺ и CD4⁺), но не макрофагами. Патология островков при МВ не сравнивается с глубокой аутоиммунопосредованной деструкцией β -клеток, наблюдаемой при СД 1 типа, но локализованное воспаление указывает на вероятность экспрессии провоспалительных цитокинов и ответственно за угнетение выживаемости β -клеток [21]. Мутации *CFTR* соотносятся с уменьшением объема, массы [23], усилением апоптоза β -клеток [24]. Ацинарная деструкция, сопровождаемая

инфильтрацией воспалительными клетками, замещением жирами, появлением обширного фиброза и кистозной дилатации крупных протоков, какое-то время сосуществует с сохраненной эндокринной частью органа. Но постепенно прогрессирует деструктуризация островков на фоне неблагоприятного микроокружения [21, 25]. Предполагается, что значительная потеря (более 50%) массы β -клеток сопряжена с секреторной дисфункцией и недостаточностью, именно они определяют величину наблюдаемого дефицита секреции инсулина. Вероятно, терапия МВСД должна быть направлена на улучшение высвобождения инсулина функционирующими β -клетками [21].

Koivula F.N.M. et al. [19] обнаружили при МВ изменения в морфологии β -клеток до развития собственно диабета или экзокринного фиброза. CFTR экспрессируется в β -клетках человека, одновременно регулируя активность другого хлоридного канала Anoctamin 1. Ингибирование CFTR вызывает значительное снижение экзоцитоза инсулина в ответ на стимуляцию агонистами циклического аденозинмонофосфата (сАМФ) (глюкозозависимая секреция) и глюкагоноподобным пептидом-1. Четко определяется дефект деполяризации клеточной мембраны, соответствующая нарушению первой фазы секреции инсулина [26, 27]. При мутации F508del определяются уменьшение площади β -клеток с сохранением их количества, повышенная секреция проинсулина, но при снижении продукции С-пептида. Это, вероятно, стоит трактовать как дефект расщепления проинсулина и выход незрелого инсулина. Экзоцитоз и количество пристыкованных к мембране гранул уменьшено [28] (рис. 2).

Закрытие АТР-чувствительных K⁺-каналов (KATP) в ответ на повышение гликемии считается начальным событием, которое деполяризует мембрану β -клеток и активирует потенциалзависимые Ca²⁺-каналы, далее увеличивается концентрации внутриклеточного Ca²⁺ с последующим экзоцитозом инсулина. Best L. et al. показали [29], что индуцированная глюкозой электрическая активность в β -клетках также зависит от внутриклеточной концентрации Cl⁻, то есть используется дополнительный анионный механизм запуска экзоцитоза инсулина. При этом ответственный канал Cl⁻ остается нераспознанным. CFTR — это сАМФ/протеинкиназа-A(сАМФ/РКА)-зависимый Cl⁻-канал, контролируемый внутриклеточным АТР, получаемым при метаболизме глюкозы. Возможно, открытие CFTR активируется именно глюкозой. Подтверждением этой гипотезы является регистрируемый на мембране и зависимый от оттока Cl⁻ потенциал действия, как по амплитуде, так и по частоте соотносимый с осцилляциями Ca²⁺, мембранной деполяризацией и, следовательно, секрецией инсулина. Не решено, является ли CFTR непосредственно управляемым глюкозоиндуцированными изменениями АТР либо глюкозозависимыми киназами, которые могут фосфорилировать CFTR [30].

Известно, что в β -клетке существует ряд других хлорных каналов [23]. В частности, ClC-3-канал экспрессируется на мембране секреторной гранулы, участвует в секреции инсулина, но не рассматривается как ведущий в глюкозозависимой деполяризации мембраны [30].

Показано, что CFTR негативно регулирует продукцию глюкагона путем потенцирования АТР-чувствительных

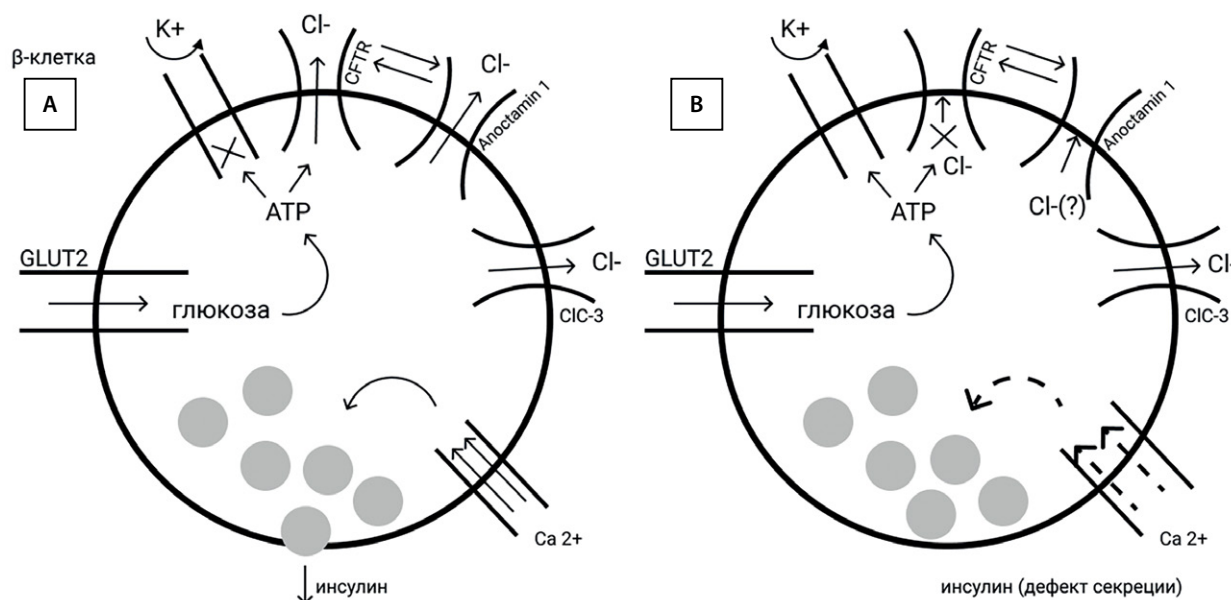


Рисунок 2. Регуляция секреции инсулина при функционирующем (А) и дефектном CFTR (В).

калиевых каналов. А-клетки снабжены ко-транспортёром KCl, поддерживающим низкий уровень хлорида в клетке. Открытие CFTR вызывает проникновение ионов K⁺ и Cl⁻ с последующей гиперполяризацией мембраны и ингибированием секреции глюкагона [31]. Имеются сведения об увеличении численности α-клеток у пациентов с МВ как с диабетом, так и без него [21]. Мутация F508del, по данным Edlund A. et al. [28], ассоциируется с гиперглюкагонемией, то есть CFTR участвует в регуляции потенциала покоя/действия α-клеток. Неопределённость в том, что дефект подавления глюкагона во время нагрузки глюкозой сочетается с нарушением регуляции его высвобождения. Секреция глюкагона, индуцированная гипогликемией, снижена как при МВ с нормальной толерантностью к глюкозе, так и у пациентов с МВСД [28]. При наличии мутации F508del количество глюкагона, секретируемого из островков в течение 15 минут и 1 ч, сопоставимо, что указывает на низкую максимальную ёмкость α-клеток [21].

Соматостатин секретируется δ-клетками, в норме ингибируя продукцию инсулина и глюкагона посредством паракринных эффектов. У пациентов с МВСД по сравнению со здоровыми субъектами уровень соматостатина в плазме повышается после стимуляции аргинином, хотя неизвестно происхождение избытка этого гормона (секреция из островков или других соматостатинсекретирующих клеток кишечника) [21]. CFTR не присутствует в δ-клетках человека, поэтому, возможно, повышенная секреция глюкагона повышает продукцию соматостатина. Усиление присутствия соматостатина является дополнительным фактором дефицитной секреции инсулина при МВ [28].

Таким образом, структурные, ауто- и паракринные нарушения всех клеточных групп островкового аппарата ответственны за развитие МВСД.

В качестве скрининга для своевременной диагностики МВСД рекомендовано проведение стандартного перорального глюкозотолерантного теста [1]. Но самые ранние нарушения метаболизма углеводов выявляются при непрерывном мониторинге глюкозы, более полови-

ны больных МВ с невыявленным нарушением толерантности к глюкозе демонстрируют колебания гликемии в основном после приема пищи >11,1 ммоль/л. Толерантность к глюкозе со временем прогрессирует до МВСД без гипергликемии натощак, а далее — с гипергликемией натощак [20]. Коморбидность МВ и диабета утяжеляет представление патогенной бактериальной флоры в дыхательных путях и, соответственно, прогнозы по выживаемости пациентов. Смертность у пациентов с МВСД в 6 раз выше, чем при МВ, не отягощенном нарушением углеводного метаболизма [7].

На важную роль генетических модификаторов в увеличении риска развития МВСД указали данные о его частоте в семьях с отягощенным анамнезом по СД 2 типа [32]. Исследование общегеномных ассоциаций (GWAS), международный консорциум модификаторов генов МВ выявили генетические варианты 5′ некодирующих регионов гена *SLC26A9*, которые ассоциированы с возрастом начала МВСД. *SLC26A9* функционирует как обменник Cl⁻/HCO₃⁻ и Cl⁻-канал (и, возможно, как ко-транспортёр анионов Na⁺) [33] и претендует, вероятно, на альтернативный путь ионной проводимости [32]. Кроме того, ассоциация МВСД, основанная на исследованиях генов-кандидатов СД2, была выявлена для вариантов *TCF7L2*, однонуклеотидных полиморфизмов (SNP — single nucleotide polymorphism) 3 генов *CDKAL1*, *CDKN2A/B* и *IGF2BP2*, которые, наряду с *SLC26A9*, определяют 8,3% фенотипического несоответствия МВСД и имеют совокупный популяционный риск 68% [32]. Генетическая модификация МВСД включает как общие, так и отличные от СД 2 типа пути. Больные МВСД, как правило, имеют нормальную чувствительность к инсулину и дефект секреции гормона β-клетки [34]. Хотя вторичная инсулинорезистентность формируется при остром (или обострении хронического) воспалении органов дыхания [35], применении глюкокортикоидов [20].

Инсулинотерапия является предпочтительным методом лечения МВСД с использованием стандартных базисно-болюсных схем введения, инсулиновых помп [1] и обеспечивает минимизацию долгосрочных

микрососудистых осложнений [31]. Основаниями для выбора инсулинотерапии в качестве основной являются прогрессирующий абсолютный дефицит гормона β -клетки [34], анаболические эффекты экзогенного инсулина, противопоставленные усиленному катаболизму при хроническом инфекционном воспалении, часто используемой при МВ глюкокортикоидной терапии и, соответственно, данные исследований об успешности поддержания нормальной массы тела у больных [31].

Тем не менее альтернативные мнения исследователей [32] и данные систематического Кокрановского обзора [35] о методах оптимальной коррекции гликемии, ввиду отсутствия убедительных доказательств преимуществ инсулинов длительного или короткого действия перед пероральными гипогликемическими препаратами в контроле клинических исходов МВСД, также заслуживают внимания. Изучаются возможности применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4 [7], агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 [36] для улучшения секреции инсулина, сохранения массы β -клеток.

Интересно, что рецептор сульфонилмочевины-1, как и CFTR, является членом суперсемейства ABC-транспортеров и имеет значительную гомологию с ним. Выбор терапии в пользу производных сульфонилмочевины направлен на активацию и продолжительное открытие CFTR-канала, усиление движения Cl^- через клеточную мембрану [19]. В единичном исследовании, посвященном этой теме, 45 пациентов с МВСД, принимавших инсулин или глибенкламид, не обнаружено различий в объеме жизненной емкости легких, но применение сульфонилмочевины коррелировало с улучшением качества жизни, снижением HbA_{1c} , показатели гликемии были сопоставимы с таковыми в группе инсулина [37]. Изучение клинической эффективности терапии МВСД инкретинами, производными сульфонилмочевины у больных с сохраненной функцией β -клетки имеет главную цель и, возможно, перспективу — улучшение качества жизни, связанного с отсроченным стартом инсулинотерапии.

Новейшие препараты — таргетные корректоры и потенциаторы различных мутаций CFTR (малые молекулы, восстанавливающие процессы синтеза, транспорта к мембране или работу неполноценного белка CFTR), такие как Ivacaftor, Lumacaftor, нацеленные на наиболее распространенную мутацию F508del в гене CFTR в гомозиготном состоянии, в качестве протекторов дисфункции островкового аппарата ПЖ недостаточно изучены. Но данные об улучшении толерантности к глюкозе с восстановлением секреции инсулина на фоне их применения обнадеживают в перспективе терапии и профилактики МВСД [19].

ОСТЕОПОРОЗ И МУКОВИСЦИДОЗ

Остеопения диагностируется у 38%, остеопороз — у 23% взрослых больных МВ, но очевидно, что уже в подростковом возрасте оптимальная пиковая костная масса недостижима. Переломы позвоночника развиваются у 14%, внепозвоночные — 19,7% детей и взрослых, по разным отчетам, частота переломов может достигать до 1/3 всех пациентов [34].

Дефицит и прогрессирующее снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) являются ожидае-

мыми вторичными проявлениями МВ, развивающимися ввиду панкреатической экзокринной недостаточности с мальабсорбцией питательных веществ, кальция, жирорастворимых витаминов D и K (кофактора карбоксилазы, преобразующей неактивный некарбоксилированный остеокальцин в гамма-карбоксилированную активную форму). Усугубляется проблема дефицита набора костной массы с задержкой полового созревания и гипопаратиреозом [1]. Наличие хронического инфекционного процесса, ведущее к системному воспалению, усиливает костную резорбцию. Известно, что риск остеопороза при МВ ассоциируется с полиморфизмом гена, кодирующего экспрессию воспалительного цитокина, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) [38], гена *SLC6A14* (Na^+ и Cl^- -зависимый переносчик нейтральных и основных аминокислот) [39]. Влияние модифицирующих генов на процессы остеогенеза при МВ требует дальнейшего изучения [40].

В 2007 г. Shead et al. [41] указали на потенциальную первичную связь между мутацией CFTR и остеопорозом, обнаружив в срезах костной ткани экспрессию CFTR в остеобластах и остеocyтах, недавно включенных в кость. Более глубоко внедренные остеocyты, вероятно, не синтезируют белок хлорного канала. Остеокласты также снабжены CFTR, формирование его наблюдается в популяции гемопоэтических костномозговых клеток, но не выделено в пролиферирующих хондроцитах ростовых зон.

Степень ремоделирования кости определяется взаимодействиями между остеобластами и остеокластами. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG — ключевое звено гомеостаза кости, непосредственно регулирующее дифференцировку остеокластов и остеоллиз. Основой этой системы является рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF- κB (receptor activator of nuclear factor kappa-B, RANK) — гомотримерный трансмембранный рецептор из семейства факторов некроза опухолей, экспрессируется остеокластами и его предшественниками. При этом NF- κB — универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. RANKL — лиганд, связывающийся с внеклеточным доменом RANK, трансмембранный протеин, синтезируемый и высвобождаемый остеобластами [42]. Слияние RANKL с RANK является главным активатором фактора транскрипции NF- κB , стимулятором дифференцировки и активности остеокластов, определяющим продолжительность их жизни и степень костной резорбции. Остеопротегерин (OPG) — гликопротеин, продуцируемый остеобластами, действует как растворимый рецептор, ингибирующий дифференцировку остеокластов и костную резорбцию, связываясь с RANKL и нейтрализуя его.

Одним из важнейших молекулярных сигнальных путей, ответственных за эмбриональное развитие, является Wnt-путь (объединенное название гомологичных генов насекомых — *wingless* и позвоночных — *int*). Wnt непосредственно регулирует биологический цикл стволовых клеток и тканевой гомеостаз, играет центральную роль в контроле над синтезом и дифференцировкой мезенхимальных стволовых клеток, а также репликацией преosteобластов, индукцией остеобластогенеза и подавлением апоптоза остеобластов и остеocyтов [43].

Лиганды Wnt могут стимулировать несколько сигнальных каскадов, в том числе канонический (Wnt/ β -катенин), Wnt-кальциевый и др. пути. Канонический сигнальный путь отличается накоплением β -катенина в ядре клетки, который активирует факторы транскрипции (Т-клеточный фактор/лимфоидный фактор), модулирующие экспрессию генов-активаторов остеобластогенеза [43]. Синтез OPG также опосредуется сигнальным каскадом Wnt/ β -катенин [44].

Неканонический Wnt-кальциевый путь не влияет на уровень β -катенина, регулирует полярность клетки, высвобождение кальция из эндоплазматического ретикула для контроля за уровнем внутриклеточного кальция [43].

Простагландин (PG) E2 — главный продукт полиненасыщенных жирных кислот, производством которого катализируется циклооксигеназой-2 (COX-2) непосредственно в остеобластах. PGE2 и COX-2 представляют собой молекулы, необходимые для полной реализации сигналов Wnt. Концентрации PGE2 повышаются при снижении плотности кости. Воздействуя на собственные рецепторы 4 подтипа (EP4) на сенсорных нервах костной локализации, PGE2 повышает симпатическую активность и, далее, дифференцировку остеокластов и остеокластическую резорбцию в местах воспаления. По завершении образования лакун вновь зависимое от PGE2 снижение симпатической активности трансформируется в процессы пролиферации остеобластов, костную регенерацию [45]. Подобно паратормону, хроническая стимуляция PGE2-рецепторов EP4 приводит к резорбции, в то время как периодическое воздействие является анаболическим. Оба пути запускают remodelирование кости. Деятельность сенсорного нейрона, вероятно, отличает высокоточное пространственно-временное управление [45]. COX-2 и PGE2 рассматриваются как многофункциональные ключевые медиаторы костного обмена — от стадии воспалительной потери кости

до дифференцировки ранних предшественников и окончательного созревания остеобластов [46].

У пациентов с F508del-мутацией, по данным Velard F. et al. [46], установлено значимое подавление синтеза в остеобластической формации OPG, COX-2, PGE2 (хотя в более ранних публикациях сообщалось об усилении продукции PGE2 при MB [47]). То есть речь идет о дефекте пути передачи сигналов Wnt, разобщении этапности физиологического костного remodelирования, возможно, компенсаторными адаптивными реакциями с последующим истощением этих механизмов (рис. 3).

Активация NF- κ B в дифференцированных остеобластах оказывает антианаболический эффект. В эксперименте на животных с F508del-*CFTR* показано [48], что сигнальная и транскрипционная активность NF- κ B значительно усилена в остеобластах, приводит к повышению фосфорилирования β -катенина со снижением его экспрессии. В целом мутация F508del *CFTR* нарушает дифференцировку и функцию остеобластов за счет ослабления передачи сигналов Wnt/ β -катенина, подавления активности генов-мишеней остеобластогенеза.

Диагностика остеопороза — определение исходной МПК путем проведения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника назначается детям старше 8 лет, взрослым пациентам (с 20 лет) рекомендуется исследование также проксимального отдела бедренной кости (анализируются область шейки бедра (NecK) и общий показатель бедра (TotalHip)) [1].

Данные периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения у больных MB демонстрируют нарушение микроархитектоники кортикальной и губчатой кости [34]. Гистоморфометрия кости характеризуется уменьшением количества, снижением биосинтетического потенциала остеобластов и повышением численности и активности остеокластов с укрупнением резорбтивных поверхностей [49].

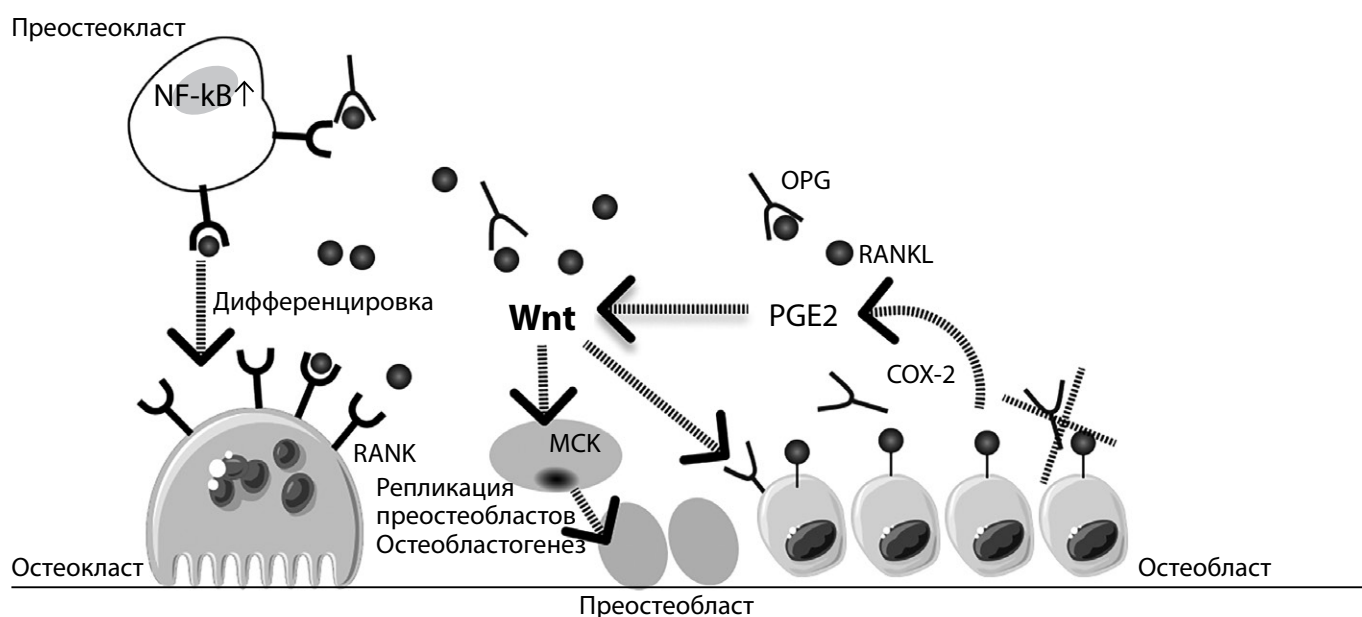


Рисунок 3. Многофакторный механизм нарушения костеобразования при наличии мутации *CFTR* (пунктирными стрелками и линиями показаны основные известные этапы в костном remodelировании, патология которых развивается при дефекте транспорта ионов хлора).

MCK — мезенхимальная стволовая клетка.

Терапия остеопороза базируется на оптимизации физической активности с индивидуальными программами расчета интенсивности упражнений; нутритивной поддержке препаратами кальция с оценкой статуса их абсорбции, витаминов D, K при поддержке заместительной терапии панкреатическими ферментами. При недостаточной эффективности вышеуказанных мер оправдано фармакологическое вмешательство. К настоящему времени бисфосфонаты наиболее изучены в терапии остеопороза при MB [50].

Систематический обзор девяти рандомизированных контролируемых исследований показал, что у больных MB применение пероральных и внутривенных бисфосфонатов значительно повышает МПК. Но данные об уменьшении частоты переломов недостаточно убедительны [38]. Целью ближайших исследований является оценка эффективности лечения MB-ассоциированного остеопороза деносумабом, предотвращающим активность RANKL и дифференцировку остеокластов. Улучшение показателей МПК регистрируется на фоне анаболической терапии терипаратидом, но возможности препарата в профилактике переломов требуют изучения [34].

МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ И МУКОВИСЦИДОЗ

До 95% мужчин с MB страдают обструктивной азооспермией по причине нарушения проходимости семявыносящих путей. Экспрессия дефектного белка хлорного канала приводит еще в эмбриогенезе к патологии развития мезонефротического протока и формирующихся из него семявыносящих протоков, семенных пузырьков и, как следствие, врожденной двусторонней или односторонней аплазии семявыносящих протоков (CBAVD — congenital bilateral aplasia of the vas deferens, CUAVD — congenital unilateral aplasia of the vas deferens). В общей структуре мужского бесплодия доля ассоциированных с мутациями гена *CFTR* причин составляет 1–2% и до 6% всех случаев обструктивной азооспермии [51]. Частота CUAVD может быть недооценена в связи с сохранностью одного семявыносящего протока [52].

При MB могут отмечаться не полное отсутствие, а прогрессирующие с возрастом дегенеративные изменения *vas deferens*, ведущие к их гипо- или аплазии, тяжелой олигозооспермии или азооспермии без существенной патологии развития яичек. Следует различать изолированную CBAVD (CUAVD) у пациентов, не имеющих характерных для MB симптомов [53].

Гипотеза о причине недоразвития протоков является аналогией аномальной секреции, обструкции и атрофии протоков ПЖ при дефекте хлорного транспорта. Предполагается, что *CFTR* играет роль в дифференцировке мезонефротических протоков, реализации собственно ветвления — фундаментального процесса создания канальцев, поддерживаемого ростовыми факторами и требующего участия консервативных сигнальных путей (в частности, Wnt/ β -катенин [53, 54]), заключающегося в пролиферации, миграции, морфогенезе клеток, взаимодействиях посредством межклеточного матрикса [55].

В спектре мутаций *CFTR* у больных с классическим MB и мужчин с синдромами CBAVD и CUAVD наблюдаются весомые различия. Так, для последних нехарактерно наличие двух тяжелых мутаций, например гомозигот-

ности F508del, они несут по крайней мере одну копию *CFTR* с так называемой «легкой» мутацией [53]. Большинство пациентов (63–83%) с врожденной патологией *vas deferens* являются сложными гетерозиготами с составными мутантными аллелями, и около 43% пациентов с CUAVD несут по крайней мере один вариант *CFTR*. Среди этих аллелей наиболее распространены 5T, F508del и R117H [51].

Вариант полиморфизма политимидина (Tn) в интроне 9 IVS9-5T (вариант c.1210-7_1210-6delTT, ранее известный как IVS8-5T) (аллель 5T), последовательность из 5 тиминов в интроне 9 гена *CFTR*, что приводит к потере экзона 10 и образованию только 10% нормального белка. Этого достаточно для предотвращения патологий в других органах, обычно поражаемых MB, но вызывает дисфункцию семявыносящего протока. TG(тимин-гуанин)-повторы ((TG)m) — непосредственно предшествующие Tn — также модулируют сплайсинг и могут быть причиной неполной пенетрантности аллеля 5T [53, 51]. В отличие от аллеля Tn, который влияет на эффективность акцепторного сайта сплайсинга, аллели TGm изменяют положение ветви сплайсинга. Повторы TG от 9 до 13 увеличивают пенетрантность аллеля IVS9-5T и, следовательно, частоту, с которой экзон 10 удаляется во время сплайсинга [51]. Вариант 5T в сочетании с (TG)12 или (TG)13 характеризуется более тяжелыми проявлениями изолированного CBAVD [53].

За последние 20 лет многочисленные исследования позволили охарактеризовать спектр мутаций *CFTR* у субъектов с CBAVD, указав их частоту в соответствии с этнической принадлежностью. В то время как одни и те же типы тяжелых мутаций обнаруживаются у пациентов с MB, имеющих синдромы CBAVD и CUAVD, спектр мутаций *CFTR* при изолированной CBAVD радикально отличается. Существует множество не вызывающих MB мутаций, большинство из которых может быть связано с другими фенотипами *CFTR*-зависимых состояний, такими как панкреатопатии, диссеминированные бронхоэктазы и синоназальные расстройства. Эти «легкие» мутации в основном включают интронные варианты, влияющие на сплайсинг, наиболее частым из которых является аллель 5T, и многочисленные миссенс-мутации, влияющие на функционирование хлоридного канала, наиболее частой у европейцев является мутация p.Arg117His (R117H) [53].

Большинство этих мутаций не выявляются стандартными панелями, разработанными для классической популяции MB. Для молекулярной диагностики CBAVD рекомендуется применять исследование *CFTR*, включающее R117H и аллель 5T в качестве теста первой линии. В отсутствие результата проводится секвенирование всех экзонов и фланкирующих интронных областей *CFTR*, а также поиск крупных перестроек. Методы молекулярной диагностики, основанные на секвенировании нового поколения (NGS), все чаще используются для обнаружения не только точечных мутаций, но и крупных делеций или дупликаций [53].

Полиморфизмы в других генах могут увеличивать пенетрантность мутаций, связанных с CBAVD. К ним относят полиморфизмы генов *Tr2GFB1* (трансформирующий фактор роста) и *EDNRA* (эндотелиновый рецептор типа A) [51].

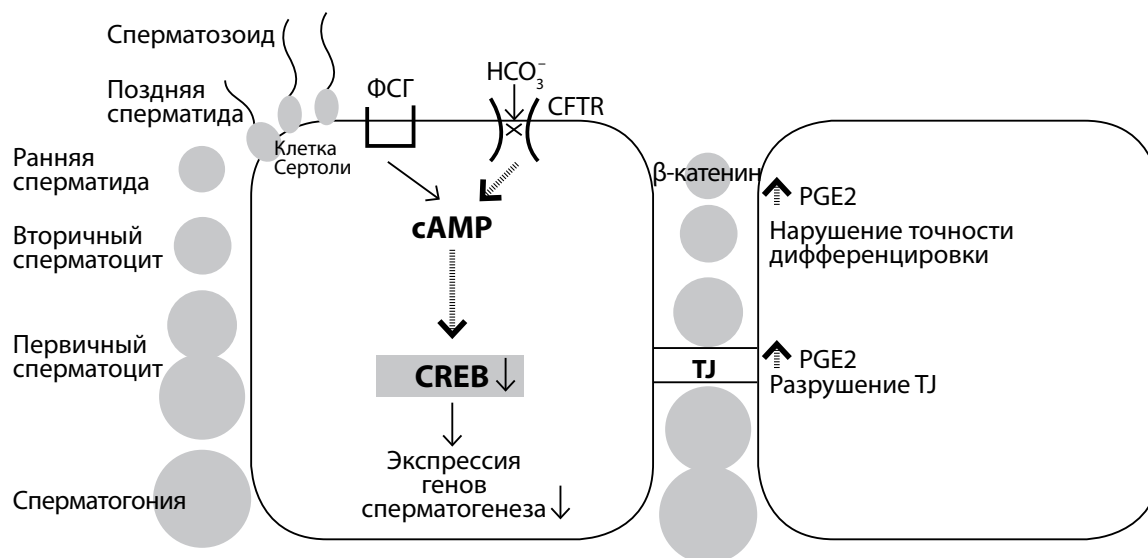


Рисунок 4. Механизмы развития патологии сперматогенеза при мутации *CFTR* (пунктирными стрелками обозначены внутри- и межклеточные реакции и процессы, изменяющиеся при дефекте транспорта ионов хлора)

Помимо CBAVD, увеличение частоты мутаций *CFTR* обнаруживается при необструктивной азооспермии, олиго-, астено- и тератоспермии [54]. Van der Ven et al. [56] провели скрининг на панель из 13 мутаций *CFTR* в образцах спермы инфертильных мужчин. 14 (17,5%) из 80 пациентов с бесплодием из-за снижения качества спермы, 2 из 21 (9,5%) — с азооспермией несли одну мутацию *CFTR*, в то время как ген не был дефектен у 26 мужчин с нормозооспермией. Потребность познания роли *CFTR* в мужской репродуктивной физиологии, участие анионного транспорта в сперматогенезе дали старт новым исследованиям.

Сперматогенез осуществляется в семенных канальцах и представляет собой сложный процесс деления плюрипотентных стволовых клеток с последующей их морфологической и функциональной дифференцировкой до зрелых сперматозоидов. Герминативные развивающиеся клетки находятся в тесном контакте с так называемыми «поддерживающими» соматическими клетками (клетки Сертоли, сустентоциты), обеспечивающими метаболическое сопровождение гаметогенеза. Исследование экспрессии белка хлорного канала *CFTR* и регулируемого им ENaC с помощью конфокальной микроскопической иммунофлуоресценции в срезах семенных канальцев показало, что во всех фазах развития половых клеток (сперматогонии, сперматоциты и сперматиды) ENaC локализовался в цитоплазматических пулах, а также вдоль хвостов сперматид. В сперматозоидах, выделенных из придатка яичка, ENaC был выделен на акросоме и в центральной области жгутика, и его расположение указывает на роль в преодолении сперматозоидом блестящей оболочки ооцита. В отличие от ENaC, иммунофлуоресценция самого канала *CFTR* наиболее отчетливо представлена только в ядрах клеток Сертоли. Вероятно, *CFTR* выполняет роль не только ионного транспортера, но и независимого регулятора активности генов сустентоцитов [57]. Хлоридный канал участвует в поддержании нормального цитоскелета клеток Сертоли [58].

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) после связывания с собственными рецепторами на клетках Сертоли стимулирует мембраносвязанную аденилат-

циклазу (mAC), которая активирует цАМФ-зависимую протеинкиназу А (cAMP/PKA) и далее фактор транскрипции CREB (cAMP response element-binding protein). В 2000 г. Chen et al. клонировали новый тип аденилатциклазы, названный растворимой аденилатциклазой (sAC). Он заметно отличается от mAC тем, что чувствителен к HCO_3^- и кальцию и представляет собой альтернативный способ активации cAMP/PKA. Этой же группой ученых было продемонстрировано, что *CFTR* участвует во входе HCO_3^- в клетки Сертоли для запуска cAMP-зависимой транскрипции и, в конечном итоге, обеспечения сперматогенеза. Дефекты *CFTR* могут приводить к недостаточности ФСГ-опосредованной внутриклеточной передачи сигнала и, как следствие, экспрессии генов сперматогенеза [54]. Так, отсутствие синтеза *CFTR* у пациентов с необструктивной азооспермией отличается дефицитом фосфорилирования CREB, его суммарной экспрессии в клетках Сертоли [59]. Вопрос о факторах прогноза по угнетению гаметогенеза с возрастом у мужчин с мутациями *CFTR* требует изучения (рис. 4).

Плотные запирающие контакты (*tight junctions-TJ*) между соседними клетками Сертоли составляют гематотестикулярный барьер (ГТБ) — регуляторы обмена веществ между кровеносными сосудами и семенными канальцами, формирующие микроокружение для дифференцирующихся половых клеток. Состоятельность TJ, по крайней мере частично, контролируется цитокинами, высвобождаемыми Сертоли и/или зародышевыми клетками. Доказано, что *CFTR* значимо подавляет путь NF-κB/COX-2 и продукцию PGE2 в дыхательных путях. Однако ингибирование *CFTR* в клетках Сертоли приводит к чрезмерной активации NF-κB и производству PGE2 с разрушением TJ белков, к примеру, окклюдина, что снижает трансэпителиальную резистентность, нарушая ГТБ [54].

Функциональное значение локализованного в ядре сперматоцитов и круглых сперматид β-катенина считается показателем статуса активации пути Wnt в развивающихся половых клетках. Точность контроля передачи сигналов Wnt важна для смены стадий нормального сперматогенеза [60]. Колебания продукции и концентраций компонентов Wnt, вероятно, определяют патологические

исходы развития и дифференцировки зародышевых клеток сперматогенеза при МВ.

Сведения о глубоком угнетении процессов дифференцировки сперматозоидов при несостоятельности белка хлорного канала позволяют задуматься о важности дальнейших исследований зависимости поражения клеток Сертоли, половых клеток и непереносимости либо, напротив, избирательного развития необструктивной азооспермии от тяжести или типа мутации *CFTR*, возраста пациентов, наличия дефектов модифицирующих генов.

При использовании вспомогательных репродуктивных технологий, в частности, аспирации сперматозоидов из яичек или их придатков, внутрицитоплазматической инъекции сперматозоидов и экстракорпорального оплодотворения, мужчины с CBAVD и сохраненным сперматогенезом могут иметь потомство. Обязательным для таких пациентов является генетическое консультирование с целью привлечения внимания к вероятности рождения потомства, несущего дефект *CFTR*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МВ — заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желез, классическими проявлениями которого являются обструктивный бронхит, кистозная трансформация ПЖ, аплазия семявыносящих протоков у мужчин. СД, остеопороз принято относить к осложнениям данного заболевания. Исследования последних лет позволили изучить регуляцию белком хлорного канала основных биологических механизмов ряда эндокринных клеточных комплексов, в частности, островкового аппарата ПЖ, костной ткани, сперматогенного эпителия. Доказано, что наличие мутаций *CFTR* ассоциируется с прогрессирующими функциональными и структурными повреждениями β - и α -клеток ПЖ, дисфункцией и дефектом секреции инсулина и глюкагона, а также развитием остеопороза ввиду первичного подавления

остеообластогенеза. Патология белка *CFTR* характеризуется дезорганизацией жизненного цикла созревания сперматозоидов на любом из его этапов по причине несостоятельности клеток Сертоли и ГТБ и формированием в конечном итоге, наряду с обструктивной, необструктивной азооспермии. Таким образом, МВ как болезнь полиэндокринных нарушений заслуженно привлекает внимание эндокринологов. Выявление МВ в группах риска пациентов различного возраста и пола на доклинической стадии имеет целью предупреждение поздних осложнений заболевания, увеличение продолжительности и качества жизни больных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Чагай Н.Б. — существенный вклад в концепцию или дизайн исследования, в получение, анализ данных или интерпретацию результатов; написание статьи; Хайт Г.Я. — существенный вклад в концепцию или дизайн исследования, в получение, анализ данных или интерпретацию результатов; внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Вдовина Т.М. — существенный вклад в концепцию или дизайн исследования, в получение, анализ данных или интерпретацию результатов; внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Шафорост А.А. — существенный вклад в концепцию или дизайн исследования, в получение, анализ данных или интерпретацию результатов; внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности 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. Клинические рекомендации союза педиатров России, Ассоциации медицинских генетиков, Российского респираторного общества, Российского трансплантологического общества. *Кистозный фиброз (муковисцидоз)*. Министерство здравоохранения РФ. М.; 2020. [Klinicheskie rekomendatsii soyuza pediatrov Rossii, Assotsiatsii meditsinskikh genetikov, Rossiiskogo respiratornogo obshchestva, Rossiiskogo transplantologicheskogo obshchestva. *Kistoznyi fibroz (mukovistsidoz)*. Ministerstvo zdravookhraneniya RF. Moscow; 2020. (In Russ.)].
2. Landsteiner K. Darmverschluss durch eingedichtetes Meconium. *Pancreatitis. Zentrabl f. Allg Path.* 1905;16:903-907.
3. Quinton PM. Cystic Fibrosis: Lessons from the Sweat Gland. *Physiology*. 2007;22(3):212-225. doi: <https://doi.org/10.1152/physiol.00041.2006>
4. Kaplan E, Shwachman H, Perlmuter AD, et al. Reproductive failure in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1968;279(2):65-69. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM196807112790203>
5. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989;245(4922):1059-1065. doi: <https://doi.org/10.1126/science.2772657>
6. Гембиккая Т.Е., Черменский А.Г. Патофизиологические дефекты ионного транспорта эпителия дыхательных путей у больных муковисцидозом и пути их коррекции // *Практическая пульмонология*. — 2011. — №4. — С. 35-39. [Gembickaja TE, Chermenskij AG. Patofiziologicheskie defekty ionnogo transporta jepitelija dyhatel'nyh putej u bol'nyh mukovistsidozom i puti ih korrekcii. *Prakticheskaja pul'monologija*. 2011;4:35-39 (In Russ.)].
7. Kelsey R, Manderson Koivula FN, McClenaghan NH, Kelly C. Cystic Fibrosis–Related Diabetes: Pathophysiology and Therapeutic Challenges. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2019;12:117955141985177. doi: <https://doi.org/10.1177/1179551419851770>
8. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Ашерова И.К., и др. Исторические и современные аспекты муковисцидоза в России // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — №6. — С. 53-60. [Kapranov NI, Kashirskaja NJu, Asherova IK, et al. Historical and modern aspects of cystic fibrosis in Russia. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2013;6:53-60 (In Russ.)].
9. Pereira SV, Ribeiro JD, Bertuzzo CS, Marson FAL. Association of clinical severity of cystic fibrosis with variants in the SLC gene family (SLC6A14, SLC26A9, SLC11A1 and SLC9A3). *Gene*. 2017;629:117-126. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.07.068>
10. Akabas MH. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. Structure and function of an epithelial chloride channel. *J Biol Chem*. 2000;275(6):3729-3732. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.275.6.3729>
11. Jentsch TJ, Pusch M. CLC Chloride Channels and Transporters: Structure, Function, Physiology, and Disease. *Physiol Rev*. 2018;98(3):1493-1590. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00047.2017>
12. Gauthier TW, Grunwell JR, Ping XD, et al. Impaired defenses of neonatal mouse alveolar macrophage with *cftr* deletion are modulated by glutathione and TGF β 1. *Physiol Rep*. 2017;5(6):e13086. doi: <https://doi.org/10.14814/phy2.13086>

13. Martinez AH, Mohiuddin SS. *Biochemistry, Chloride Channels*. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 26, 2020.
14. Thévenod F. Ion channels in secretory granules of the pancreas and their role in exocytosis and release of secretory proteins. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002;283(3):651-672. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00600.2001>
15. Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Черняк А.В., и др. Генетическая характеристика больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным Национального регистра (2014) // *Пульмонология*. — 2016. — Т. 26. — №2. — С. 133-151. [Krasovskiy SA, Kashirskaya NY, Chernyak AV, et al. Genetic characterization of cystic fibrosis patients in Russian Federation according to the National Register, 2014. *Russ Pulmonol*. 2016;26(2):133-151. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-2-133-151>
16. Rafeeq MM, Murad HAS. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J Transl Med*. 2017;15(1):84. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1193-9>
17. Schram CA. Atypical cystic fibrosis: identification in the primary care setting. *Can Fam Physician*. 2012;58(12):1341-e704.
18. Caldwell DM, McNamara DH. Fibrocystic disease of the pancreas and diabetes in an adult with unusual pulmonary manifestations. *Calif Med*. 1958;89(4):280-284.
19. Koivula FNM, McClenaghan NH, Harper AGS, Kelly C. Islet-intrinsic effects of CFTR mutation. *Diabetologia*. 2016;59(7):1350-1355. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3936-1>
20. Granados A, Chan CL, Ode KL, et al. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *J Cyst Fibros*. 2019;18(2):3-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.016>
21. Norris AW, Ode KL, Merjaneh L, et al. Survival in a bad neighborhood: pancreatic islets in cystic fibrosis. *J Endocrinol*. 2019;241(1):R35-R50. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0468>
22. Bogdani M, Blackman SM, Ridaura C, et al. Structural abnormalities in islets from very young children with cystic fibrosis may contribute to cystic fibrosis-related diabetes. *Sci Rep*. 2017;7(1):17231. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17404-z>
23. Barg S, Huang P, Eliasson L, et al. Priming of insulin granules for exocytosis by granular Cl(-) uptake and acidification. *J Cell Sci*. 2001;114(11):2145-2154.
24. Ntimbane T, Mailhot G, Spahis S, et al. CFTR silencing in pancreatic β -cells reveals a functional impact on glucose-stimulated insulin secretion and oxidative stress response. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016;310(3):E200-E212. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00333.2015>
25. Uc A, Olivier AK, Griffin MA, et al. Glycaemic regulation and insulin secretion are abnormal in cystic fibrosis pigs despite sparing of islet cell mass. *Clin Sci (Lond)*. 2015;128(2):131-142. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20140059>
26. Edlund A, Esguerra JL, Wendt A, et al. CFTR and Anoctamin 1 (ANO1) contribute to cAMP amplified exocytosis and insulin secretion in human and murine pancreatic beta-cells. *BMC Med*. 2014;12:87. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-87>
27. Kessler L, Abély M. Atteinte pancréatique exocrine et endocrine dans la mucoviscidose [Pancreatic infringement exocrine and endocrine in cystic fibrosis]. *Arch Pediatr*. 2016;23(12S):12S21-12S32. doi: [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(17\)30059-3](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(17)30059-3)
28. Edlund A, Barghouth M, Hühn M, et al. Defective exocytosis and processing of insulin in a cystic fibrosis mouse model. *J Endocrinol*. 2019;241(1):45-57. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0570>
29. Best L. Glucose-induced electrical activity in rat pancreatic beta-cells: dependence on intracellular chloride concentration. *J Physiol*. 2005;568(1):137-144. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.093740>
30. Guo JH, Chen H, Ruan YC, et al. Glucose-induced electrical activities and insulin secretion in pancreatic islet β -cells are modulated by CFTR. *Nat Commun*. 2014;5(1):4420. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms5420>
31. Kayani K, Mohammed R, Mohiaddin H. Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(1):4420. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00020>
32. Aksit MA, Pace RG, Vecchio-Pagan B, et al. Genetic Modifiers of Cystic Fibrosis-Related Diabetes Have Extensive Overlap With Type 2 Diabetes and Related Traits. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5):1401-1415. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dg102>
33. Lam AN, Aksit MA, Vecchio-Pagan B, et al. Increased expression of anion transporter SLC26A9 delays diabetes onset in cystic fibrosis. *J Clin Invest*. 2020;130(1):272-286. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI129833>
34. Blackman SM, Tangpricha V. Endocrine Disorders in Cystic Fibrosis. *Pediatr Clin North Am*. 2016;63(4):699-708. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.04.009>
35. Onady GM, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9(1):4420. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004730.pub4>
36. Frost F, Jones GH, Dyce P, et al. Loss of incretin effect contributes to postprandial hyperglycaemia in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabet Med*. 2019;36(11):1367-1374. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14121>
37. Rosenecker J, Eichler I, Bärmeier H, von der Hardt H. Diabetes mellitus and cystic fibrosis: comparison of clinical parameters in patients treated with insulin versus oral glucose-lowering agents. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32(5):351-355. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.1143>
38. Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9(1):4420. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002010.pub4>
39. Pereira SV, Ribeiro JD, Bertuzzo CS, Marson FAL. Association of clinical severity of cystic fibrosis with variants in the SLC gene family (SLC6A14, SLC26A9, SLC11A1 and SLC9A3). *Gene*. 2017;629:117-126. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.07.068>
40. Marson FAL. Disease-modifying genetic factors in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(3):296-308. doi: <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000479>
41. Shead EF, Haworth CS, Condliffe AM, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is expressed in human bone. *Thorax*. 2007;62(7):650-651. doi: <https://doi.org/10.1136/thx.2006.075887>
42. Герштейн Е.С., Тимофеев Ю.С., Зуев А.А., Кушлинский Н.Е. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты) // *Успехи молекулярной онкологии*. — 2015. — Т. 2. — №3. — С. 51-59. [Gershtein ES, Timofeev YuS, Zuev AA, Kushlinskii NE. RANK/RANKL/OPG ligand-receptor system and its role in primary bone neoplasms (literature analysis and own data). *Advances in Molecular Oncology*. 2015;2(3):51-59. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17650/2313-805X.2015.2.3.51-59>
43. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Канонический сигнальный путь wnt/ β -катенин: от истории открытия до клинического применения // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т. 88. — № 10. — С. 74-81. [Grebennikova TA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Melnichenko GA. The canonical Wnt/ β -catenin pathway: From the history of its discovery to clinical application. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016;88(10):74-81. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh20168874-81>
44. Майлян Э.А. Мультифакторность этиопатогенеза остеопороза и роль генов канонического WNT-сигнального пути // *Остеопороз и остеонатив*. — 2015. — №2. — С. 15-19. [Mailyan E.A. Multifactorial pathogenesis of osteoporosis and the role of genes of canonical wnt-signaling pathway. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2015;18(2):15-19. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2015215-19>
45. Chen H, Hu B, Lv X, et al. Prostaglandin E2 mediates sensory nerve regulation of bone homeostasis. *Nat Commun*. 2019;10(1):181. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08097-7>
46. Velard F, Delion M, Le Henaff C, et al. Cystic fibrosis and bone disease: defective osteoblast maturation with the F508del mutation in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(6):746-748. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201312-2144LE>
47. Le Heron L, Guillaume C, Velard F, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) regulates the production of osteoprotegerin (OPG) and prostaglandin (PG) E2 in human bone. *J Cyst Fibros*. 2010;9(1):69-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.11.005>
48. Le Henaff C, Mansouri R, Modrowski D, et al. Increased NF- κ B Activity and Decreased Wnt/ β -Catenin Signaling Mediate Reduced Osteoblast Differentiation and Function in Δ F508 Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mice. *J Biol Chem*. 2015;290(29):18009-18017. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.646208>

49. Haworth CS, Webb AK, Egan JJ, et al. Bone histomorphometry in adult patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2000;118(2):434-439. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.118.2.434>
50. Putman MS, Anabtawi A, Le T, et al. Cystic fibrosis bone disease treatment: Current knowledge and future directions. *J Cyst Fibros*. 2019;18(2):S56-S65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.017>
51. de Souza DAS, Fauz FR, Pereira-Ferrari L, et al. Congenital bilateral absence of the vas deferens as an atypical form of cystic fibrosis: reproductive implications and genetic counseling. *Andrology*. 2018;6(1):127-135. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12450>
52. Cai H, Qing X, Niringiyumukiza JD, et al. CFTR variants and renal abnormalities in males with congenital unilateral absence of the vas deferens (CUAVD): a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Genet Med*. 2019;21(4):826-836. doi: <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0262-7>
53. Bieth E, Hamdi SM, Mieusset R. Genetics of the congenital absence of the vas deferens. *Hum Genet*. 2021;140(1):59-76. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02122-w>
54. Chen H, Ruan YC, Xu WM, et al. Regulation of male fertility by CFTR and implications in male infertility. *Hum Reprod Update*. 2012;18(6):703-713. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dms027>
55. Karihaloo A, Nickel C, Cantley LG. Signals which build a tubule. *Nephron Exp Nephrol*. 2005;100(1):e40-e45. doi: <https://doi.org/10.1159/000084111>
56. Van der Ven K, Messer L, van der Ven H, et al. Cystic fibrosis mutation screening in healthy men with reduced sperm quality. *Hum Reprod*. 1996;11(3):513-517. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/11.3.513>
57. Sharma S, Hanukoglu A, Hanukoglu I. Localization of epithelial sodium channel (ENaC) and CFTR in the germinal epithelium of the testis, Sertoli cells, and spermatozoa. *J Mol Histol*. 2018;49(2):195-208. doi: <https://doi.org/10.1007/s10735-018-9759-2>
58. Zhang HL, Zhang Z, Jiang H, et al. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2016;22(2):110-115.
59. Xu WM, Chen J, Chen H, et al. Defective CFTR-dependent CREB activation results in impaired spermatogenesis and azoospermia. *PLoS One*. 2011;6(5):e19120. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019120>
60. Kerr GE, Young JC, Horvay K, et al. Regulated Wnt/Beta-Catenin Signaling Sustains Adult Spermatogenesis in Mice. *Biol Reprod*. 2014;90(1):59-76. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.105809>

Рукопись получена: 28.11.2020. Одобрена к публикации: 30.03.2021. Опубликовано online: 27.04.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Чагай Наталья Борисовна**, д.м.н. [Natalia B. Chagay, MD, PhD]; адрес: Россия, 355000 Ставрополь, ул. Ленина, д. 304 [address: Lenina street, 304, Stavropol, 355000 Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8022-9291>; eLibrary SPIN: 2323-7791; e-mail: chagaynb@gmail.com

Хайт Геннадий Яковлевич, д.м.н. [Gennady Ya. Khayt, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2679-1544>; eLibrary SPIN: 2076-5880; e-mail: skkdc@skkdc.ru

Вдовина Татьяна Михайловна, к.м.н. [Tatyana M. Vdovina, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0355-3116>; eLibrary SPIN: 2345-2185; e-mail: vdovina.71.71@mail.ru

Шафорост Анна Александровна [Anna A. Shaforost, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0761-4238>; eLibrary SPIN: 1489-9230; e-mail: shaforost2008@rambler.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Чагай Н.Б., Хайт Г.Я., Вдовина Т.М., Шафорост А.А. Муковисцидоз как полиэндокринное заболевание (обзор литературы) // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №2. — С. 28-39. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12694>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chagay NB, Khayt GY, Vdovina TM, Shaforost AA. Cystic fibrosis being a polyendocrine disease (review). *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):28-39. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12694>

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ ИЗ СТАНДАРТНОГО И МАЛОГО ДОСТУПОВ



© А.В. Огородников^{1*}, С.С. Харнас²

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Москва, Россия

²Университетская клиническая больница №1 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — это повышение секреторной активности околощитовидных желез (ОЩЖ) вследствие их опухолевого или гиперпластического изменения. Ввиду отсутствия эффективной альтернативы лечению ПГПТ хирургический способ по-прежнему остается единственным верным тактическим решением ведения больных с установленным диагнозом ПГПТ. В работе представлены отдаленные результаты и оценка качества жизни больных, перенесших хирургическое лечение из стандартного и малого доступов. Полученные результаты показали перспективность щадящего подхода к лечению ПГПТ, обусловленного аденомой ОЩЖ.

ЦЕЛЬ. Изучение эффективности хирургического лечения ПГПТ на основании оценки качества жизни больных, перенесших паратиреоидэктомию из стандартного и малого доступов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено ретроспективное исследование качества жизни пациентов с ПГПТ после хирургического лечения с использованием опросника SF-36 и линейной аналоговой шкалы (ЛАШ). Статистическая обработка данных выполнена на языке программирования R с использованием пакета FMSB. Количественные параметры были представлены в виде медианы (Median) и интерквартильного размаха (25-й (1st Qu) — нижний квартиль и 75-й (3rd Qu) — верхний квартиль). В качестве непараметрического статистического критерия использован U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test), на основании которого произведен расчет p-value. Расчетные данные результатов исследования представлены в графическом виде — в виде столбчатых диаграмм, spider plot и barplot.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В настоящем исследовании приняли участие 264 пациента. Пациенты были разделены на 2 группы: ГР1 — пациенты, оперированные из доступа по Кохеру с обязательной ревизией всех 4 ОЩЖ, ГР2 — пациенты, получившие оперативное лечение из малого доступа с удалением измененной ОЩЖ, без ревизии остальных ОЩЖ. При проведении анализа качества жизни пациентов до операции статистически значимых различий в группах по показателю PF (Physical Functioning) и VT (Vitality) выявлено не было. Проведение паратиреоидэктомии из малого доступа (пациенты ГР2) статистически значимо повышало качество жизни по домену GH (General Health) и VT (Vitality). Анализ ЛАШ до операции между группами не показал статистически значимых различий, в то время как после хирургического лечения показатели по ЛАШ отличаются в сторону улучшения в ГР2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты, полученные в ходе исследования, показали перспективность щадящего подхода к лечению ПГПТ, обусловленного аденомой ОЩЖ, что отражено в более высоких показателях качества жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; доступ по Кохеру; малый доступ; паратиреоидэктомию; качество жизни; опросник SF-36; ЛАШ.

ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS AFTER PARATHYROIDECTOMY FROM STANDARD AND SMALL ACCESS

© Alexander V. Ogorodnikov^{1*}, Sergey S. Kharnas²

¹Moscow Oncology Institute of the Hertsen, Moscow, Russia

²University Clinical Hospital №1 of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

BACKGROUND. Primary hyperparathyroidism (PGPT) is an increase in the secretory activity of the parathyroid glands (OSH), due to their tumor or hyperplastic changes. Due to the lack of an effective alternative to the treatment of PGPT, the surgical method is still the only correct tactical solution for the management of patients with an established diagnosis of PGPT. The paper presents the long-term results and assessment of the quality of life of patients who underwent surgical treatment from standard and small access. The results obtained showed the promise of a sparing approach to the treatment of PGPT caused by LV adenoma.

AIM. To study the effectiveness of surgical treatment of patients with PGPT based on the assessment of the quality of life of patients who underwent parathyroidectomy from standard and small access.



MATERIALS AND METHODS. A retrospective study of the quality of life of patients with PGPT after surgical treatment was conducted using the SF-36 questionnaire and the linear analog scale (LAS). Statistical data processing is performed in the R programming language using the FMSB package.

The quantitative parameters were presented as median (Median) and interquartile range (25th (1st Qu) — lower quartile and 75th (3rd Qu) — upper quartile). As a nonparametric statistical criterion, the Mann–Whitney U-test was used, on the basis of which the p-value was calculated. The calculated data of the research results are presented in graphical form — in the form of bar charts, spider plot and barplot.

RESULTS. This study involved 264 patients. The patients were divided into 2 groups: GR1 — patients operated from the Kocher access with mandatory revision of all 4 OSH, GR2 — patients who received surgical treatment from the small access with the removal of the altered OSH, without revision of the remaining OSH. When analyzing the quality of life of patients before surgery, there were no statistically significant differences in the groups in terms of PF (Physical Functioning) and VT (Vitality). Small-access parathyroidectomy (patients with GR 2) significantly improved the quality of life in the GH (General Health) and VT (Vitality) domains. The analysis of LAS before surgery between the groups showed no statistically significant differences, while after surgical treatment, the indicators on the linear analog scale differ in the direction of improvement in GR2.

CONCLUSION. The results obtained in the course of the study showed the promise of a gentle approach to the treatment of PGPT caused by LV adenoma, which is reflected in higher quality of life indicators.

KEYWORDS: *primary hyperparathyroidism; Kocher access; low access; parathyroidectomy; quality of life; SF-36 questionnaire; LAS.*

ОБОСНОВАНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — это повышение секреторной активности околощитовидных желез (ОЩЖ) вследствие их опухолевого или гиперпластического изменения. При этом на сегодняшний день ПГПТ во всем мире рассматривается как третья эндокринная эпидемия, наравне с сахарным диабетом и другими заболеваниями щитовидной железы [1, 2]. Стоит отметить, что истинная распространенность этого заболевания претерпела изменения после внедрения лабораторно-диагностического алгоритма, включающего обязательное исследование общего и ионизированного кальция в стандартном биохимическом анализе крови. Ввиду отсутствия эффективной альтернативы лечению ПГПТ хирургический способ по-прежнему остается единственным верным тактическим решением ведения больных с установленным диагнозом ПГПТ [3, 4]. Эффективность хирургического лечения составляет 95–98% при частоте возможных послеоперационных осложнений до 1–2% при условии высокой квалификации и опыта хирурга [5]. В связи со сложностью топической диагностики для выполнения адекватной паратиреоидэктомии, как правило, выполняется ревизия всех ОЩЖ с последующим удалением одной или нескольких пораженных желез [6–8]. Однако двусторонняя ревизия шеи ввиду травматичности приводит к таким возможным осложнениям, как травматизация возвратных гортанных нервов и сосудов шеи, проявляющаяся парезом и кровотечением соответственно.

Наряду с этим появляются сообщения о возможности использования малого доступа при удалении аденомы ОЩЖ без ревизии остальных ОЩЖ. Сторонники паратиреоидэктомии из малого доступа считают, что это позволяет уменьшить продолжительность госпитализации, улучшить течение послеоперационного периода и косметические результаты [9]. В 1987 г. Д.Н. Нурманбетовым были рассмотрены основные принципы определения исхода хирургического лечения больных с ПГПТ. Исследование отдаленных результатов осуществлялось в период от 6 мес до 10 лет с момента операции. Как правило, при успешном проведении лечения в течение первого года исчезают

проявления ПГПТ как субъективного, так и объективного характера, нормализуются лабораторные показатели уровня кальция в сыворотке крови. При удовлетворительном результате хирургического лечения также отмечается нормальный уровень кальция, однако у пациента остаются выраженные жалобы, в результате чего отмечается снижение работоспособности. Неудовлетворительный же результат лечения приводит к сохранению гиперкальциемии, дальнейшему проявлению почечных и костных изменений. Правомочность и целесообразность экономных операций при ПГПТ могут быть оценены только на основании тщательного анализа отдаленных результатов операций, чему и посвящено настоящее исследование.

Качество жизни является суммарной характеристикой физического, психического и социального функционирования человека, в основе которой лежит его субъективное восприятие состояния здоровья. Оценка качества жизни является важным критерием эффективности проведенного хирургического лечения, позволяющим точно описать состояние пациента до операции и в момент его реабилитации [10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- изучение эффективности хирургического лечения больных ПГПТ на основании оценки качества жизни больных, перенесших паратиреоидэктомию из стандартного и малого доступов;
- оценка качества жизни пациентов, перенесших хирургическое лечение в разном объеме оперативного пособия, по опроснику SF-36;
- оценка качества жизни пациентов, перенесших хирургическое лечение в разном объеме оперативного пособия, по ЛАШ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Проведено ретроспективное исследование качества жизни пациентов с ПГПТ, находившихся на хирургическом лечении в клинике факультетской хирургии №1

им. Н.Н. Бурденко на базе УКБ №1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ с 2009 г. по 2017 г.

Методы

Проведена оценка качества жизни пациентов с использованием опросника SF-36 и линейной аналоговой шкалы (ЛАС) до операции (за 2 дня) и в отдаленном периоде (в среднем 31 ± 5 мес).

Опросник SF-36 (SF-36 Health Status Survey) представляет собой неспецифический опросник для оценки качества жизни, особенно широко распространенный в США и странах Европы, где впервые были проведены исследования отдельных популяций и получены результаты

по нормам для здорового населения и для групп больных с различными заболеваниями. Опросник отражает не только общее благополучие, но и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияет состояние его здоровья. SF-36 состоит из 36 вопросов, которые сгруппированы в восемь шкал.

Результаты были представлены в виде балльной оценки по 8 шкалам, включающим следующие домены:

- физическое функционирование (Physical Functioning — PF);
- ролевая деятельность (Role-Physical Functioning — RP);
- телесная боль (Bodily pain — BP);
- общее здоровье (General Health — GH);
- жизнеспособность (Vitality — VT);

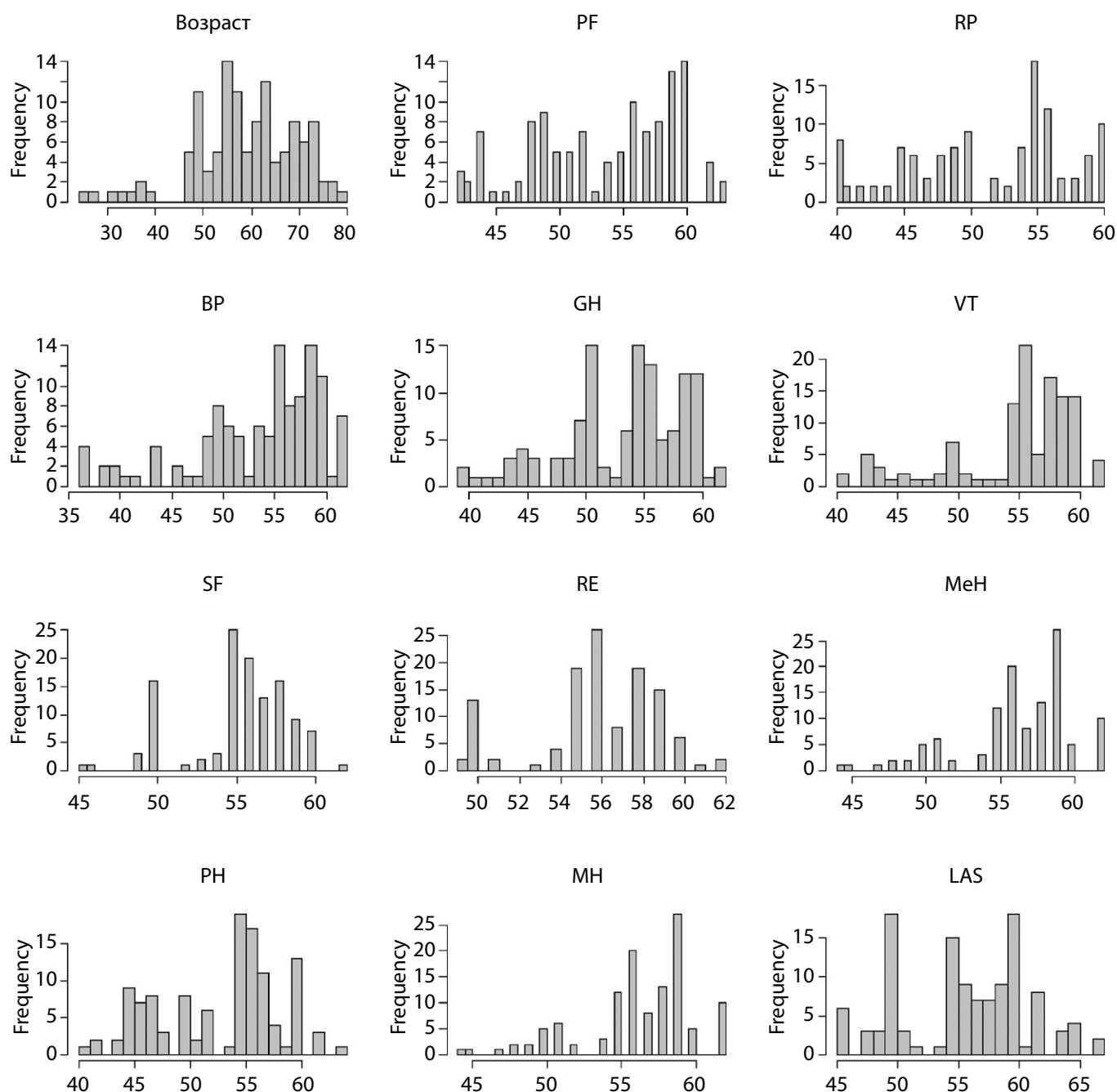


Рисунок 1. Распределение данных пациентов 1-й группы по шкале SF-36 до операции.

- социальное функционирование (Social Functioning — SF);
- эмоциональное состояние (Role-Emotional — RE);
- психическое здоровье (Mental Health — MeH).

Более высокий показатель по шкале (от 0 до 100) соответствовал более высокому показателю качества жизни. Затем шкалы формировались в два показателя, отражающие «физический компонент здоровья» (PH) и «психологический компонент здоровья» (MH).

В заключительной части исследования отдаленных результатов лечения использовалась ЛАШ как показатель самостоятельной оценки последствий операции пациентом на основании измерения его функционального статуса и общего состояния здоровья. Пациентам предоставлялась ЛАШ, на которой они самостоятельно

отмечали вертикальной чертой общее состояние своего здоровья от «очень плохого» к «очень хорошему».

Статистический анализ

Статистическая обработка данных была выполнена на языке программирования R с использованием пакета FMSB. Количественные параметры были представлены в виде медианы (Median) и интерквартильного размаха (1st Qu — нижний квартиль и 3rd Qu — верхний квартиль). В качестве непараметрического статистического критерия использован U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test), на основании которого произведен расчет p-value. Расчетные данные результатов исследования представлены в графическом виде — в виде столбчатых диаграмм, spider plot и barplot.

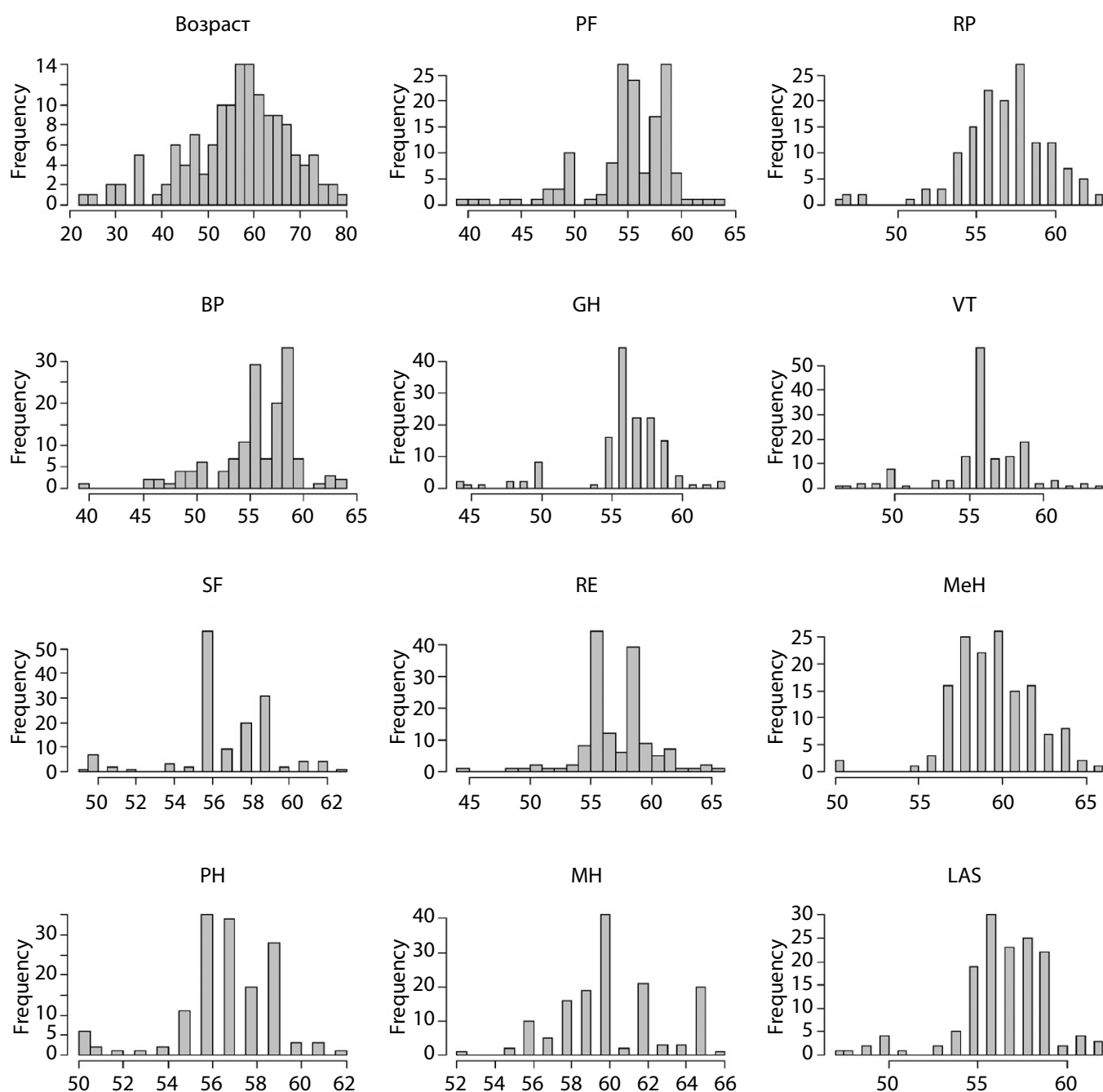


Рисунок 2. Распределение данных пациентов 2-й группы по шкале SF-36 до операции.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (выписка из протокола №06-21 от 07.04.2021).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящем исследовании приняли участие 264 пациента. Пациенты были разделены на 2 группы по объему и типу доступа оперативного вмешательства:

- ГР1 — 119 пациентов, получивших оперативное лечение с 2009 г. по 2012 г. (включительно), оперированных из доступа по Кохеру с обязательной ревизией всех 4 ОЩЖ;

- ГР2 — 145 пациентов, получивших оперативное лечение с 2013 г. по 2017 г. (включительно), которым операция выполнялась из малого доступа и заключалась в удалении измененной ОЩЖ, как правило, без ревизии остальных ОЩЖ.

Первоначально был проведен анализ «сырых» данных на нормальность, от чего в дальнейшем зависела возможность использования параметрических статистических тестов и проведение оценки среднего (рис. 1–4).

Исходя из этого, мы выяснили, что распределение данных ненормальное. По этой причине в настоящем исследовании оценивали медиану (Median), а не среднее значение. Также были использованы непараметрические тесты при определении уровня значимости

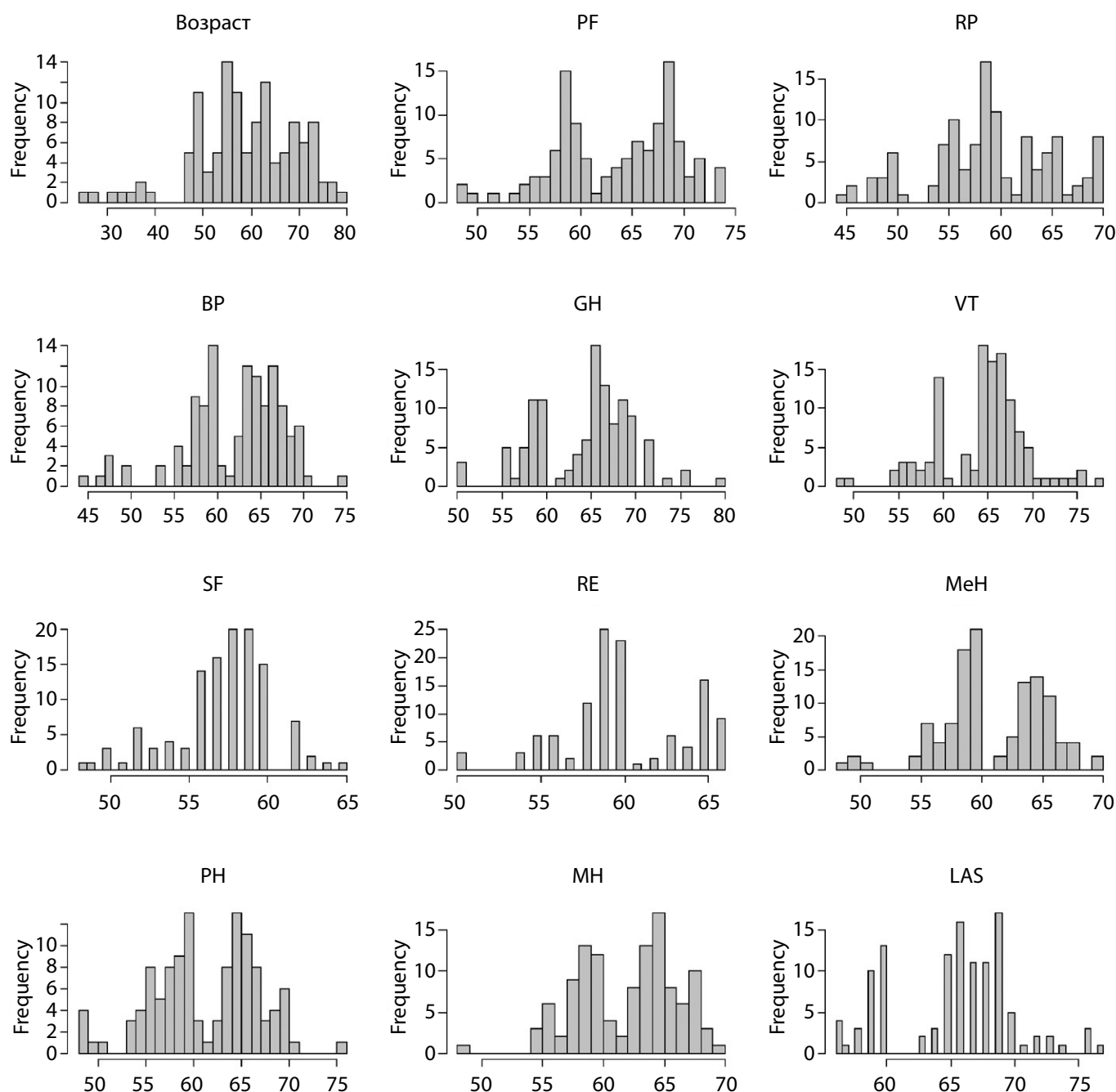


Рисунок 3. Распределение данных пациентов 1-й группы по шкале SF-36 после операции.

в отличиях — в нашем случае для парного сравнения использовался критерий Манна–Уитни.

С помощью критерия Манна–Уитни была проведена проверка статистической значимости отличий в различных параметрах для разных групп. Показатели, p -уровень значимости ниже стандартной установленной границы (0,05) отмечены светло-серым (табл. 1).

Так как параметры рассматриваются и сравниваются независимо, в данном случае поправка на множественное сравнение не требуется.

Таким образом, при проведении анализа качества жизни пациентов до операции статистически значимых различий в группах по показателям PF (Physical Functioning) и VT (Vitality) выявлено не было.

При сравнении групп после операции возникает большее число статистически значимых отличий (табл. 2). В обеих группах хирургическое лечение приводило к достоверному улучшению качества жизни по всем показателям. Проведение паратиреоидэктомии из малого доступа (пациенты ГР2) статистически значимо повышало качество жизни по доменам GH (General Health) и VT (Vitality) в сравнении с пациентами ГР1.

Эти же отличия хорошо заметны на spider plot (рис. 5–7).

Для анализа результатов ЛАШ использовались значения медианы (Median). Исходя из полученных данных, можно сделать однозначный вывод, что в группах до операции различия не были значимы статистически, однако после операции показатели по ЛАШ отличались в сторону улучшения в ГР2 (рис. 7).

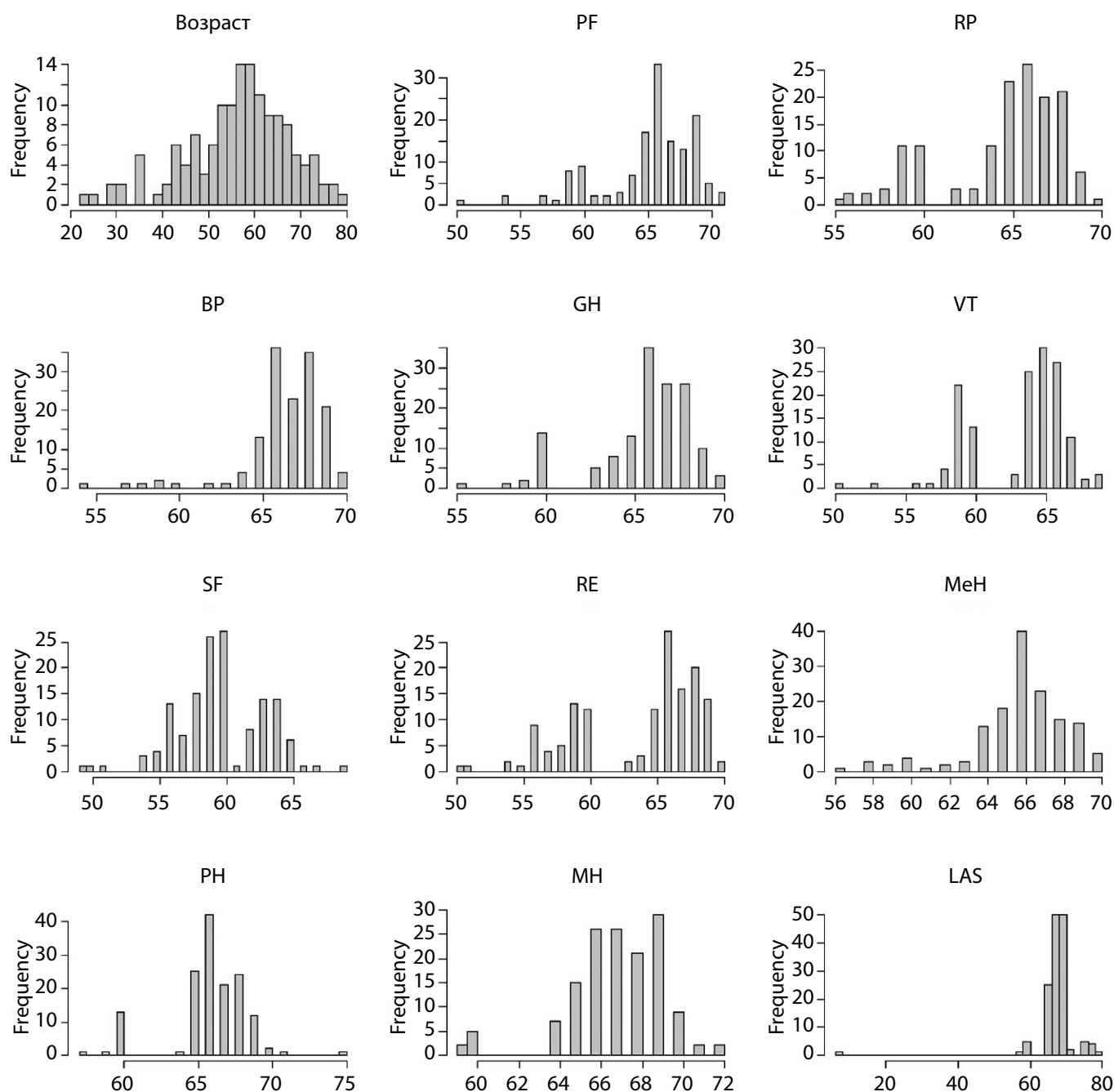


Рисунок 4. Распределение данных пациентов 2-й группы по шкале SF-36 после операции.

Таблица 1. Показатели качества жизни по двум группам пациентов до операции по опроснику SF-36

	Группа 1						Группа 2						P _{val}
	Min.	1 st Qu.	Median	Mean	3 rd Qu.	Max.	Min.	1 st Qu.	Median	Mean	3 rd Qu.	Max.	
Возраст	24	53	59,5	59,24	67	79	23	52	58	56,94	64,25	79	1,17E-01
PF	42	49	55	53,79	59	63	39	55	56	55,55	59	64	6,88E-02
RP	40	47	53,5	51,47	56	60	46	55	57	56,92	59	63	8,57E-15
BP	36	50	56	53,87	59	62	39	55	57	56,24	59	64	2,13E-02
GH	39	51	55	53,74	58	62	44	56	56	56,08	58	63	3,74E-04
VT	40	55	56	55,08	59	62	46	56	56	56,11	58	64	9,63E-01
SF	45	55	56	55,38	58	62	49	56	56	56,9	59	63	3,79E-05
RE	49	55	56	56	58	62	44	56	57	57,62	59	66	2,05E-05
MeH	44	55	57	56,4	59	62	50	58	60	59,72	61	66	2,10E-14
PH	40	48	55	53,15	57	64	50	56	57	56,81	58	62	1,63E-09
MH	44	55	57	56,4	59	62	52	59	60	60,33	62	66	4,97E-18
LAS	38	43,25	49,5	49,02	53	60	42	55	52	51,62	53	57	8,49E-01

В данной таблице для каждого признака для пациентов двух групп до операции указаны следующие статистические характеристики: Min. — минимальное значение данного параметра в данной группе; 1st Qu. — граница первого (нижнего) квартиля (25 процентов значений); Median — медиана; Mean — среднее арифметическое; 3rd Qu. — граница третьего (верхнего) квартиля (75 процентов значений); Max. — максимальное значение данного параметра в данной группе.

Таблица 2. Показатели качества жизни по двум группам пациентов после операции по опроснику SF-36

	Группа 1						Группа 2						P _{val}
	Min.	1 st Qu.	Median	Mean	3 rd Qu.	Max.	Min.	1 st Qu.	Median	Mean	3 rd Qu.	Max.	
Возраст	24	53	59,5	59,24	67	79	23	52	58	56,94	64,25	79	1,17E-01
PF	48	59	65	63,99	69	74	50	64	66	65,34	68	71	1,97E-01
RP	44	56	59	59,5	64	70	55	63,75	66	64,62	67	70	4,30E-13
BP	44	59	64	62,58	67	75	54	66	67	66,66	68	70	6,44E-12
GH	50	60	66	64,84	68,75	80	55	65	66	65,72	68	70	4,37E-01
VT	48	61,5	66	64,93	68	78	50	60	65	63,38	66	69	3,58E-05
SF	48	56	58	57,42	59	65	49	58	60	59,79	63	69	2,62E-08
RE	50	58	60	60,14	63	66	50	59,75	66	63,83	67,25	70	1,08E-11
MeH	48	59	60	61,39	65	70	56	65	66	65,84	67	70	4,65E-19
PH	48	58	61,5	61,74	66	76	57	65	66	66,04	68	75	1,04E-12
MH	48	59	63	62,44	65	70	59	66	67	66,97	69	72	7,71E-21
LAS	64	68	74	73,48	77	85	73	82	83	82,88	84,25	95	2,44E-07

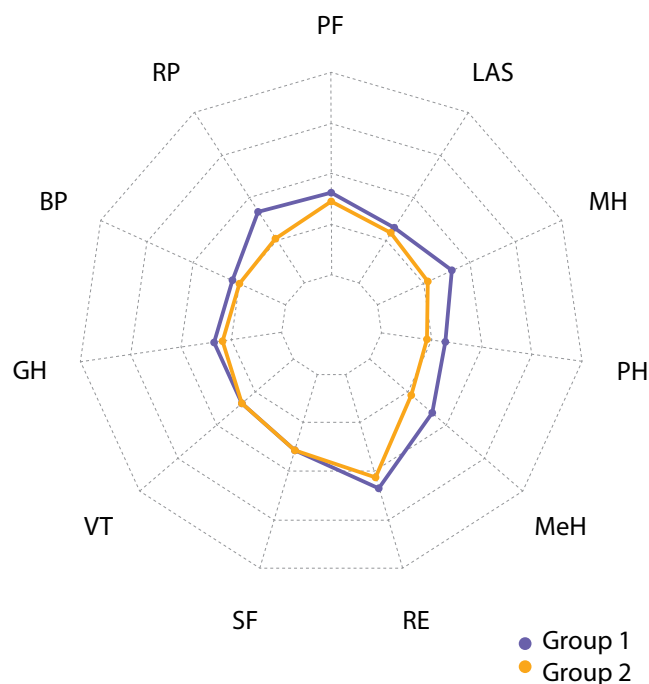


Рисунок 5. Разница в показателях между группами 1 и 2 по шкалам SF-36 до операции.

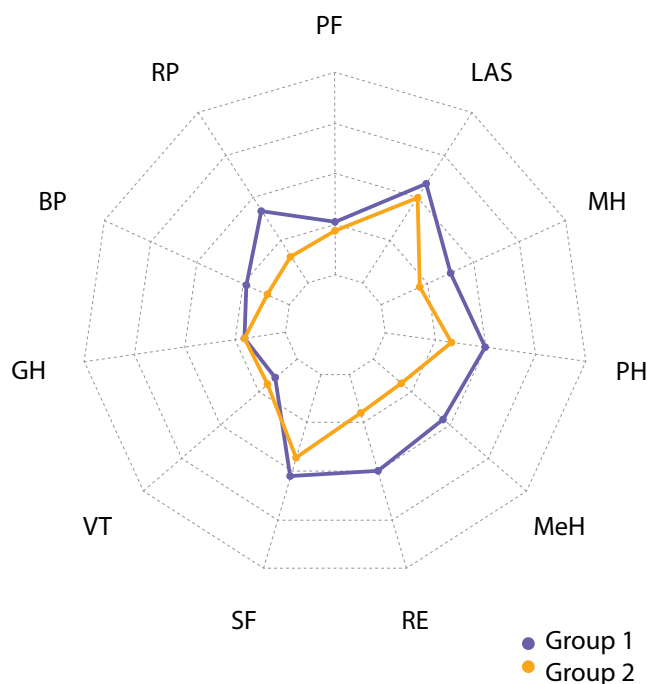


Рисунок 6. Разница в показателях между группами 1 и 2 по шкалам SF-36 после операции.

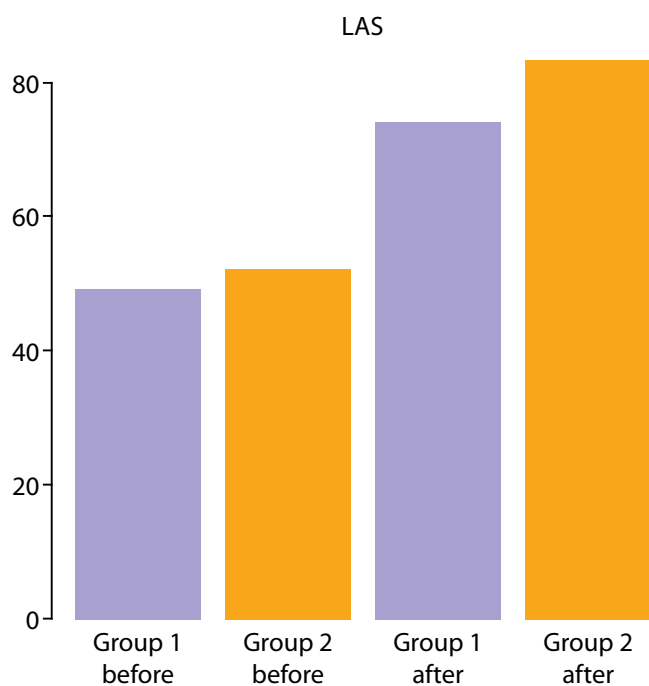


Рисунок 7. Визуализация линейной аналоговой шкалы в 1-й и 2-й группах до и после операции.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам ряда исследований, хирургическое лечение больных с ПГПТ приводит к улучшению качества жизни пациентов, независимо от объема оперативного пособия [11–15]. Однако сторонники паратиреоидэктомии из «малого» доступа считают, что такой щадящий подход позволяет уменьшить продолжительность госпитализации, улучшить течение послеоперационного периода и косметический эффект [9]. Результаты, полу-

ченные в ходе настоящего исследования, отражают современные тенденции к преимущественному применению органосохраняющих хирургических вмешательств и соответствуют результатам отечественных и зарубежных авторов [16, 17], что показывает их перспективность, проявляющуюся в более высоких показателях качества жизни.

Клиническая значимость результатов

Хирургическое лечение пациентов с ПГПТ значительно улучшает качество их жизни после операции. Оценить результаты в отдаленный период после лечения возможно с использованием разных видов опросников, с помощью которых можно надежно проследить все закономерности проявления заболевания и нарушений определенных аспектов жизни до и после проведенного лечения. Изучение новых видов опросников имеет огромную практическую значимость для совершенствования отечественной системы медицинской помощи данной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение хирургического лечения пациентов с ПГПТ статистически значимо повысило качество жизни в обеих группах, при этом качество жизни пациентов после паратиреоидэктомии из малого доступа оказалось выше, чем после паратиреоидэктомии из стандартного доступа по всем показателям, однако достоверное отличие отмечено по показателям GH (General Health) и VT (Vitality). Показатель ЛАШ пациентов, перенесших паратиреоидэктомию из малого доступа, достоверно выше в сравнении с ЛАШ пациентов после паратиреоидэктомии из стандартного доступа по Кохеру.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов Огородников А.В., Харнас С.С. — идея и дизайн

исследования, сбор данных, формирование выборки пациентов и распределение по группам; Огородников А.В. — анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Харнас С.С. — финальный анализ и редактирование текста 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

1. Алаев Д.С., Котова И.В. Нефролитиаз при первичном гиперпаратиреозе // *Альманах клинической медицины*. — 2016. — №28. — С. 58-60. [Alaev DS, Kotova IV. Nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016; 28: 58-60. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2013-28-58-60>
2. Алаев Д.С., Котова И.В. Персистирующий первичный гиперпаратиреоз (клиническое наблюдение) // *Альманах клинической медицины*. — 2012. — №26. — С. 56-59. [Alaev DS, Kotova IV. Persistent primary hyperparathyroidism. *Almanac of Clinical Medicine*. 2012;26:56-59. (In Russ.)].
3. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J. Clin Endocr Metab*. 2009;94(2):335-339. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1763>
4. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the fourth international workshop. *J. Clin Endocr Metab*. 2014;99(10):3561-3569. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1413>
5. AACE/AAES Task force on primary hyperparathyroidism. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2005;11(1):49-54. doi: <https://doi.org/10.4158/ep.11.1.49>
6. Harrison BJ, Wheeler MH. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *World journal of surgery*. 1991;15(6):724-729. doi: <https://doi.org/10.1007/bf01665306>
7. van Heerden JA, Grant CS. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism: an institutional perspective. *World journal of surgery*. 1991;15(6):688-692. doi: <https://doi.org/10.1007/bf01665301>
8. Bergenfelz A. Surgical Approach to Primary Hyperparathyroidism (Unilateral Approach / In: *Textbook of Endocrine Surgery*. Vol 15. Elsevier; 2005:456-461. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7216-0139-7.50053-3>
9. van Dalen A, Smit CP, van Vroonhoven TJ, et al. Minimally invasive surgery for solitary parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism: role of US with supplemental CT. *Radiology*. 2001;220(3):631-639. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2203000998>
10. Новик А.А., Ионова Т.И. *Руководство по исследованию качества жизни в медицине*. 2-е изд. — М.: ОЛМАПРЕСС; 2007. — 313 с. [Novik A.A., Ionova T.I. *Rukovodstvo po issledovaniju kachestva zhizni v medicene*. 2-e izd. Moscow: OLMA PRESS; 2007. 313 p. (In Russ.)].
11. Adler JT, Sippel RS, Schaefer S, Chen H. Surgery improves quality of life in patients with «mild» hyperparathyroidism. *Am J Surg*. 2009;197(3):284-290. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2008.09.009>
12. Brito K, Ediramanne S, Eslick GD. The extent of improvement of health-related quality of life as assessed by the SF36 and PASEICA scales after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism — A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2015;13:245-249. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.12.004>
13. Caillaud C, Sebag F, Mathonnet M, et al. Prospective evaluation of quality of life (SF-36v2) and nonspecific symptoms before and after cure of primary hyperparathyroidism (1-year follow-up). *Surgery*. 2007;141(2):153-160. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2006.12.004>
14. Ryhänen EM, Heiskanen I, Sintonen H, et al. Health-related quality of life is impaired in primary hyperparathyroidism and significantly improves after surgery: a prospective study using the 15D instrument. *Endocr Connect*. 2015;4(3):179-186. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-15-0053>
15. Ejlsmark-Svensson H, Sikjaer T, Webb SM, et al. Health-related quality of life improves 1 year after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: A prospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(1):184-191. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13865>
16. Norman J, Lopez J, Politz D. Abandoning Unilateral Parathyroid Operations. *J Am Coll Surg*. 2012;214(3):260-269. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.007>
17. Teksoz S, Bukey Y, Ozcan M, et al. Minimal invasive parathyroidectomy with local anesthesia for well-localized primary hyperparathyroidism: "Cerrahpasa experience". *Updates Surg*. 2013;65(3):217-223. doi: <https://doi.org/10.1007/s13304-013-0202-7>

Рукопись получена: 01.02.2021. Одобрена к публикации: 20.02.2021. Опубликовано online: 24.04.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHORS INFO]

***Огородников Александр Владимирович [Alexander V. Ogorodnikov]**; адрес: 125284, РФ, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3, стр. 2 [address: 3, 2 Botkinskiy proezd, 125284, Russian Federation, Moscow]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1514-7385>; eLibrary SPIN: 2646-8834; e-mail: aleksandr_ogorodnikov@mail.ru

Харнас Сергей Саулович, д.м.н., профессор [Sergey S. Kharnas, MD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2393-4864>; eLibrary SPIN: 9612-2879; E-mail: sskharnas@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Огородников А.В., Харнас С.С. Оценка качества жизни пациентов после паратиреоидэктомии из стандартного и малого доступов // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №2. — С. 40-48. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12735>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ogorodnikov AV, Kharnas SS. Assessment of the quality of life of patients after parathyroidectomy from standard and small access. *Problems of Endocrinology*. 2021; 67(2):40-48. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12735>

СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ГИГАНТСКОЙ АДЕНОМЫ ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СОЧЕТАНИИ С ФИБРОЗНО-КИСТОЗНЫМ ОСТЕИТОМ И БУРОЙ ОПУХОЛЮ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ



© Е.А. Ильичева¹, Г.А. Берсенов^{1*}, Е.Г. Григорьев^{1,2}

¹Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия

²Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

Обсуждается поздняя диагностика гигантской аденомы околощитовидной железы (ОЩЖ) с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) и развитием фиброзно-кистозного остеоита с «бурой» опухолью верхней челюсти. В течение 8 лет пациента наблюдалась у эндокринолога по месту жительства по поводу сахарного диабета 2 типа и многоузлового зоба. Последние 5 лет присутствовала клиническая картина ПГПТ, однако диагноз был установлен онкологом после выявления «бурой» опухоли верхней челюсти. По данным мультиспиральной компьютерной томографии и сцинтиграфии с ^{99m}Tc-МИБИ обнаружены очаговое образование в верхней челюсти справа, литические очаги в костях свода черепа, таза, нижних конечностей, ребрах справа, а также гигантская аденома ОЩЖ справа. Учитывая повышенный риск наличия у пациентки злокачественного новообразования ОЩЖ, проведено расширенное хирургическое лечение ПГПТ в объеме *enblock* с достижением ремиссии ПГПТ. Данное клиническое наблюдение иллюстрирует вариант тяжелого течения ПГПТ с развитием такого редкого осложнения, как фиброзно-кистозный остеоит, и демонстрирует важность своевременной диагностики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гигантская аденома околощитовидной железы; первичный гиперпаратиреоз; фиброзно-кистозный остеоит; «бурая» опухоль; хирургическое лечение; парааденомэктомия; клиническое наблюдение.

THE CASE OF LATE DIAGNOSIS OF GIANT PARATHYROID ADENOMA IN COMBINATION WITH FIBROCYSTIC OSTEITIS AND BROWN TUMOR OF THE UPPER JAW: A CASE REPORT

© Elena A. Ilyicheva¹, Gleb A. Bersenev^{1*}, Eugene G. Grigorov^{1,2}

¹Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia

²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

In this case report the authors inform about late diagnosis of giant adenoma of the parathyroid gland with primary hyperparathyroidism (PHPT) and the development of fibrocystic osteitis with a «brown» tumor of the upper jaw. The patient has been under the care endocrinologist with type 2 diabetes mellitus and multinodular goiter for 8 years. The last 5 years there was a clinical manifestation of PHPT, but the diagnosis was made by an oncologist after the detection of a «brown» tumor of the upper jaw. According to multispiral computed tomography and scintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI, a focal lesion was found in the upper jaw on the right, lytic foci in the bones of the cranial vault, pelvis, lower extremities, ribs on the right, as well as a giant parathyroid adenoma on the right. According to the increased risk of the patient having a malignant neoplasm of the parathyroid gland, an extended surgical treatment of PHPT in the *enblock* volume was carried out with the achievement of remission of the PHPT. This clinical case illustrates a variant of the severe course of PHPT with the development of such a rare complication as fibrocystic osteitis and demonstrates the importance of timely diagnosis.

KEYWORDS: primary hyperparathyroidism; giant parathyroid adenoma; fibrocystic osteitis; brown tumor; surgical treatment; parathyroid adenectomy; case report.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Согласно данным Российского регистра пациентов с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ), выявляемость этого заболевания в Российской Федерации составляет 1,3 на 100 тыс. населения [1]. В 80–90% наблюдений причиной спорадического ПГПТ является аденома единственной околощитовидной железы (ОЩЖ), в 10–15% — гиперплазия четырех ОЩЖ, в 5% — множественные

аденомы и менее 1% — рак ОЩЖ [2]. Гигантская аденома ОЩЖ (вес более 3,5 г) является редкой патологией. В некоторых сообщениях описывают вес опухоли от 110 до 145 г [3, 4]. Она является причиной развития ПГПТ с высоким уровнем паратиреоидного гормона в крови и тяжелой гиперкальциемией [5].

Фиброзно-кистозный остеоит — редкое и тяжелое осложнение ПГПТ, которое проявляется патологическими переломами, деформацией скелета с формированием

кист («бурых» опухолей) [6]. Последние встречаются при ПГПТ нечасто (4,5%) [7], причем в качестве дебюта заболевания выявляются крайне редко [8, 9].

Приводим наблюдение пациентки, у которой ПГПТ с гигантской аденомой ОЩЖ диагностирован после обнаружения «бурой» опухоли верхней челюсти.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка 56 лет в течение 8 лет наблюдалась у эндокринолога по месту жительства по поводу сахарного диабета 2 типа и многоузловой зоба. Впервые жалобы на боли в костях и крупных суставах, мышечную слабость появились 5 лет назад. Обследование по этому поводу не проводилось. За последние полгода похудела на 20 кг, интенсивность боли увеличилась, что ограничило самостоятельное передвижение, появилась эмоциональная лабильность (раздражительность, плаксивость). В связи с этим в декабре 2019 г. проходила обследование у онколога по месту жительства. Обнаружено объемное образование верхней челюсти справа. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) черепа и шейного отдела позвоночника (03.01.2020) опухоль верхней челюсти подтверждена. Зона поражения распространяется на верхнечелюстные пазухи, решетчатую кость, альвеолярный отросток и полость носа (рис. 1). Выявлена дистрофия костей черепа, шейного отдела позвоночника с литическим очагом в лобной кости справа. Проведена МСКТ органов грудной клетки и живота (03.01.2020). Установлено тотальное остеолитическое поражение ребер, грудного отдела позвоночника, хронический кистозно-калькулезный панкреатит с внутрипротоковыми конкрементами. Кроме того, определено тотальное остеолитическое поражение поясничного отдела позвоночника. Патологических изменений со стороны почек и матки по данным МСКТ нет. По результатам пункционной биопсии верхнечелюстной пазухи (17.01.2020) выявлены большое количество многоядерных гигантских клеток, а также единичные овальные одноядерные клетки без признаков атипии, эритроциты.

В январе 2020 г. впервые исследован интактный паратиреоидный гормон (иПТГ), уровень которого составил 2285,1 пг/мл. Семейный анамнез пациентки не отягощен. Рекомендована консультация эндокринолога.



Рисунок 1. Компьютерная томография лицевого черепа: стрелкой показано объемное образование верхнечелюстной пазухи с распространением в основную пазуху.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При осмотре пациентка кахексична — рост 166 см, вес 40 кг, индекс массы тела 14,5 кг/м². Передвигается с помощью трости и сопровождения родственницы. Кожа бледно-розовая, подкожная жировая клетчатка слабо развита. Щитовидная железа (ЩЖ) не увеличена. В проекции правой доли пальпируется плотное, безболезненное образование до 4 см. Частота дыхательных движений 16 в минуту. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Число сердечных сокращений и пульс 97 в минуту. Артериальное давление на обеих плечевых артериях 160/80 мм рт.ст. Результаты лабораторного обследования от 20.02.2020 представлены в таблице.

Госпитализирована в эндокринологическое отделение (20.02.2020). Суточная экскреция кальция с мочой (25.02.2020) составила 4,16 ммоль/сут (2,5–6,25). Ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ и ОЩЖ (21.02.2020)

Таблица. Результаты лабораторного обследования

Показатель	Результат	Единицы измерения	Референсные значения
Тиреотропный гормон (ТТГ)	0,41	мкМЕ/мл	0,4–4,00
Свободный тироксин (св. Т ₄)	11,5	пмоль/л	9,00–22,20
Витамин D	5	нг/мл	>30
Интактный паратиреоидный гормон (иПТГ)	1931,26	пг/мл	15,0–68,3
Альбумин-скорректированный кальций	4,12	ммоль/л	2,1–2,6
Ионизированный кальций	1,63	ммоль/л	1,15–1,27
Кальцитонин	<2	пг/мл	≤9,52
Креатинин	60	мкмоль/л	50,0–120,0
рСКФ по формуле СКD–EPI (2011)	98	мл/мин/1,73 м ²	>60

показало, что объем правой доли составляет 17,8 см³, левой — 3,7 см³, общий объем — 21,5 см³. В средней и нижней трети правой доли ЩЖ определяется конгломерат гипозоногенных образований с кальцинатами и жидкостными включениями общим размером 45×30×20 мм. Кроме того, ближе к перешейку в правой доле ЩЖ обнаружено однородное гипозоногенное образование размерами 12×8×7 мм, аналогичное образование установлено в нижней трети левой доли ЩЖ размерами 3×3×2 мм. ОЩЖ в типичном месте не обнаружены. Полученные данные соответствуют категории TI-RADS 4 в модификации J.Y Kwak и соавт. (2011). Регионарные лимфатические узлы размерами 5–7 мм с васкуляризацией; кистозные изменения, гиперэхогенные включения отсутствуют. Проведена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ). Цитологическое заключение пунктатов (24.02.2020) всех узлов ЩЖ диаметром >1 см: узловой коллоидный зоб, что соответствует II диагностической категории по классификации Bethesda (2017).

По данным МСКТ шеи (28.02.2020) выявлено объемное образование правой верхней ОЩЖ размерами 46×23×28 мм, неправильной формы с нечеткими контурами, неоднородное по структуре с включениями кальция. После внутривенного усиления образование накапливает контраст и вентральной поверхностью интимно прилежит и сдавливает правую долю ЩЖ, а латеральной — прилежит к правому сосудисто-нервному пучку шеи (рис. 2). Достоверной инвазии образования в близлежащие ткани не обнаружено.

По данным сцинтиграфии ОЩЖ с ^{99m}Tc-технетрилом в сочетании с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (02.03.2020): в проекции правой доли ЩЖ визуализируется очаг гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП), крупных размеров, неправильной формы с неровными контурами (рис. 3).

По данным остеосцинтиграфии с использованием РФП — ^{99m}Tc-пирфотех (03.03.2020) выявлены множественные участки накоплений РФП в костях, соответствующие по МСКТ (череп, органов грудной клетки и брюшной полости от 03.01.2020) локальной литической деструкции. Обнаружены: очаговое образование в верхней челюсти справа, повышенное накопление РФП и литические очаги в костях свода черепа, ребрах справа, в костях таза и нижних конечностей (рис. 4). Характер поражения скелета соответствует проявлениям фиброзно-кистозного остеита или метастазам рака ОЩЖ.

Учитывая проявления жизнеугрожающей гиперкальциемии с высоким риском гиперкальциемического криза, манифестную форму гиперпаратиреоза с тяжелыми костными проявлениями и развитием фиброзно-кистозного остеита, запланировано срочное оперативное лечение ПГПТ. В качестве предоперационной подготовки проводилась коррекция гиперкальциемии форсированным диурезом (р-р NaCl 0,9% 2000,0 мл в/в + р-р фуросемида 60 мг в/в в течение 2 сут) и бисфосфонатом (р-р золедроновой кислоты 4 мг + р-р NaCl 0,9% 200,0 мл в/в однократно), что привело к снижению уровня ионизированного кальция — 1,51 ммоль/л (09.03.2020). Для дальнейшего

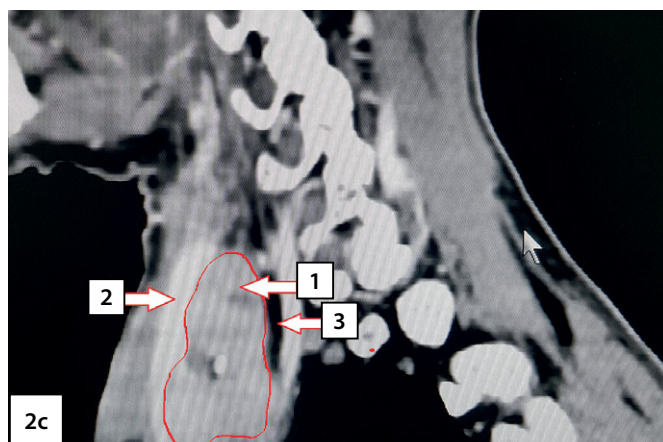
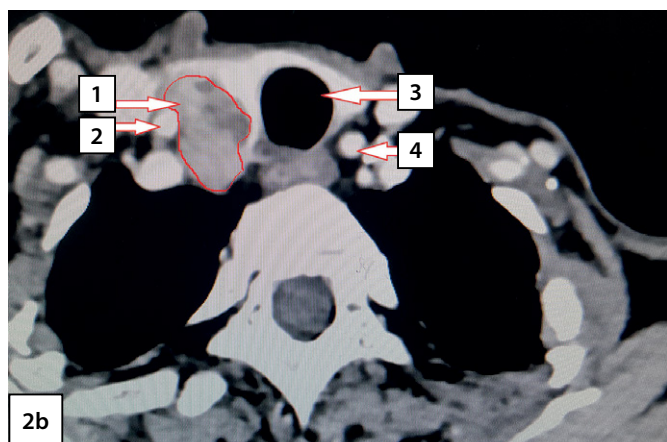
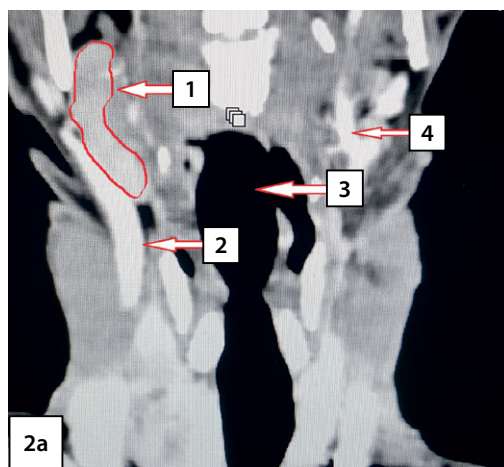


Рисунок 2. Компьютерная томография шеи с ангиографией: 2a — фронтальная проекция; 2b — аксиальная проекция; 2c — сагиттальная проекция. Стрелками указаны анатомические структуры: 1 — правая верхняя околощитовидная железа; 2 — правая общая сонная артерия; 3 — трахея; 4 — левая общая сонная артерия.

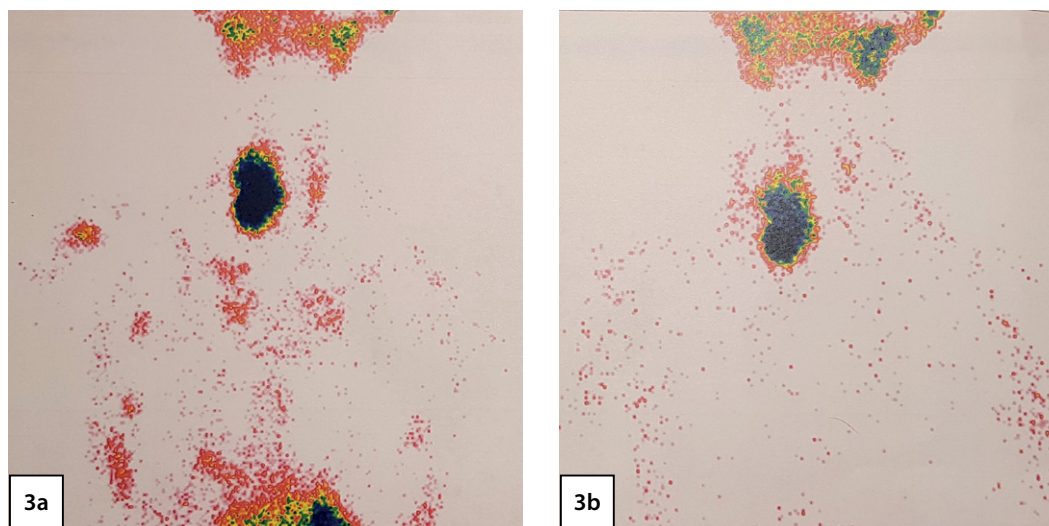


Рисунок 3. Сцинтиграфия околощитовидных желез: 3а — тиреоидная фаза; 3б — паратиреоидная фаза. В проекции правой доли щитовидной железы визуализируется очаг гиперфиксации радиофармпрепарата, крупных размеров, неправильной формы с неровными контурами.

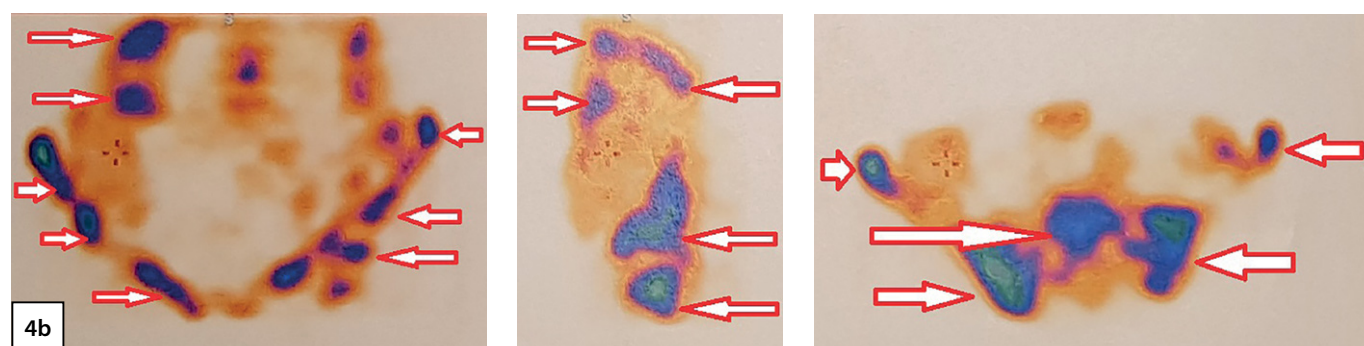
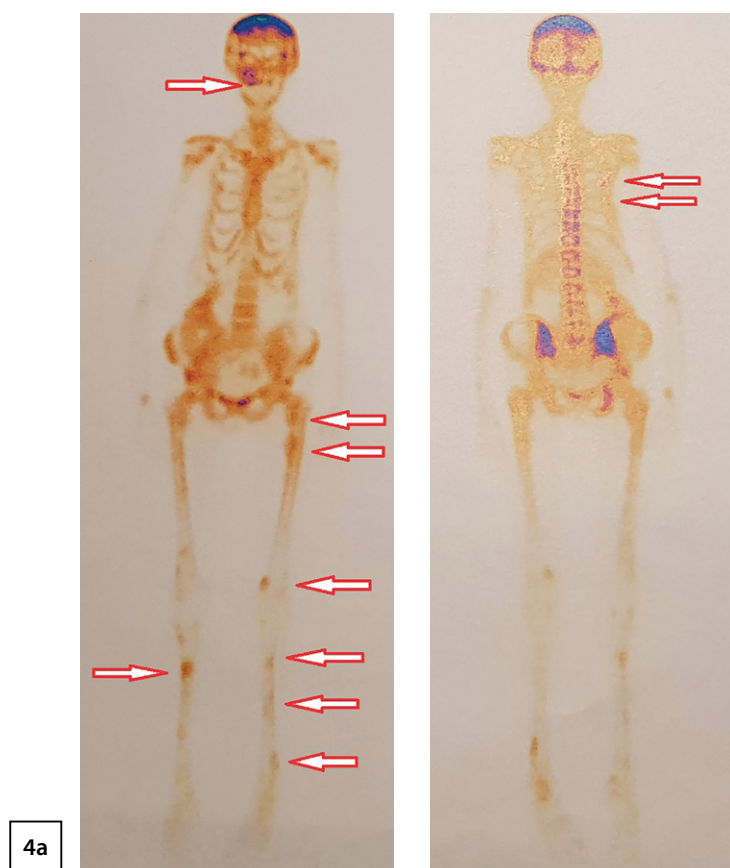


Рисунок 4. Остеосцинтиграфия: 4а — сцинтиграфия костей в режиме «все тело»: стрелками указаны очаговое образование верхней челюсти справа, а также очаговые образования в области ребер справа, нижних конечностях; 4б — сцинтиграфия костей таза: стрелками указаны множественные литические очаги в костях таза.

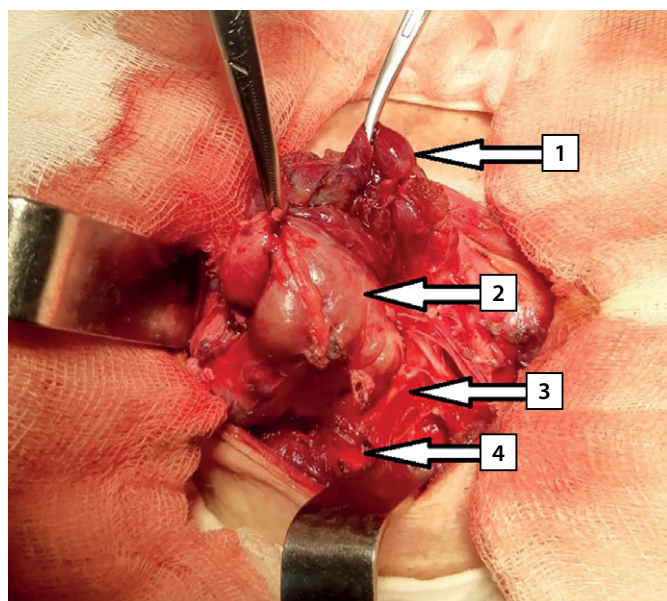


Рисунок 5. Интраоперационная фотография. Стрелками указаны анатомические структуры: 1 — правая доля щитовидной железы; 2 — правая верхняя околощитовидная железа; 3 — правый возвратный гортанный нерв; 4 — правая общая сонная артерия.

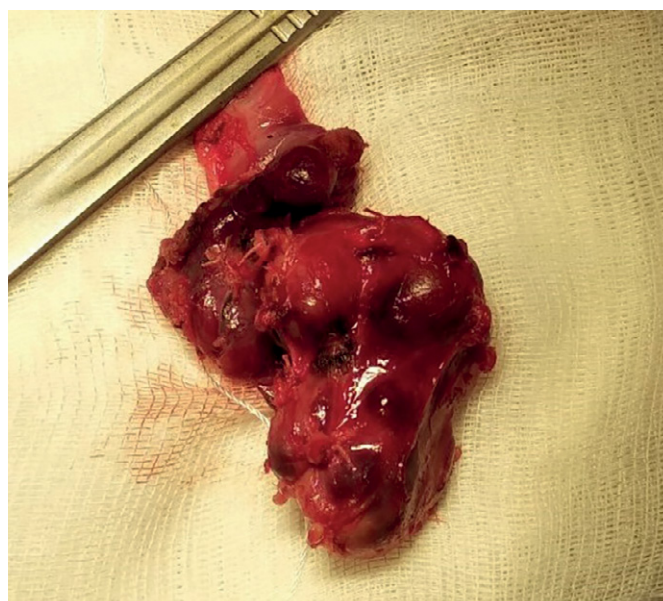


Рисунок 6. Макропрепарат. Удаленная единым блоком правая верхняя околощитовидная железа с правой долей щитовидной железы.

лечения 10.03.2020 пациентка переведена в отделение торакальной хирургии.

Операция состоялась 11.03.2020. Дорсально по отношению к правому возвратному гортанному нерву (ВГН) найдена инкапсулированная правая верхняя ОЩЖ темно-коричневого цвета, размерами 6,0×5,0×4,0 см, занимающая все пространство между правой неувеличенной долей ЩЖ (интимно с ней связана), трахеей, пищеводом медиально и правым сосудисто-нервным пучком — латерально (рис. 5). Вентрально по отношению к правому ВГН на уровне нижней трети правой доли ЩЖ каудальнее нижнего полюса выявлена правая нижняя ОЩЖ размерами 0,6×0,5×0,3 см серо-желтого цвета. Учитывая, что значительно увеличенная правая верхняя ОЩЖ плотно прилежит к правой доле ЩЖ, выполнена правая верхняя парааденомэктомия, правосторонняя гемитиреоидэктомия. Динамика уровня интраоперационного мониторинга иПТГ: до удаления ОЩЖ — 2500 пг/мл; спустя 10 мин после удаления — 65,2 пг/мл. Интраоперационная проба по критерию Miami — положительная [10]. Общий вес удаленного

макропрепарата составил 50 г, аденомы правой верхней ОЩЖ — 30 г (рис. 6).

Согласно проведенному гистологическому исследованию, правая верхняя ОЩЖ представлена аденомой из активных главных клеток с единичными скоплениями оксифильных клеток. Железа имела собственную капсулу и участок неизменной ткани из неактивных главных клеток по периферии (рис. 7). Правая доля ЩЖ представлена картиной узловой гиперплазии. Основная ткань имеет нормофолликулярное строение. Узлы преимущественно нормофолликулярного строения с умеренной пролиферацией тиреоидного эпителия.

В послеоперационном периоде проведена ларингоскопия — установлена симметричная подвижность голосовых складок. На 1-е сутки после операции уровень иПТГ составил 26,0 пг/мл, уровень альбумин-скорректированного кальция — 1,8 ммоль/л, уровень ионизированного кальция — 0,63 ммоль/л, что сопровождалось клинической картиной гипокальциемии в виде оссалгии. Назначены внутривенная инфузия раствора глюконата кальция 100 мг/мл — 30,0 мл 3 раза в день, а также

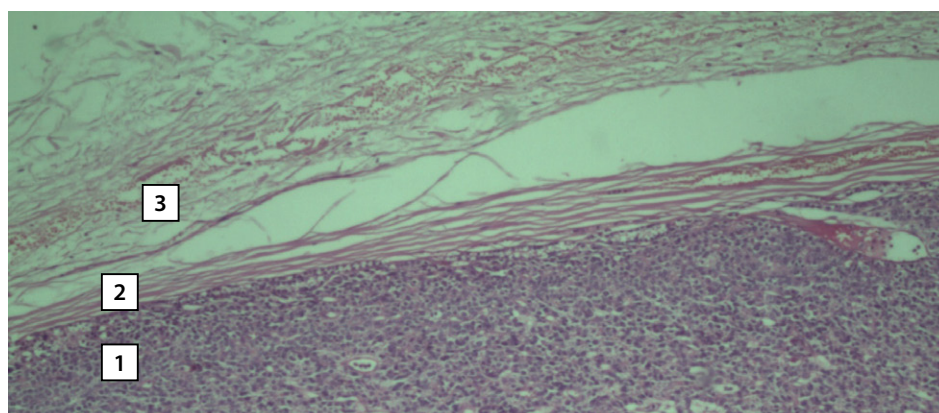


Рисунок 7. Микрофотография операционного материала. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение 10×0,25. Ткань правой верхней околощитовидной железы. Участок ткани аденомы из главных темных клеток (1), участок соединительнотканной капсулы (2), участок клеток неизменной ткани со светлыми главными клетками (3).

таблетки карбоната кальция 8 г в сутки и капсулы альфа-кальцидола 4 мкг в сутки, что позволило компенсировать гипокальциемию. Выписана в удовлетворительном состоянии на 14-е сутки после операции с назначением таблетированного карбоната кальция 4 г в сутки, капсул альфакальцидола 2 мкг в сутки с последующей коррекцией дозы эндокринологом по уровню кальция крови. С целью коррекции дефицита витамина D назначен колекальциферол по 7000 МЕ в сутки в течение 8 нед с последующим переходом на поддерживающую дозу 2000 МЕ в сутки.

Пациентка осмотрена через 6 мес после оперативного вмешательства: жалоб не предъявляет, принимает заместительную терапию в объеме таблетированного карбоната кальция до 3 г в сутки, капсул альфакальцидола 2 мкг в сутки, колекальциферола по 2000 МЕ в сутки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявляемость ПГПТ в России с каждым годом растет [1], однако недостаточная настороженность врачей первичного звена и амбулаторных эндокринологов в отношении симптомов ПГПТ по-прежнему обуславливает несвоевременную диагностику и лечение заболевания в осложненной форме, что иллюстрирует приведенное клиническое наблюдение. Пациентка в течение длительного времени наблюдалась у участкового терапевта и эндокринолога по месту жительства, предъявляла специфические для ПГПТ жалобы, однако диагноз был установлен лишь онкологом, когда заболевание осложнилось фиброзно-кистозным остеоитом и «бурой» опухолью верхней челюсти.

Фиброзно-кистозный остеоит с формированием «бурых» опухолей является конечной стадией костного ремоделирования при длительном ПГПТ [11]. «Бурые» опухоли представляют собой гигантоклеточную репаративную гранулему, в которой остеокластическая деминерализация преобладает над минерализацией губчатой кости [6, 11]. Под воздействием остеокластов гиперсудистая деминерализованная строма претерпевает геморрагическую дегенерацию с отложением гемосидерина, что придает ей коричневый цвет [7]. В процесс вовлекаются, как правило, длинные трубчатые, плоские и мелкие кости запястья, ребра, ключицы, кости таза и черепа [6], причем нижняя челюсть поражается в два раза чаще, чем верхняя [12]. Поражения костей и гигантская аденома ОЩЖ увеличивают риск развития послеоперационной гипокальциемии и синдрома «голодной кости» [13].

Описанную нами клиническую ситуацию следует дифференцировать с наследственной формой заболевания — синдромом гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (НРТ-ЖТ). Синдром НРТ-ЖТ — это редкое ауто-сомно-доминантное заболевание, которое характеризуется развитием ПГПТ, оссифицирующих фибром нижней и/или верхней челюстей, кистозными и неопластическими поражениями почек, а также гиперпластическими и неопластическими поражениями матки [6, 14]. В основе данного синдрома лежат герминальные мутации в гене-супрессоре опухолевого роста *CDC73* (cell division cycle protein 73 homolog), который расположен на длинном плече хромосомы 1 (1q31.2)

и кодирует ядерный белок парафибромин. Более 80% мутаций *CDC73* являются нонсенс-мутациями, которые приводят к полному снижению экспрессии парафибромина в клетках тканей, ассоциированных с НРТ-ЖТ [15]. Согласно консенсусному отчету Европейского общества эндокринных хирургов (ESES) о наследственных формах гиперпаратиреоза, генетический скрининг на мутации гена *CDC73* показан при наличии признаков семейного гиперпаратиреоза: дебют заболевания в молодом возрасте (<40 лет), множественное поражение ОЩЖ, кистозное/атипичное/злокачественное поражение ОЩЖ или при наличии оссифицирующей фибромы челюсти, опухоли почек или матки [16]. В описанном клиническом наблюдении у пациентки были клинические признаки синдрома НРТ-ЖТ, однако ввиду позднего дебюта заболевания, отсутствияотягощенного семейного анамнеза, множественного поражения ОЩЖ и поражения почек и матки молекулярно-генетическое исследование гена *CDC73* не проводилось.

Представленный нами клинический случай необходимо также дифференцировать с карциномой ОЩЖ. Установлено, что при сочетании тяжелой гиперкальциемии (уровень ионизированного кальция >1,6 ммоль/л), уровня иПТГ в крови >600 пг/мл и объема образования >6 см³ следует рассматривать опухоль ОЩЖ подозрительной в отношении злокачественного новообразования [17]. Согласно данному критерию, описанная нами ситуация действительно имела высокий риск злокачественного новообразования ОЩЖ, несмотря на отсутствие признаков местной инвазии и отдаленных метастазов по данным обследования. В приведенном наблюдении расширение объема операции до удаления правой верхней ОЩЖ единым блоком с правой долей ЩЖ выбрано с учетом интимного взаимоотношения анатомических структур и высокого риска злокачественности.

Осложненное течение ПГПТ с развитием тяжелых костных поражений и фиброзно-кистозного остеоита является показанием к хирургическому лечению. Удаление аденомы ОЩЖ является первым этапом лечения фиброзно-кистозного остеоита, что приводит к снижению иПТГ, постепенному увеличению минеральной плотности кости с подавлением фиброзно-кистозных изменений, расширением физической активности и снижением риска переломов [18].

Ожидая в послеоперационном периоде выраженной гипокальциемии, с 1-х суток после операции было назначено внутривенное введение раствора глюконата кальция с последующим приемом препаратов витамина D и кальция, что позволило достаточно быстро компенсировать это состояние. Послеоперационная гипокальциемия была обусловлена развитием синдрома «голодных костей», а также длительной тяжелой гиперкальциемией и супрессией нормальных ОЩЖ активной аденомой. Синдром «голодных костей» наблюдается у 13% пациентов, которые перенесли паратиреоидэктомию по поводу ПГПТ. В основе лежит резкое снижение резорбции костной ткани, активация фибробластов с формированием костной ткани. Проявляется длительной гипокальциемией с развитием клинических симптомов (парестезии и судорожная активность) [13]. Факторами риска развития данного синдрома являются: поражение скелета с тяжелым остеопорозом,

гигантские размеры аденомы ОЩЖ, одномоментная операция на ОЩЖ и ЩЖ, более высокие предоперационные уровни иПТГ [19, 20]. У нашей пациентки главную роль в развитии послеоперационной гипокальциемии сыграло тяжелое поражение скелета с развитием фиброзно-кистозного остеоита. К сожалению, ввиду наличия срочных показаний к оперативному вмешательству остеоденситометрия пациентке не проводилась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на хорошо изученную роль ОЩЖ в регуляции фосфорно-кальциевого обмена и поддержании минеральной плотности костей, до сих пор настороженность врачей первичного звена, в том числе амбулаторных эндокринологов, в отношении симптомов ПГПТ недостаточна. Кроме того, эту нозологическую единицу следует иметь в виду при всех необъяснимых опухолевых поражениях челюсти. При подобном сочетании осложнений следует проводить дифференциальную диагностику с наследственной формой ПГПТ и раком ОЩЖ. Представленное наблюдение иллюстрирует результат поздней диагностики — пациентка практически перестала самостоятельно передвигаться, был высокий риск гиперкальциемического криза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Согласие пациента. Информированное согласие пациента на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме было получено.

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

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность Махутову Валерию Николаевичу — к.м.н., заведующему торакальным хирургическим отделением ГБУЗ ИОКБ за помощь на всех этапах подготовки рукописи; Даниловой Екатерине Андреевне — заведующей эндокринологическим отделением ГБУЗ ИОКБ за помощь в консервативном лечении пациентки; Бойко Татьяне Николаевне — врачу-рентгенологу отделения рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии ГБУЗ ИОКБ за помощь в визуальной диагностике и подготовке МСКТ-грамм; Кулик Ольге Ярославовне — врачу-рентгенологу ГБУЗ ИОКБ за помощь в проведении, интерпретации и подготовке скинтиграмм; Белых Диане Владимировне — врачу-патологоанатому, заведующей патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Иркутское областное патологоанатомическое бюро» за помощь в проведении, интерпретации и подготовке микрофотографий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А., и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра // *Проблемы эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №5. — С. 300-310. [Mokrysheva NG, Mirnaya SS, Dobrev EA, et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(5):300-310. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10126>
2. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;14:115-125. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.104>
3. Power C, Kavanagh D, Hill AD, et al. Unusual presentation of a giant parathyroid adenoma: report of a case. *Surg Today*. 2005;35(3):235-237. doi: <https://doi.org/10.1007/s00595-004-2902-6>
4. Cakmak H, Tokat AO, Karasu S, Özkan M. Giant mediastinal parathyroid adenoma. *Tuberk Toraks*. 2011;59(3):263-265. doi: <https://doi.org/10.5578/tt.2419>
5. Spanheimer PM, Stoltze AJ, Howe JR, et al. Do giant parathyroid adenomas represent a distinct clinical entity? *Surgery*. 2013; 154(4):714-719. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.05.013>
6. Мокрышева Н.Г. Околощитовидные железы. Первичный гиперпаратиреоз. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2019. 448 с. [Mokrysheva NG *Okoloshchitovidnye zhelezy. Pervichnyj giperparatireoz*. Moscow: ООО «Medicinskoie informacionnoe agentstvo»; 2019. 448 p. (In Russ.)].
7. Soundarya N, Sharada P, Prakash N, Pradeep G. Bilateral maxillary brown tumors in a patient with primary hyperparathyroidism: Report of a rare entity and review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2011;15(1):56-59. doi: <https://doi.org/10.4103/0973-029X.80027>
8. Qari FA. Brown tumor in a patient with ectopic mediastinal parathyroid adenoma: A case report. *Saudi Dent J.* 2014;26(2):74-77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2013.12.009>
9. Han L, Zhu XF. Parathyroid adenoma combined with a rib tumor as the primary disease: A case report. *World J Clin Cases*. 2020;8(19):4681-4687. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i19.4681>
10. Irvin GL, Solorzano CC, Carneiro DM. Quick intraoperative parathyroid hormone assay: surgical adjunct to allow limited parathyroidectomy, improve success rate, and predict outcome. *World J Surg*. 2004;28(12):1287-1292. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-004-7708-6>
11. Suarez-Cunqueiro MM, Schoen R, Kersten A, Klisch J, Schmelzeisen R. Brown tumor of the mandible as first manifestation of atypical parathyroid adenoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(8):1024-1028. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2004.02.011>
12. Triantafyllidou K, Zouloumis L, Karakinaris G, et al. Brown tumors of the jaws associated with primary or secondary hyperparathyroidism. A clinical study and review of the literature. *Am J Otolaryngol.* 2006;27:281-286. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2005.11.004>
13. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA. Therapy of endocrine disease: Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(3):45-53. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0528>
14. Torresan F, Iacobone M. Clinical Features, Treatment, and Surveillance of Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome: An Up-to-Date and Review of the Literature. *Int J Endocrinol.* 2019;2019(3):1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/1761030>
15. Masi G, Iacobone M, Sinigaglia A, et al. Characterization of a New CDC73 Missense Mutation that Impairs Parafibromin Expression and Nucleolar Localization. *PLoS One.* 2014;9(5):e97994. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097994>
16. Iacobone M, Carnaille B, Palazzo FF, Vriens M. Hereditary hyperparathyroidism — a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400(8):867-886. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1342-7>
17. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Мирная С.С. Клинические и лабораторно-инструментальные возможности предоперационной диагностики рака околощитовидных желез // *Эндокринная хирургия*. — 2017. — Т. 11. — №3. — С. 136-145. [Mokrysheva NG, Krupinova JA, Mirnaya SS. Clinical, laboratory and instrumental methods of pre-surgical diagnosis of the parathyroid glands cancer. *Endocrine Surgery*. 2017;11(3):136-145. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg20173136-145>
18. VanderWalde LH, Liu I-LA, Haigh PI. Effect of Bone Mineral Density and Parathyroidectomy on Fracture Risk in Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2009;33(3):406-411. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9720-8>
19. Jakubauskas M, Beiša V, Strupas K. Risk factors of developing the hungry bone syndrome after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Acta Med Lit.* 2018;25(1):45-51. doi: <https://doi.org/10.6001/actamedica.v25i1.3703>
20. Guillén Martínez AJ, Smilg Nicolás C, Moraleda Deleito J, et al. Risk factors and evolution of calcium and parathyroid hormone levels in hungry bone syndrome after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2020;67(5):310-316 doi: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.05.01>

Рукопись получена: 15.12.2020. Одобрена к публикации: 14.03.2021. Опубликовано online: 25.04.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Берсенов Глеб Александрович**, аспирант, врач-хирург [Gleb A. Bersenev]; адрес: 664003, Россия, Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1 [address: 1 ulica Borcov Revolyucii, 664003 Irkutsk, Russia];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6887-8325>; SPIN-код: 1467-8503; e-mail: gblersenev17@gmail.com

Ильичева Елена Алексеевна, д.м.н., профессор [Elena A. Ilyicheva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2081-8665>; SPIN-код: 3624-4643; e-mail: lena_isi@mail.ru

Григорьев Евгений Георгиевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Eugene G. Grigoryev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5082-7028>; SPIN-код: 8969-4112; e-mail: egg@iokb.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Ильичева Е.А., Берсенов Г.А., Григорьев Е.Г. Случай поздней диагностики гигантской аденомы околощитовидной железы в сочетании с фиброзно-кистозным остеитом и бурой опухолью верхней челюсти: клиническое наблюдение // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т.67. — №2. — С. 49-56. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12713>

FOR CITATION

Ilyicheva EA, Bersenev GA, Grigoryev EG The case of late diagnosis of giant parathyroid adenoma in combination with fibrocystic osteitis and brown tumor of the upper jaw: a case report. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):49-56. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12713>

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ ТИРЕОИДИТЫ (ИСКЛЮЧАЯ АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ)»



© Е.А. Трошина, Е.А. Панфилова, М.С. Михина, И.В. Ким, Е.С. Сенюшкина, А.А. Глибка, Б.М. Шифман, А.А. Ларина, М.С. Шеремета*, М.В. Дегтярев, П.О. Румянцев, Н.С. Кузнецов, Г.А. Мельниченко, И.И. Дедов

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Острые и хронические заболевания щитовидной железы занимают второе место по выявляемости после сахарного диабета. Всемирная организация здравоохранения отмечает ежегодную тенденцию к увеличению числа заболеваний щитовидной железы. В настоящих клинических рекомендациях будут рассмотрены вопросы этиологии, клинического течения, диагностики и лечения острых и хронических (за исключением аутоиммунного) воспалительных заболеваний щитовидной железы.

Клинические рекомендации — это основной рабочий инструмент практикующего врача, как специалиста, так и врача узкой практики. Лаконичность, структурированность сведений об определенной нозологии, методов ее диагностики и лечения, базирующихся на принципах доказательной медицины, позволяют в короткий срок дать тот или иной ответ на интересующий вопрос специалисту, добиваться максимальной эффективности и персонализации лечения.

Клинические рекомендации составлены профессиональным сообществом узких специалистов, одобрены экспертным советом Министерства здравоохранения РФ. Представленные рекомендации содержат максимально полную информацию, которая требуется на этапе диагностики острых и хронических тиреоидитов, этапе выбора тактики ведения пациентов с тиреоидитом, а также на этапе лечения пациента.

Рабочая группа представляет этот проект в профессиональном журнале, посвященном актуальным проблемам эндокринологии, с целью повышения качества оказываемой медицинской помощи, повышения эффективности лечения острых и хронических тиреоидитов путем ознакомления с полным текстом клинических рекомендаций по острым и хроническим тиреоидитам (исключая аутоиммунный тиреоидит) максимального количества специалистов в области не только эндокринологии, но и медицины общей (семейной) практики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинические рекомендации; хронический тиреоидит; подострый тиреоидит; острый тиреоидит; амиодарон-индуцированный тиреоидит; тиреоидит Риделя; цитокининдуцированный тиреоидит; тиреотоксикоз, гипотиреоз.

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES «ACUTE AND CHRONIC THYROIDITIS (EXCLUDING AUTOIMMUNE THYROIDITIS)»

© Ekaterina A. Troshina, Elena A. Panfilova, Margarita S. Mikhina, Ilya V. Kim, Evgeniya S. Senyushkina, Anastasiya A. Glibka, Boris M. Shifman, Anna A. Larina, Marina S. Sheremeta*, Mikhail V. Degtyarev, Pavel O. Rumyantsev, Nikolay S. Kuznetsov, Galina A. Melnichenko, Ivan I. Dedov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Acute and chronic thyroid diseases are the most frequently detected disorders being second only to diabetes mellitus. The World Health Organization points out that thyroid diseases' incidence tends to grow every year. The present paper consists of clinical practice guidelines that consider etiology, clinical course, diagnostics and treatment of acute and chronic inflammatory thyroid diseases (except those of autoimmune type).

The clinical practice guidelines provide an important working tool for clinicians including specialty physicians and medical experts. Containing structured and concise information on the specific nosology, diagnostic methods and treatment tips these guidelines allow medical specialists to quickly resolve difficulties and choose the most efficient and personalized treatment (following strict principles of evidence-based medicine at the same time).

The clinical practice guidelines were drawn up by highly-skilled professional team of specialty physicians approved by the Expert Council of Russian Federation's Health Department. These guidelines contain the most complete and up-to-date information required to diagnose acute and chronic thyroiditis, provide patient care and treatment.

The working group publishes the present paper in the professional journal dealing with endocrinology topics to improve healthcare quality and refine treatment of acute and chronic thyroiditis (autoimmune thyroiditis excluded). It is advisable to acquaint as many endocrinology and general (family) medicine specialists as possible with the full text of these clinical guidelines.

KEYWORDS: clinical guidelines; chronic thyroiditis; subacute thyroiditis; acute thyroiditis; amiodoron-induced thyroiditis; Riedel's thyroiditis; cytokine-induced thyroiditis; thyrotoxicosis, hypothyroidism.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	— артериальное давление
АИТ	— аутоиммунный тиреоидит
АТ	— антитела
АТ-ТГ	— антитела к тиреоглобулину
АТ-ТПО	— антитела к тиреопероксидазе
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ГКС	— глюкокортикостероиды
ДТЗ	— диффузный токсический зоб
КТ	— компьютерная томография
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
ОАК	— общий (клинический) анализ крови
ОТ	— острый тиреоидит
ПТ	— подострый тиреоидит
ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография
РЙТ	— радиойодтерапия
РФП	— радиофармпрепарат
Св.Т3	— свободный трийодтиронин
Св.Т4	— свободный тироксин
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
Т3	— трийодтиронин
Т4	— тироксин
ТАБ	— тонкоигольная аспирационная биопсия
ТР	— тиреоидит Риделя
ТТГ	— тиреотропный гормон
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФА	— функциональная автономия
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЩЖ	— щитовидная железа
HLA	— человеческий лейкоцитарный антиген
IgG4	— иммуноглобулин G4
VEGF	— вазоэндотелиальный фактор роста

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Компрессионный синдром — совокупность симптомов сдавления окружающих органов и тканей. Компрессионный синдром вследствие значительного увеличения щитовидной железы протекает с нарушением глотания и дыхания, приводящих к развитию механической асфиксии и дыхательной недостаточности.

Мультифокальное фиброзирующее расстройство — прогрессирующее развитие плотной фиброзной соединительной ткани неизвестной этиологии, захватывающее многие органы и ткани.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ)

Тиреоидиты — это группа заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), различных по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям [1].

В связи с тем, что эта группа заболеваний чрезвычайно гетерогенна, для удобства прочтения авторский коллектив вынужден был внести незначительные изменения в структуру клинических рекомендаций, представив

вначале классификацию, а затем описав каждую нозологическую форму в отдельности.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) в настоящих клинических рекомендациях не рассматривается. Безболевого (молчащий), а также послеродовый тиреоидит как варианты аутоиммунного тиреоидита в настоящих клинических рекомендациях не описаны [2].

Острый тиреоидит (ОТ, острый гнойный тиреоидит, бактериальный тиреоидит, острый струмит) — острое воспаление ЩЖ, вызванное бактериальной инфекцией.

Острый негнойный тиреоидит — воспалительное заболевание ЩЖ в результате лучевого воздействия (радиойодтерапии (РЙТ)), травмы или кровоизлияния в ЩЖ.

Подострый тиреоидит (ПТ; синонимы: гранулематозный тиреоидит, тиреоидит Де Кервена, вирусный тиреоидит, гигантоклеточный тиреоидит) — это заболевание ЩЖ воспалительного характера, предположительно вирусной этиологии, длящееся от одной недели до нескольких месяцев, в разгар заболевания чаще всего проявляющееся выраженной болезненностью в области ЩЖ и лихорадкой, иногда с присоединением симптомов тиреотоксикоза; имеющее склонность к рецидивированию [3–5].

Амиодарониндуцированные тиреоидиты — группа заболеваний, сопровождающихся дисфункцией ЩЖ, возникших в результате применения амиодарона** [6].

Цитокининдуцированные тиреоидиты — заболевания ЩЖ, чаще всего деструктивного характера, возникающие в результате использования препаратов на основе цитокинов.

Тиреоидиты в результате применения средств, содержащих литий, — группа заболеваний, сопровождающихся дисфункцией ЩЖ, возникших в результате применения препаратов лития [7, 8].

Тиреоидит Риделя (ТР) — редкое заболевание, характеризующееся обширным фиброзом, часто поражающим, помимо ЩЖ, окружающие структуры [9].

1.2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ)

Различны в зависимости от заболевания.

Острый тиреоидит. У взрослых заболевание преимущественно вызвано *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus hemolytica*, *Streptococcus pneumoniae* или анаэробными стрептококками, которые встречаются более чем у 80% случаев [10].

У детей α - и β -гемолитический стрептококки и разнообразные анаэробы обнаруживаются приблизительно в 70% случаев, тогда как смешанные болезнетворные микроорганизмы выявляются у 50% больных и более [11].

Среди других возбудителей острого тиреоидита описаны *Salmonella brandenberg*, *Salmonella enteritidis*, *Actinomyces naeslundii*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Brucella melitensis*, *Clostridium septicum*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter baumannii* и *Staphylococcus non-aureus*, также в литературе описаны случаи грибкового, туберкулезного, паразитарного и сифилитического поражения ЩЖ.

Прослеживается отчетливая связь появления ОТ с перенесенным острым инфекционным заболеванием

ем ЛОР-органов (тонзиллиты, синуситы, отиты) и пневмониями, преимущественно у пациентов с ослабленной иммунной системой (пациенты с ВИЧ, лимфомой Ходжкина, после аутотрансплантации органов, после химиотерапии, злоупотребляющие алкоголем и др.) [12–14]. Инфицирование происходит гематогенным или лимфогенным путем либо в результате прямого попадания инфекции в ЩЖ при травме и ранении, а также в результате инвазивных медицинских манипуляций (пункционная биопсия, склеротерапия этанолом, лазерная фотокоагуляция, радиочастотная термоабляция). Преимущественно поражается одна доля ЩЖ. Воспалительный процесс в ЩЖ проходит все стадии: альтерации, экссудации, пролиферации.

Частой причиной рецидивирующих тиреоидитов (чаще встречается в детском возрасте) является наличие сообщения (фистулы) доли ЩЖ с грушевидным синусом. Отличительной особенностью этой детской патологии является поражение только левой доли ЩЖ [10, 14].

Подострый тиреоидит. Обычно ПТ развивается после перенесенной вирусной инфекции, чаще всего вирусной инфекции верхних дыхательных путей [8]. В пользу вирусной этиологии свидетельствуют длительный подострый период, эпидемический характер заболеваемости, сезонное (зимой и осенью) увеличение случаев заболеваемости. Предполагаемые возбудители: вирус эпидемического паротита, вирус Коксаки, аденовирусы, ЕСНО-вирусы, вирусы гриппа, в том числе H1N1, вирус Эпштейна–Барр. Вирус эпидемического паротита культивируется непосредственно из ткани ЩЖ, вызванной подострым тиреоидитом, по-видимому, являясь особым этиологическим фактором. Кроме того, ПТ был ассоциирован с другими вирусными состояниями, такими как инфекционный мононуклеоз, ВИЧ и др. [15–19].

Существует генетическая предрасположенность к ПТ, так как заболеваемость выше у лиц с *HLA-BW35* [4].

В одной из работ риск развития рецидива ПТ был *HLA*-зависимым, а определяющим фактором было совместное присутствие *HLA-B*18:01* и *-B*35*. Авторы полагают, что у таких пациентов необходим режим лечения с применением высоких доз глюкокортикостероидов и медленное их снижение [20].

В другом исследовании с участием 60 пациентов с ПТ и 1023 здоровых лиц из группы контроля, в дополнение к ранее описанной связи ПТ с *HLA-B*35*, генетическая восприимчивость к ПТ была связана с наличием *HLA-B*18:01*, *DRB1*01* и *C*04:01*, аллели *HLA-B*18:01* и *DRB1*01* были независимыми факторами риска ПТ [21].

Проникая внутрь клетки, вирус вызывает образование атипичных белков, на которые организм реагирует воспалительной реакцией. Воспалительный процесс в ЩЖ приводит к деструкции фолликулярных клеток и фолликулов, потере фолликулами коллоида. Отмечается инвазия ЩЖ полинуклеарными лейкоцитами, лимфоцитами, образуются гранулемы, которые содержат гигантские многоядерные клетки. Наряду с деструктивными изменениями наблюдаются пролиферация тиреоидных клеток и образование новых фолликулов. Все содержимое поврежденного фолликула железы попадает в кровеносное русло (тиреотоксикоз без гиперфункции ЩЖ) [22, 23].

Амиодарониндуцированные тиреоидиты

Амиодарон** — антиаритмический препарат III класса, применяемый для купирования угрожающих жизни суправентрикулярных и желудочковых аритмий, с высоким содержанием йода: 1 таблетка (200 мг) препарата содержит 74 мг йода, при метаболизме которого высвобождается около 7 мг йода в сутки, что во много раз превышает суточную потребность в элементе. Амиодарон** и его метаболит дизэтиламиодарон обладают способностью активно накапливаться некоторыми тканями организма (жировой тканью, печенью, легкими, в меньшей степени скелетной мускулатурой, почками, сердцем, мозгом), а период его полужизни составляет 22–100 дней. Таким образом, амиодарон** и йодированные продукты его метаболизма могут сохраняться в организме долгое время после отмены препарата.

У большинства пациентов, принимающих амиодарон**, отмечаются незначительные изменения уровня гормонов ЩЖ, объясняемые его влиянием на их синтез, транспортировку и высвобождение. Среди основных механизмов влияния амиодарона** на ЩЖ и тиреоидный статус можно отметить следующие.

- Большие дозы йода, высвобождаемые в ходе метаболизма амиодарона**, угнетают синтез тиреоидных гормонов (эффект Вольфа–Чайкова) и их высвобождение. Острый эффект Вольфа–Чайкова длится несколько дней, после чего наступает т.н. ускользание — синтез и высвобождение тиреоидных гормонов возвращаются к прежнему уровню.
- Подавляя активность 5'-дейодиназы I типа в периферических тканях, особенно в печени, амиодарон** уменьшает конверсию T4 в T3, вызывает уменьшение сывороточного уровня T3 и повышение реверсивного T3, что часто сочетается с повышением уровня общего T4 и свободного T4 в связи с уменьшением клиренса последних. Подавляя активность 5' дейодиназы II типа, амиодарон** приводит к уменьшению образования T3 в гипофизе и, таким образом, к небольшому повышению уровня ТТГ в сыворотке.
- Амиодарон** снижает проникновение тиреоидных гормонов в клетки периферических тканей, а на клеточном уровне, связываясь с их рецепторами, может проявлять свойства как агониста, так и антагониста за счет структурного сходства.
- Амиодарон** оказывает самостоятельный токсический эффект, усиливаемый содержанием йода в молекуле, при этом его активный метаболит дизэтиламиодарон обладает большей цитотоксичностью, и его интратиреоидная концентрация выше самого препарата.

Тем не менее все вышеописанные процессы, как правило, протекают умеренно с изменяющейся интенсивностью на различных сроках приема амиодарона** и в результате «адаптации» к ним организма в норме не приводят к значимому отклонению тиреоидных гормонов. Однако у отдельных пациентов эти механизмы становятся частью патогенеза более глубоких нарушений — индуцированных амиодароном** тиреопатий [6, 24–26].

Амиодарониндуцированный гипотиреоз

- Амиодарониндуцированный гипотиреоз, вероятно, является следствием исходно имеющегося дефекта, обуславливающего повышенную восприимчивость к ингибирующему воздействию йода на синтез гормонов и/или невозможность преодолеть эффект Вольфа–Чайкова. Гипотиреоз может разрешиться после прекращения терапии амиодароном** (как правило, в течение 2–4 мес) или же персистировать. При этом длительно сохраняющийся после отмены амиодарона** гипотиреоз почти всегда обусловлен формированием хронического АИТ. Обращает внимание, что четкая связь между суточной или кумулятивной дозой амиодарона** и риском развития амиодарониндуцированного гипотиреоза отсутствует. Тот факт, что повышенный риск развития имеют женщины (у которых тиреоидит Хашимото встречается в 7 раз чаще) и пациенты, у которых до начала терапии определялись АТ-ТПО, также свидетельствует о существенном вкладе аутоиммунного компонента в патогенез состояния. Данные большинства исследований говорят о том, что появление не выявлявшихся ранее антител к ЩЖ после назначения амиодарона** маловероятно, и в совокупности с отмечаемым на фоне терапии увеличением определенных субпопуляций лимфоцитов свидетельствуют, скорее, о его способности обострять уже существовавший аутоиммунный процесс у восприимчивых пациентов [25, 26].

Амиодарониндуцированный тиреотоксикоз

В основе патогенеза тиреотоксикоза на фоне приема амиодарона** лежат два основных механизма, согласно которым выделяют два типа амиодарониндуцированного тиреотоксикоза.

- Амиодарониндуцированный тиреотоксикоз I типа — форма заболевания, развивающаяся из-за избыточного неконтролируемого синтеза тиреоидных гормонов автономно функционирующей тканью ЩЖ у лиц с ее исходной патологией — узловым зобом или «латентной» болезнью Грейвса–Базедова. Дополнительная йодная нагрузка активизирует процессы биосинтеза и секреции тиреоидных гормонов, приводя к функциональной автономии узла или активации диффузного токсического зоба (ДТЗ). Развивается в среднем через 2–6 месяцев после назначения амиодарона**.
- Амиодарониндуцированный тиреотоксикоз II типа возникает у лиц без предшествующих или сопутствующих заболеваний ЩЖ и связан с развитием деструктивных процессов вследствие действия самого амиодарона**, а не только йода (то есть форма лекарственного тиреоидита), и выходом ранее синтезированных гормонов в кровоток. Развивается в среднем через 27–32 месяца после назначения амиодарона**.
- Тиреотоксикоз смешанного типа, сочетающий черты амиодарониндуцированного тиреотоксикоза I и 2-го типов, как правило, диагностируется ретроспективно, в ходе исследования послеоперационного материала ткани ЩЖ или исходя из клинических проявлений заболевания (тяжесть тиреотоксикоза, отсутствие эффекта от приема антигипотиреоидных препаратов или преднизолона**). Обычно развивается в йододефицитных районах [6, 24–26].

- Определение типа амиодарониндуцированного тиреотоксикоза лежит в основе лечебной тактики. Основные характеристики каждого типа рассмотрены в таблице 1.

Цитокининдуцированные тиреоидиты

Нередко для лечения онкологических (карциноидные опухоли и др.), вирусных (гепатит В и С и др.) и аутоиммунных заболеваний (рассеянный склероз и др.) используются препараты из группы цитокинов, которые модулируют иммунный ответ.

Цитокины представляют собой небольшие растворимые белки, секретируемые клетками иммунной системы и другими клетками, являются частью межклеточной системы связи, отвечающей за иммунный ответ. Эти белки, связывая специфические клеточные рецепторы, либо индуцируют, либо ингибируют регулируемые ими гены. Во время вирусной инфекции различные цитокины играют роль как в вирусном клиренсе, так и в повреждении тканей [27].

При наличии вируса гепатита С в организме вирион может инфицировать фолликулярные клетки у иммунокомпетентных пациентов, что, вероятно, является потенциальным механизмом развития дисфункции [28].

Однако если вирион не инфицирует клетки ЩЖ, вирусные белки, выделяемые из вирионов, также могут приводить к значимым физиологическим последствиям. Например, было показано, что белки E2 могут индуцировать апоптоз [29, 30] и активировать провоспалительный цитокин-интерлейкин 8 [31].

Тиреоидиты, возникшие в результате применения средств, содержащих литий

Пациенты, принимающие препараты лития для лечения биполярного расстройства, также имеют повышенный риск развития дисфункции ЩЖ: диффузного и узлового зоба, а по некоторым данным, и дисфункции ЩЖ: гипотиреоза и реже тиреотоксикоза [7, 8].

Развитие гипотиреоза объясняют несколькими механизмами: прямым ингибированием фермента, ответственного за регуляцию пролиферации тиреоцитов, нарушением захвата йода и высвобождения тиреоидных гормонов, а также снижением чувствительности рецепторов к ТТГ. Из-за выявленной способности лития угнетать функциональную активность тиреоцитов ранее его применение рассматривалось в качестве одной из возможных терапевтических мер при тиреотоксикозе. Таким образом, снижение функции ЩЖ на фоне его приема можно считать закономерным. Развитие зоба объясняется, скорее, не влиянием повышения уровня ТТГ по обратной связи, а непосредственным влиянием на внутриклеточные механизмы пролиферации. Данный вывод следует из результатов исследования, подтвердившего большую частоту развития зоба на фоне терапии литием, а также отсутствие связи между структурными изменениями ЩЖ и уровнем тиреоидных гормонов [32, 33].

Кроме того, отмечено, что литий может интенсифицировать развитие имеющего место тиреоидита, увеличивая титр циркулирующих АТ-ТПО. Вместе с тем доказательств способности лития индуцировать синтез АТ-ТПО *de novo* получено не было. Кроме того, не было выявлено связи между приемом лития и уровнем АТ-рТТГ [34, 35].

Одна из форм тиреоидита, связанного с приемом лития, характеризуется преходящим трехфазным течением с возможным исходом в гипотиреоз, аналогичным таковому при безболевого тиреоидите. Однако результаты гистологических исследований пациентов с литий-индуцированным «молчащим» тиреоидитом представляют картину, отличную от безболевого, выявляя разрушения клеток в отсутствие лимфоцитарной инфильтрации [36].

Отсутствие подтверждений связи между приемом лития и уровнем АТ-рТТГ вместе с результатами гистологических исследований свидетельствуют скорее в пользу непосредственного цитотоксического воздействия лития, нежели об аутоиммунном механизме повреждений. Разрушение клеток с высвобождением тиреоидных гормонов рассматривается как наиболее вероятная причина транзиторного тиреотоксикоза при приеме лития. Тем не менее клинически они неотличимы [37].

Тиреоидит Риделя

Этиология ТР неизвестна. Данное заболевание может быть очень редким вариантом хронического аутоиммунного тиреоидита Хашимото или проявлением системного фиброза, связанного с продукцией IgG4. Наличие антител к ткани ЩЖ, эозинофильная инфильтрация и положительный эффект лечения глюкокортикостероидами позволяют предположить аутоиммунный характер поражения. Антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) выявляются примерно у 90% пациентов с АИТ.

ТР может сочетаться с фиброзом орбит, первичным склерозирующим холангитом, фиброзом средостения и забрюшинного пространства, являться частью мультифокального идиопатического фиброзирующего расстройства [9, 38, 39].

Характерной особенностью ТР является замена ткани ЩЖ плотной фиброзной соединительной тканью. Фиброз может распространяться на соседние ткани: околощитовидные железы, мышцы шеи, гортанные нервы, кровеносные сосуды. Фиброзная ткань проникает в скелетные мышцы шеи, плотно спаивается с пищеводом и трахеей, вызывая их сужение. Заболевание имеет злокачественное течение. Агрессивный рост фиброзной ткани продолжается и после удаления зоба, прогрессирует и после повторных операций, направленных на освобождение трахеи от стенозирующих разрастаний грубой фиброзной соединительной ткани [40].

1.3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ)

Приведена для каждого заболевания.

Острый тиреоидит — редкое заболевание. В структуре всей патологии щитовидной железы распространенность составляет 0,1–0,7% [11, 41]. При этом у детей заболевание встречается в 92% случаев, остальные 8% — у взрослых, чаще всего в возрасте 20–40 лет [42, 43]. У мужчин и женщин заболевание встречается с равной вероятностью.

ПТ является относительно редким заболеванием с частотой выявления 4,9 случая на 100 000 населения

в год, причем частота возникновения у женщин преобладает [4]. Хотя болезнь описана во всех возрастах, она редко встречается у детей [44, 45]. Чаще страдают лица среднего возраста, однако встречаются случаи заболеваемости и у пожилых [46, 47].

Доля ПТ в структуре заболеваний ЩЖ составляет 1–5%. Отмечается увеличение частоты заболеваемости в осенне-зимний период во время эпидемий вирусных заболеваний [4, 48].

Степень риска нарушения функции ЩЖ зависит не от ежедневной или накопившейся дозы амиодарона**, а от йодного обеспечения в регионе проживания. У лиц, проживающих в областях с достаточным потреблением йода, чаще развивается **амиодарониндуцированный гипотиреоз**, а в регионах с низким потреблением йода чаще отмечают тиреотоксикоз.

Распространенность гипотиреоза на фоне приема амиодарона** колеблется от 6% (в странах с низким потреблением йода) до 13% (в странах без йододефицита). Чаще всего амиодарониндуцированный гипотиреоз отмечают у женщин пожилого возраста. Риск развития гипотиреоза у женщин с повышенным содержанием антител к тиреоидной пероксидазе и/или антител к тиреоглобулину возрастает в 13 раз по сравнению с мужчинами.

Амиодарониндуцированный тиреотоксикоз возникает у 0,9–10% пациентов, получающих терапию. Частота развития амиодарониндуцированного тиреотоксикоза зависит от йодного обеспечения: заболевание преобладает в йододефицитных регионах [6, 24, 26, 49].

Цитокининдуцированный тиреоидит

Проведение терапии интерфероном-α повышает риск формирования дисфункции ЩЖ: у 5–10% пациентов манифестируют тиреопатии (первичный гипотиреоз в исходе АИТ, болезнь Грейвса и деструктивный тиреоидит). Чаще развивается гипотиреоз — 3,8%, реже тиреотоксикоз — 2,8%. Редко встречается эндокринная опухоль — альмопатия [50].

Нарушение функции ЩЖ чаще возникает у женщин, чем у мужчин, — 13 и 3% соответственно [51, 52].

Распространенность **гипотиреоза, ассоциированного с приемом лития**, варьирует в пределах от 6 до 52% по данным различных исследований. Недавний метаанализ, не выявив различий по развитию гипотиреоза между пациентами, получающими литий, и теми, кто получает другие нормотимические средства, подтвердил, что первые имели значительно большую частоту развития литий-ассоциированного зоба (40% против 18%) [53, 54, 55].

Развитие тиреотоксикоза на фоне приема лития является более редким явлением. В недавнем исследовании показано, что среди пациентов, направляемых в клинику по поводу тиреоидной патологии в течение 12 лет, только 1,4% (23 человека) имели ассоциированный с приемом лития тиреотоксикоз, представленный преимущественно болезнью Грейвса (47,8%). Другими заболеваниями были многоузловой зоб, молчащий и подострый тиреоидит [55].

ТР является редким заболеванием. Распространенность составляет 1,06 случая на 100 000 населения, что соответствует около 0,06% тиреоидэктомий. Среди пациентов чаще заболевают женщины [40].

1.4. ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ) ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ

E06 Тиреоидит (исключен E06.3 Аутоиммунный тиреоидит):

E06.0 Острый тиреоидит;

E06.1 Подострый тиреоидит;

E06.2 Хронический тиреоидит с преходящим тиреотоксикозом;

E06.4 Медикаментозный тиреоидит;

E06.5 Другой хронический тиреоидит;

E06.9 Тиреоидит неуточненный.

Острый тиреоидит (ОТ):

E06.0 Острый тиреоидит;

E06.4 Медикаментозный тиреоидит;

E06.9 Тиреоидит неуточненный.

Подострый тиреоидит (ПТ):

E06.1 Подострый тиреоидит;

E06.9 Тиреоидит неуточненный.

Амиодарониндуцированный тиреоидит:

E06.2 Хронический тиреоидит с преходящим тиреотоксикозом;

E06.4 Медикаментозный тиреоидит;

E06.5 Другой хронический тиреоидит;

E06.9 Тиреоидит неуточненный.

Цитокининдуцированный тиреоидит:

E06.2 Хронический тиреоидит с преходящим тиреотоксикозом;

E06.4 Медикаментозный тиреоидит;

E06.5 Другой хронический тиреоидит;

E06.9 Тиреоидит неуточненный.

Тиреопатии, возникшие в результате применения средств, содержащих литий:

E06.2 Хронический тиреоидит с преходящим тиреотоксикозом;

E06.4 Медикаментозный тиреоидит;

E06.5 Другой хронический тиреоидит;

E06.9 Тиреоидит неуточненный.

Тиреоидит Риделя:

E06.5 Другой хронический тиреоидит;

E06.9 Тиреоидит неуточненный.

1.5. КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

Существует несколько вариантов классификации тиреоидитов.

I. По гистологической картине.

1. Острые:

- бактериальный тиреоидит (гнойный) [41, 56];
- грибковый (*candida, aspergillus, pneumocystis, histoplasma*);
- паразитарный (*Echinococcosis, Cysticercosis*) [3];
- радиационноиндуцированный (после применения I^{131}) [22];
- посттравматический тиреоидит (после грубой пальпации, травмы шеи) [56].

2. Подострые:

- тиреоидит Де Кервена (гранулематозный тиреоидит, гигантоклеточный тиреоидит) [4, 57, 58];

- подострый лимфоцитарный тиреоидит (спорадический, синонимы: безболевого, «немой» тиреоидит, послеродовой тиреоидит) [56, 59].

3. Хронические:

а) аутоиммунные:

- тиреоидит Хашимото [60];
- болезнь Грейвса [61];
- эутиреоз при наличии антител (АТ) [62];
- атрофический тиреоидит (первичная микседема) [63];
- фокальный лимфоцитарный тиреоидит при папиллярной карциноме [64, 65];
- ювенильный [66];

б) медикаментозные:

— вследствие применения средств с высоким содержанием йода:

1) амиодарониндуцированные тиреоидиты:

- амиодарониндуцированный гипотиреоз: субклинический/манифестный, транзиторный/постоянный;
- амиодарониндуцированный тиреотоксикоз:
- тип I (йодиндуцированный);
- тип II (деструктивный);
- смешанного типа [6, 24];

2) вследствие применения рентгеноконтрастных йодсодержащих веществ [67];

— вследствие цитотоксического действия препаратов:

1) вследствие применения препаратов лития [37];

2) тиреоидиты, вызванные применением некоторых антибактериальных препаратов (Миноциклин, Рифампицин**) [67];

— цитокининдуцированные тиреоидиты:

- 1) интерфероны, интерлейкин-2;
- 2) ингибиторы фактора некроза альфа (Инфликсимаб**) [67];
- 3) моноклональные антитела, ингибирующие контрольные точки иммунного ответа, также известные как чекпойнт-ингибиторы (checkpoint inhibitor): блокирующие цитотоксический Т-лимфоцитассоциированный антиген 4 (CTLA-4);
- 4) Ипилимумаб**, блокирующие белок запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1) — Пембролизумаб**, Ниволумаб**, блокирующие лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели (PD-L1) — Атезолизумаб**, Дурвалумаб**, Авелумаб** [68];

— вследствие ишемического действия препаратов:

1) ингибиторы протеинкиназы (Сорафениб**) [67];

— фиброзный тиреоидит (зоб Риделя);

— с отсутствием компрессионного синдрома;

— с наличием компрессионного синдрома [69].

II. По функциональному состоянию щитовидной железы.

1. Деструктивные тиреоидиты:

- подострый, гранулематозный тиреоидит (тиреоидит де Кервена);
- подострый спорадический лимфоцитарный тиреоидит (безболевого, «немой»);
- послеродовой тиреоидит;
- амиодарониндуцированный тиреоидит 2-го типа; цитокининдуцированный тиреоидит;

- литий-ассоциированный тиреоидит;
- тиреоидит вследствие применения рентгеноконтрастных йодсодержащих веществ;
- тиреотоксическая фаза хронического АИТ [70];
- радиационноиндуцированный тиреоидит;
- посттравматический тиреоидит;
- тиреоидит, вызванный воздействием *Pneumocystis jirovecii*.

2. Недеструктивные тиреоидиты — другие тиреоидиты, в течении которых нет фазы тиреотоксикоза.

3. Специфические и неспецифические тиреоидиты.

К специфическим относятся тиреоидиты, возникающие при туберкулезе, амилоидозе, саркоидозе, однако данные состояния, с нашей точки зрения, целесообразно осветить в клинических рекомендациях, посвященных соответствующим заболеваниям.

- Тиреоидит Риделя:
 - с компрессионным синдромом;
 - без компрессионного синдрома.

1.6. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

Симптоматика **острого гнойного тиреоидита** проявляется клинической триадой:

- гипертермия (39–40 °C) с гектическим характером температурной кривой;
- болевой синдром в области шеи с иррадиацией в челюсть, ухо, плечо со стороны поражения;
- локальные проявления воспаления в области шеи (гиперемия, отек, боль при пальпации, повороте головы, глотании).

При **остром негнойном тиреоидите** основными клиническими жалобами выступают: болевой синдром различной интенсивности, дискомфортные ощущения в области шеи, симптомы тиреотоксикоза [11, 41, 56, 71, 72].

Подострый тиреоидит клинически протекает как типичное воспалительное заболевание. В начале развития ПТ пациенты могут иметь продромальные признаки: недомогание, повышение температуры тела до субфебрильных значений, симптомы фарингита, утомляемость. В разгар заболевания ПТ проявляется умеренной или сильной болью в ЩЖ, часто иррадирующей в уши, челюсть или горло. Боль может начинаться очагово и распространяться от одной стороны железы к другой в течение нескольких недель. В редких случаях болезнь может достигать своего пика в течение 3–4 дней и исчезать в течение недели, но, как правило, ПТ характеризуется постепенным развитием [3].

В развитии собственно ПТ выделяют 4 стадии (фазы):

- 1 — тиреотоксическая (3–10 недель по разным данным) [4, 58, 73]; тиреотоксическая фаза заканчивается, когда запасы сформированного гормона в ЩЖ истощаются;
- 2 — эутиреоидная (1–3 недели);
- 3 — гипотиреоидная (от 2 до 6 мес);
- 4 — выздоровление. Вместо выздоровления возможно развитие постоянного первичного гипотиреоза. Этот феномен наблюдается приблизительно у 5–25% пациентов [8, 43, 44]. В 1–4% случаев наблюдается рецидив заболевания [4, 46, 58].

Продромальный период, который обычно предшествует развитию заболевания, может проявляться распространенной миалгией, субфебрильной лихорадкой, общей слабостью, болью в горле (фарингитом). Затем в области ЩЖ появляются боли достаточной интенсивности, иррадирующие в околоушную область, шею, затылок, иногда отмечается боль при глотании и поворотах головы. ЩЖ обычно несколько увеличена, болезненна при пальпации, часто имеет повышенную плотность. ПТ является распространенной причиной боли в ЩЖ. Отмечаются повышение температуры тела до 38–39 °C, а иногда и до 40 °C, слабость, потливость, раздражительность. В крови выявляется повышенная СОЭ (до 40–60 мм/ч, а иногда и до 100 мм/ч) при чаще неизменном уровне лейкоцитов и небольшом лимфоцитозе [74].

При ПТ в стадии интенсивных болей на УЗИ выявляются увеличение объема железы, появление в одной или обеих долях зон пониженной эхогенности неправильной формы, без четких контуров. При динамическом наблюдении возможны миграция этих зон, появление их в других участках ЩЖ. Изменения эхограммы сохраняются длительное время и после устранения болевого синдрома и нормализации СОЭ. При исследовании функционального состояния ЩЖ в острой стадии ПТ за счет повышения проницаемости сосудов на фоне воспаления отмечается повышенный выброс ранее синтезированных тиреоидных гормонов и тиреоглобулина. Клинически в этот период заболевания у больных выявляются симптомы тиреотоксикоза, и дифференциальный диагноз проводится с ДТЗ, токсической аденомой и болевой формой АИТ. Больных беспокоят слабость, потливость, раздражительность, беспокойство, нарушение сна, учащенное сердцебиение, тремор рук [57, 75, 76].

В этот период отмечается выраженное снижение (вплоть до полного отсутствия) захвата радиоактивного йода или ^{99m}Tc-пертехнетата ЩЖ — основной дифференциально-диагностический критерий ПТ и ДТЗ, при котором захват радиофармпрепарата будет повышен. В дальнейшем, вследствие нарушения синтеза тиреоидных гормонов и истощения их запасов в ЩЖ, уровни Т3 и Т4 снижаются, и происходит повышение выброса ТТГ. В этот период на скintiграммах ЩЖ визуализируется, но захват РФП ниже нормальных значений. В этой стадии ПТ необходимо дифференцировать с АИТ и гипотиреозом. ПТ проходит спонтанно, обычно через несколько месяцев (4–6), иногда он рецидивирует, но стойкий гипотиреоз развивается у меньшей части пациентов (5–25% случаев по разным данным) [4].

Следует отметить, что сразу несколько разновидностей тиреоидита: острый (гнойный), ПТ, некоторые виды лекарственного тиреоидита (наряду с безболевым (молчащим) тиреоидитом, травматическим тиреоидитом, послеродовым тиреоидитом) могут приводить к деструкции ткани ЩЖ, в связи с чем классическим их проявлением служит тиреотоксикоз, чаще всего временный, протекающий как часть классического трехфазного течения (тиреотоксикоз, гипотиреоз, выздоровление). В целом дисфункция ЩЖ, вызванная деструкцией, возникающей вследствие тиреоидита, менее выражена, чем при других формах эндогенного тиреотоксикоза [77].

В клинической картине амиодарониндуцированного гипотиреоза отмечают классические признаки: утомляемость, сухость кожи, зябкость, запоры, сонливость, ухудшение внимания, отечный синдром.

Особенностью клинической картины амиодарониндуцированного тиреотоксикоза является то, что классические симптомы тиреотоксикоза — зоб, потливость, тремор рук, потеря веса — могут быть выражены незначительно или вовсе отсутствовать. В клинической картине, как правило, доминируют сердечно-сосудистые расстройства: учащенное сердцебиение, перебои, одышка при физической нагрузке, утомляемость, рецидивирование нарушений ритма сердца [24, 26].

Клиническая картина **цитокининдуцированных тиреоидитов** весьма вариабельна и зависит от функционального статуса ЩЖ. В 50–70% случаев встречается цитокининдуцированный тиреоидит как деструктивный вариант. Как правило, он характеризуется двухфазным течением: короткая фаза транзиторного тиреотоксикоза сменяется более длительной фазой гипотиреоза, далее возможно восстановление эутиреоидного состояния. Особенно важным с клинической точки зрения является то, что манифестация цитокининдуцированных тиреоидитов возможна на любом этапе лечения (от первых 3 мес — наиболее часто и до отдаленного периода — реже). У подавляющего большинства пациентов с исходно существовавшим АИТ его проявления усугубляются на фоне лечения основного заболевания [50].

По данным метаанализа, у 50% пациентов с АТ-ТПО до терапии возникало нарушение функции ЩЖ по сравнению с 5,4% пациентов исходно без антител [78].

Клиническая картина **тиреопатий, возникших в результате применения средств, содержащих литий**, вариабельна и зависит от конкретного синдрома.

Тиреоидит Риделя характеризуется увеличением ЩЖ выраженной плотности. Заболевание обычно проявляется обструктивными симптомами, такими как одышка, дисфагия, хрипота из-за поражения структур вокруг ЩЖ. Одышка возникает из-за поражения трахеи, дисфагия связана с вовлечением пищевода, стридорозное дыхание развивается при поражении возвратного гортанного нерва, тромбоз венозного синуса — из-за вовлечения сосудистой сети. При поражении мышц глазного яблока и ретробульбарных тканей возникает вторичный экзофтальм.

При осмотре в передней части шеи пальпируется твердая ЩЖ, которая может не смещаться при глотании из-за спаянности с окружающими тканями. Положительные симптомы Хвостека и Труссо указывают на развитие вторичного гипопаратиреоза [79].

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

Диагнозы **ОТ**, **ПТ** и **ТР** основываются на жалобах, данных анамнеза, физикального, лабораторного и инструментального обследования.

Критерии установления **диагноза амиодарониндуцированного тиреоидита** на основании патогномоничных данных:

1. анамнестических данных о приеме амиодарона**;
2. лабораторных исследований, подтверждающих дисфункцию щитовидной железы (в рамках дифференциальной диагностики);
3. инструментального обследования в рамках дифференциальной диагностики.

Критерии установления **диагноза цитокининдуцированных тиреоидитов** на основании патогномоничных данных:

1. анамнестических данных о проведении терапии препаратами из группы цитокинового ряда (интерферонами или ингибиторами интерлейкина);
2. лабораторных исследований, подтверждающих дисфункцию щитовидной железы (в рамках дифференциальной диагностики);
3. инструментального обследования в рамках дифференциальной диагностики.

Дифференциальная диагностика острого тиреоидита проводится со следующими заболеваниями:

- подострый тиреоидит;
- флегмона шеи;
- анапластическая карцинома, осложненная параканкротическим абсцессом и/или наружным свищом.

Наиболее часто проводится дифференциальная диагностика между подострым и острым тиреоидитом, особенно на стадии до образования абсцесса. При ПТ, как правило, отсутствует гипертермия с гектическим характером температуры, болевой синдром присутствует, но интенсивность его значительно меньше, чем при остром тиреоидите. Выраженность симптомов локального воспаления варьирует от незначительных до умеренных.

Может возникнуть необходимость дифференцировать ПТ с IgG4-ассоциированным тиреоидитом, так как изредка при втором заболевании можно обнаружить болезненность в области шеи. К сожалению, клинические диагностические критерии тиреоидита, связанного с IgG4, до конца не сформулированы, условным ориентиром является сохранение болевого синдрома на фоне длительной терапии глюкокортикостероидами, золотым стандартом для диагностики тиреоидита, связанного с IgG4, является иммуоокрашивание IgG4 послеоперационного материала [80, 81].

2.1. ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

Острый тиреоидит

См. раздел «1.6 Клиническая картина».

Подострый тиреоидит

Подробное описание представлено в разделе «1.6. Клиническая картина». Целесообразно также уточнить у пациента сведения о перенесенной вирусной инфекции с целью дифференциальной диагностики ОТ и ПТ.

Амиодарониндуцированный тиреоидит

Уточнить наличие классических жалоб гипотиреоза и тиреотоксикоза, принимая во внимание, что в клинической картине тиреотоксикоза именно кардиальные симптомы, как правило, выступают на первый план.

Важно уточнить прием амиодарона** в анамнезе, даже если терапия была прекращена много месяцев назад. Амиодарониндуцированный гипотиреоз может развиваться вскоре после начала приема амиодарона**. Амиодарониндуцированный гипотиреоз развивается раньше, чем амиодарониндуцированный тиреотоксикоз. Для амиодарониндуцированного тиреотоксикоза характерно развитие симптомов в любое время от начала терапии амиодароном** и даже в течение 18 мес после ее отмены [24, 26].

Цитокининдуцированный тиреоидит.

Клиническая картина вариабельна и зависит от функционального статуса щитовидной железы (гипотиреоза и гипертиреоза).

Тиреоидиты в результате применения средств, содержащих литий

Жалобы аналогичны таковым при нарушениях тиреоидного статуса или структурных изменениях ЩЖ, вызванных другими причинами. В анамнезе следует уточнить прием указанной группы препаратов.

Тиреоидит Риделя

- **Рекомендуется** обратить внимание на следующие жалобы: дисфагия, кашель, огрубение голоса, нарушение дыхания [39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Данные симптомы возникают из-за сдавления фиброзной тканью близлежащих органов и тканей; при вовлечении в патологический процесс околотитовидных желез возможно развитие судорог.

2.2. ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Острый тиреоидит

См. раздел «1.6. Клиническая картина».

Подострый тиреоидит

См. раздел «1.6. Клиническая картина».

Амиодарониндуцированный тиреоидит

- **Рекомендуется** пациентам, которым планируется или уже назначен амиодарон**, проводить стандартный осмотр на предмет выявления типичных признаков гипотиреоза и тиреотоксикоза, а также пальпацию ЩЖ для оценки ее структуры [24, 26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Пациентам, получающим терапию амиодароном**, и тем, кому планируется его назначение, необходимо проводить оценку функционального состояния ЩЖ и ее структуры для выявления исходной тиреоидной патологии и мониторинга возможного развития амиодарониндуцированных тиреопатий. Классические признаки тиреоидной патологии могут быть выявлены уже на этапе осмотра. Следует обращать внимание на типичные признаки гипотиреоза (сухая бледная холодная кожа, зябкость, ухудшение внимания, отеки, синдром, замедленная речь, слабость, интеллектуальная заторможенность, слабость) и тиреотоксикоза (тремор, необъяснимое снижение веса, миопатия, обострение аритмии или стенокардии, или тепловая непереносимость). В случае амиодарониндуцированного тиреотоксикоза 1 типа возможно наличие эндокринной офтальмопатии.

Наличие узлового зоба при пальпации возможно при амиодарониндуцированном тиреотоксикозе I типа. При амиодарониндуцированном тиреотоксикозе II типа ЩЖ, как правило, мягко-эластичная, не увеличена.

Цитокининдуцированный тиреоидит

Стандартное терапевтическое обследование пациента с прицельной оценкой ЧСС. Стоит уточнить сведения о неожиданном изменении веса (при отсутствии смены привычного режима питания, физической активности и пр.) и возможной непереносимости тепла или холода.

Тиреоидиты в результате применения средств, содержащих литий

Включает в себя пальпацию ЩЖ.

Тиреоидит Риделя

Должно включать в себя пальпацию ЩЖ.

2.3. ЛАБОРАТОРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.3.1. Острый тиреоидит

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа крови (ОАК) с определением лейкоцитарной формулы и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) с целью диагностики у пациентов с подозрением на ОТ [10, 14, 41, 56, 71, 72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. В ОАК выявляется значительное повышение уровня лейкоцитов, за счет нейтрофильного звена лейкопоза, со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Кроме того, отмечается нарастание СОЭ, результаты которого зависят от выраженности заболевания.

- **Рекомендуется** исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови только при наличии клинических признаков тиреотоксикоза у пациентов с подозрением на ОТ с целью верификации нарушения функции ЩЖ [11, 41, 56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. У пациентов с ОТ функция ЩЖ нарушается редко. Только при массивном поражении, захватывающем всю долю ЩЖ, могут появляться симптомы тиреотоксикоза деструктивного характера.

2.3.2. Подострый тиреоидит

- **Рекомендуется** проведение ОАК с определением СОЭ для диагностики ПТ [4, 56, 58, 82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. При ПТ отмечается повышение СОЭ >40–60 мм/ч (а в некоторых случаях >100 мм/ч) [4]. При этом уровень лейкоцитов и лейкоцитарная формула чаще в норме, но в редких случаях может встречаться лейкоцитоз.

- **Рекомендуется** исследование уровня ТТГ, свободного трийодтиронина (св.Т3) в крови, свободного тироксина (св.Т4) сыворотки крови пациентам с подозрением на ПТ с целью верификации тиреотоксикоза в тиреотоксическую фазу [56, 58, 82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Около 50% пациентов с ПТ имеют начальную тиреотоксическую фазу из-за нерегулируемого высвобождения тиреоидных гормонов из поврежденных фолликулов тиреоцитов (деструктивный характер тиреотоксикоза) [4]. При тиреотоксикозе может выявляться пониженный уровень ТТГ в сочетании с повышенными уровнями св.Т3 и св.Т4. В начальной стадии заболевания уровень ТТГ может быть нормальным. Уровень антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) в сыворотке большинства пациентов может быть повышен в течение нескольких недель после появления симптоматики. Через несколько месяцев антитела исчезают. Однако это обстоятельство не несет дополнительного диагностического значения. Кроме того, приблизительно у 25% пациентов уровень антител может быть нормальным [4, 58, 82].

- **Рекомендуется** исследование уровня ТТГ, св.Т4 сыворотки крови пациентам с установленным диагнозом ПТ с целью верификации гипотиреоза и принятия решения о необходимости его коррекции в гипотиреодную фазу [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. При гипотиреозе, который чаще имеет транзиторный характер, выявляется повышенный уровень ТТГ в сочетании с нормальным — при субклиническом гипотиреозе или сниженным — при манифестном гипотиреозе уровнем св.Т4. В начальной стадии заболевания уровень ТТГ может быть нормальным [4].

2.3.3. Амiodарониндуцированный тиреоидит

- **Рекомендуется** проводить мониторинг функционального состояния ЩЖ (исследование уровня ТТГ крови, при отклонении — исследование уровней св.Т3 и св.Т4) всем пациентам перед назначением терапии амiodароном**, спустя 3 мес после начала терапии, далее — каждые 3–6 мес во время лечения и через 6–12 мес после отмены препарата. Рекомендуется также однократное исследование АТ-ТПО перед назначением терапии амiodароном** для оценки риска развития амiodарониндуцированного гипотиреоза [25, 26, 49, 83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Предварительное обследование позволяет не только выявить наличие тиреоидной патологии, но и прогнозировать возможное развитие тиреотоксикоза или гипотиреоза после начала терапии, и должно включать исследование крови на ТТГ, св.Т3, св.Т4 (при отклонении ТТГ), АТ-ТПО (присутствие увеличивает риск развития амiodарониндуцированного гипотиреоза во время первого года лечения). Из-за липофильности амiodарона**, позволяющей ему и его производным оставаться в жировой ткани на протяжении месяцев, развитие дисфункции ЩЖ может наступить как во время лечения, так и спустя длительное время после отмены терапии, необходимо исследование ТТГ, св.Т3, св.Т4. Для амiodарониндуцированного гипотиреоза характерно повышение уровня ТТГ (как правило, более 20 МЕ/л), снижение св.Т4. Для амiodарониндуцированного тиреотоксикоза характерно

значительное снижение уровня ТТГ, повышение св.Т4, св.Т3.

- **Рекомендуется** у пациентов, получающих (или получавших) амiodарон**, при выявлении тиреотоксикоза проводить определение содержания антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) в крови для уточнения типа амiodарониндуцированного тиреотоксикоза [25, 84, 85].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Циркулирующие антитела к АТ-ТГ, АТ-ТПО и рецепторам ТТГ (АТ-рТТГ) в большинстве случаев выявляются у пациентов с амiodарониндуцированным тиреотоксикозом 1 типа, т.е. с исходно имеющейся патологией ЩЖ (преимущественно ДТЗ) [84]. Однако наличие АТ-ТГ и АТ-ТПО в отсутствие АТ-рТТГ не позволяет исключить амiodарониндуцированный тиреотоксикоз 2 типа [85], в связи с чем АТ-рТТГ представляются более надежным маркером, с большей вероятностью указывающим на амiodарониндуцированный тиреотоксикоз 1 типа в случаях, когда он обусловлен лаг-тенной болезнью Грейвса, но не токсической аденомой или многоузловым токсическим зобом. Таким образом, антитела к ЩЖ (главным образом АТ-рТТГ) свидетельствуют в пользу амiodарониндуцированного тиреотоксикоза 1 типа, но заключение о форме заболевания должно приниматься не изолированно, на основании их наличия/отсутствия, а с учетом результатов других исследований.

2.3.4. Цитокининдуцированный тиреоидит

- **Рекомендуется** проведение лабораторного мониторинга функционального статуса ЩЖ (определение уровня ТТГ крови, содержания аАТ-ТПО, АТ-ТГ, АТ-рТТГ пациентам, получающим специфическое курсовое лечение (особенно лечение вирусного гепатита С препаратами из группы интерферонов) [52, 86, 87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Необходимо исследование ТТГ и АТ (АТ-ТПО и АТ-ТГ) до, во время, а также иногда и после проведения терапии препаратами из группы интерферонов основного заболевания.

- **Рекомендуется** динамическое (каждые 2–3 мес) измерение лабораторных показателей при выявлении базового (до проведения терапии препаратами из группы интерферонов) уровня ТТГ в пределах референтного лабораторного интервала, с частотой, зависящей от наличия или отсутствия антител [86, 87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Если уровень базового ТТГ в пределах референтного лабораторного интервала, а АТ-ТПО и АТ-ТГ отрицательные, то рекомендуется контролировать уровень ТТГ каждые 3 мес до завершения курса терапии.

Если уровень базового ТТГ в пределах референтного лабораторного интервала, но АТ-ТПО и АТ-ТГ положительные, рекомендуется проводить мониторинг уровня ТТГ каждые 2 мес до завершения курса терапии.

2.3.5. Тиреоидиты в результате применения средств, содержащих литий

- **Рекомендуется** пациентам, которым показана терапия препаратами лития, исследовать уровень ТТГ в крови для исключения патологии ЩЖ до начала лечения и осуществлять мониторинг функционального состояния ЩЖ (оценка уровня ТТГ через 6–12 мес после назначения или каждые 3 мес при наличии положительного титра АТ-ТПО). В случае выявления отклонений рекомендуется проведение дообследования для уточнения этиологии заболевания [33, 88].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. Риск развития тиреоидной патологии возрастает при длительном применении лития. Исследования, необходимые для дифференциальной диагностики между возможными формами литий-ассоциированного тиреоидита: аутоиммунным, безболевым, подострым тиреоидитом, диффузным и узловым токсическим зобом, описаны в соответствующих разделах.

2.3.6. Тиреоидит Риделя

- **Рекомендуется** всем лицам с подозрением на ТР исследование уровня ТТГ в крови с целью оценки функции ЩЖ [89].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

- **Рекомендуется** в сомнительных случаях лицам с подозрением на системный фиброз исследование IgG4 крови с целью дифференциальной диагностики [89].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

2.4. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.4.1. Острый тиреоидит

- **Рекомендуется** проведение УЗИ ЩЖ всем пациентам с подозрением на острый тиреоидит с целью оценки структуры ЩЖ [10, 11, 41, 56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Ультразвуковое исследование проводится линейным датчиком с частотой 7,5–10 Гц. При начальной стадии заболевания выявляется снижение эхогенности ткани и размытость контуров доли ЩЖ за счет локального отека. В более поздних стадиях выявляются признаки абсцесса — гипозоногенное образование с жидкостным содержимым. Также УЗИ позволяет оценить реакцию лимфатических узлов не шее.

- **Рекомендуется** проведение сцинтиграфии ЩЖ с ^{99m}Tc -пертехнетатом при остром тиреоидите только при подтвержденном тиреотоксикозе с целью дифференциальной диагностики [11, 41, 56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. При остром тиреоидите отмечается выраженное снижение накопления радиофармпрепарата (РФП) в ЩЖ, обусловленное нарушением функции ЩЖ в результате воспаления.

- **Рекомендуется** проведение КТ шеи пациентам с острым тиреоидитом в редких случаях при массивном поражении с целью диагностики осложнений: медиастинита, флегмоны шеи и свищей с трахеей. МРТ-шеи показано только при противопоказаниях к лучевым методам диагностики [11, 41, 56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. КТ шеи менее информативно, чем УЗИ, особенно на начальном этапе заболевания. Однако при абсцедировании КТ позволяет диагностировать распространенность процесса, наличие формирующихся или имеющихся свищей. При подозрении на наличие медиастинита и флегмоны шеи является обязательным методом исследования.

2.4.2. Подострый тиреоидит

- **Рекомендуется** проведение УЗИ ЩЖ всем пациентам с подозрением на ПТ с целью дифференциальной диагностики с другими заболеваниями ЩЖ [4, 73, 90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. При ПТ при проведении УЗИ можно обнаружить увеличение ЩЖ, диффузную гетерогенность или очаговые «облаковидные» зоны пониженной эхогенности в одной или обеих долях. Описана миграция этих зон. При доплерографии отмечается снижение или нормальный уровень кровотока, в отличие от усиления васкуляризации при болезни Грейвса [4, 73, 90].

Применение новых технологий, таких как соноэластография, при ПТ способно продемонстрировать заметное снижение эластичности (повышенную жесткость) при ПТ [91].

- **Рекомендуется** проведение сцинтиграфии ЩЖ с ^{99m}Tc -пертехнетатом в сомнительных случаях диагностики с целью оценки индекса захвата РФП и подтверждения деструктивного характера тиреотоксикоза [4, 73, 90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Отмечается снижение, а иногда и отсутствие захвата РФП во время тиреотоксической фазы ПТ [91].

2.4.3. Амидарониндуцированный тиреоидит

- **Рекомендуется** у пациентов, получающих (или получавших) амидарон**, при выявлении тиреотоксикоза проводить оценку структуры и кровотока ЩЖ в ходе дуплексного сканирования сосудов ЩЖ для уточнения типа амидарониндуцированного тиреотоксикоза [92–94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. При амидарониндуцированном тиреотоксикозе I типа наблюдают увеличение объема ЩЖ, наличие одного или нескольких узловых образований; нормальную или повышенную скорость кровотока в ЩЖ. При амидарониндуцированном тиреотоксикозе II типа узловые образования не визуализируются, скорость кровотока низкая.

- **Рекомендуется** у пациентов, получающих (или получавших) амиодарон**, при выявлении тиреотоксикоза проведение скintiграфии ЩЖ с ^{99m}Tc -технетрилом для уточнения типа амиодарониндуцированного тиреотоксикоза [92, 95-97].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Традиционная скintiграфия ЩЖ с ^{99m}Tc -пертехнетатом малоинформативна. Из-за высокого содержания йода в организме ЩЖ не захватывает или очень слабо захватывает ^{99m}Tc -пертехнетат (транспорт РФП в тиреоциты обусловлен активностью натрий-йодных симпортеров). В таких условиях определить причину отсутствия захвата (деструкция или блокада йодом) не представляется возможным. В настоящее время появляется больше данных за использование ^{99m}Tc -технетрила, который захватывается тиреоцитами путем диффузии и аккумулируется в митохондриях (минуя натрий-йодный симпортер). Отсутствие захвата (или очень слабый захват) ^{99m}Tc -технетрила ЩЖ при амиодарониндуцированном тиреотоксикозе II типа обусловлено деструкцией (разрушением клеток). Умеренный или повышенный захват ^{99m}Tc -технетрила в ЩЖ может свидетельствовать о наличии смешанной формы или I типа амиодарониндуцированного тиреотоксикоза. Накопление РФП в ЩЖ нельзя однозначно интерпретировать как признак гиперфункции, ^{99m}Tc -технетрил имеет тенденцию к повышенному накоплению при различных аутоиммунных заболеваниях ЩЖ (АИТ, узловой зоб, болезнь Грейвса). Ограниченное количество исследований по радионуклидной диагностике амиодарониндуцированных тиреотоксикозов требует дальнейшего изучения темы.

2.4.4. Цитокининдуцированный тиреоидит

- **Рекомендуется** проведение визуализирующего метода диагностики: УЗИ ЩЖ при осуществлении терапии препаратами из группы интерферонов, если выявляются нарушения функции ЩЖ, для оценки структуры ЩЖ [98].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

- **Рекомендуется** проведение скintiграфии ЩЖ при выявлении тиреотоксикоза для дифференциальной диагностики тиреотоксической фазы деструктивного тиреоидита и болезни Грейвса [50, 86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. При деструктивном тиреоидите будет выявлено снижение или полное отсутствие накопления ^{99m}Tc -пертехнетата, а при болезни Грейвса — значительное повышение захвата радиофармпрепарата.

2.4.5. Тиреоидит в результате применения средств, содержащих литий

- **Рекомендуется** пациентам, получающим препараты лития, мониторинг структуры ЩЖ с применением УЗИ ЩЖ [32, 33].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. У пациентов, принимающих литий, чаще выявляются диффузное увеличение ЩЖ, а также ее фокальные изменения размерами больше 1 см [99, 100].

2.4.6. Тиреоидит Риделя

- **Рекомендуется** для диагностики ТР проведение УЗИ ЩЖ [99, 100].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Определяется гипозоженная, гиповаскулярная ткань, вовлекающая соседние ткани и иногда сонные артерии; при скintiграфии данные образования чаще всего выявляются в виде «холодных» узлов.

- **Рекомендуется** для диагностики ТР проведение патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала тканей ЩЖ [99, 100].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Ткань имеет серый цвет и каменистую плотность; отсутствует характерное дольчатое строение; выявляется плотное гиалинизированное межклеточное вещество со скудным коллоидом и характерной эозинофильной клеточной инфильтрацией; злокачественные и гигантские клетки отсутствуют; нередко встречается окклюзирующий флебит (окончательный диагноз ТР может быть установлен только на основании данных гистологического исследования послеоперационного материала).

2.5. ИНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.5.1. Острый тиреоидит

- **Рекомендуется** проведение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) пациентам с острым тиреоидитом только для дифференциальной диагностики, основная цель проведения ТАБ — лечебная как метод пункционного дренирования при малых очагах поражения [11, 41, 56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Острый гнойный тиреоидит не требует подтверждения пункционной биопсией. Однако в сложных диагностических случаях с целью дифференциального диагноза с подострым тиреоидитом, анапластической карциномой результаты пункционной биопсии позволяют уточнить диагноз. При подостром тиреоидите выявляются гигантские клетки (полинуклеарные макрофаги), при анапластической карциноме — клетки злокачественной опухоли. Основная роль пункционной биопсии при остром тиреоидите — лечебная. Следует подчеркнуть, что пункционное дренирование применяется только при небольших очагах локального расплавления ЩЖ в результате инфекционного процесса, параллельно с антибактериальной и симптоматической терапией.

2.5.2. Подострый тиреоидит

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на ПТ в тиреотоксическую фазу (при отсутствии противопоказаний к приему преднизолона**) на этапе постановки диагноза в сомнительных случаях проведение теста Крайля, который заключается в назначении 20–30 мг преднизолона** в сутки (по 10 мг на 2–3 приема/сут), после чего через 24–72 ч проводят оценку болезненности в области шеи [101].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. В случае подтверждения ПТ через указанное время должно наступить уменьшение болевого синдрома и постепенное снижение СОЭ [46, 47].

- **Рекомендуется** в спорных случаях проводить исследование уровня общего Т3 сыворотки крови пациентам при ПТ [102].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. В отличие от других форм эндогенного тиреотоксикоза при деструктивном тиреотоксикозе уровень общего Т3 может быть в норме.

- **Не рекомендуется** проведение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) рутинно всем пациентам с ПТ с целью постановки диагноза [4, 103, 104].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Однако в литературе описана серия клинических случаев сочетания боли в области шеи с повышением СОЭ (разной степени выраженности) в анализе крови с отсутствием эффекта либо непродолжительным эффектом на консервативное лечение, оказавшихся впоследствии анапластическим раком или метастазами рака других локализаций. Данные формы злокачественных новообразований являются чрезмерно агрессивными: промедление на 1–2 нед может существенно повлиять на прогноз пациента. Показания для ТАБ необходимо формулировать на основании данных ультразвуковой картины [105]. При истинном ПТ в цитологическом материале на фоне макрофагов, лейкоцитов, лимфоидных элементов, разрушенных фолликулов отмечается наличие гигантских многоядерных клеток [4, 103].

2.5.3. Тиреоидит Риделя

- **Рекомендуется** проведение КТ с контрастным усилением при подозрении на вовлечение в патологический процесс окружающих тканей [100, 106].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Определяется гиподенсная масса, не накапливающая контрастное вещество.

- **Рекомендуется** в особых случаях проведение ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ при подозрении на вовлечение в патологический процесс других органов [89].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. Определяется интенсивное поглощение РФП в зоне воспаления; особенно информативно для диагностики очагов фиброза других органов.

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

3.1. ОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ

Лечение острого гнойного тиреоидита включает в себя обязательное антибактериальное лечение, симптоматическую терапию, пункционное дренирование под контролем УЗИ и хирургическое лечение.

3.1.1. Консервативное лечение

- **Рекомендуется** проводить лечение пациентов с острым тиреоидитом в условиях круглосуточного стационара [11, 41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Рекомендация обусловлена выраженностью клинической картины и быстрой скоростью развития заболевания.

- **Рекомендуется** преимущественно консервативное лечение пациентам с острым гнойным тиреоидитом до развития абсцесса: антибактериальная терапия, симптоматические средства [11, 41, 56, 71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Начальная стадия заболевания успешно лечится без применения хирургического лечения. Однако следует отметить редкость обращения пациентов на начальном периоде развития ОТ. Основным методом консервативного лечения является антибиотикотерапия препаратами широкого спектра (цефалоспорины; бета-лактамы антибактериальные препараты: пенициллины; макролиды). Также на этом этапе применяется противовоспалительное лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). В качестве симптоматического лечения применяются препараты группы НПВП, а при развитии деструктивного тиреотоксикоза — бета-адреноблокаторы. При кровоизлияниях с целью декомпрессии иногда применяется пункционное дренирование под контролем УЗИ в асептических условиях.

3.1.2. Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** пункционное дренирование под контролем УЗИ только при малых очагах поражения и только совместно с антибактериальной терапией пациентам с острым гнойным тиреоидитом [10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. При начале лизиса участков ткани ЩЖ параллельно с антибактериальной терапией эффективно использовать пункционное дренирование. Метод используется только при малых очагах поражения, не более 1,0–1,5 см в диаметре. Под контролем УЗИ методом «free-hand» проводится пункция, дренирование гнойного очага иглой 21G. Любые сомнения в эффективности пункционного дренирования (персистирование абсцесса после 2 пункционных дренирований) должны быть решены в пользу хирургического вмешательства (гемитиреоидэктомии). Параллельно с пункционным дренированием используются оговоренная выше антибактериальная терапия и симптоматическое лечение.

- **Рекомендуется** применение хирургического лечения пациентам с острым тиреоидитом при абсцедировании и/или наличии осложнений (свищи, медиастинит). Объем хирургического лечения определяется распространенностью поражения [41, 56, 71, 72, 107–110].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. В подавляющем большинстве случаев объем оперативного вмешательства —

гемитиреоидэктомия. Хирургическое лечение проводится в экстренном порядке, под общим обезболиванием, позволяющим выполнить адекватную санацию очага поражения. Гемитиреоидэктомия выполняется типичным образом, по возможности, не вскрыв полость абсцесса с наименьшей травматизацией окружающих тканей и фасциальных пространств. Рана обязательно промывается растворами антисептиков (гидроксиметилхиноксалиндиоксид, хлоргексидин**), устанавливается сторожевой дренаж, который выводится через контрапертурное отверстие. Рана на шее ушивается. В случае осложнений, таких как медиастинит, оперативное лечение дополняется санацией и дренированием средостения. При свищах ЩЖ с трахеей дефект ушивается после экономного иссечения пораженных тканей. При наличии фистулы левой доли щитовидной железы с грушевидным синусом в детском возрасте обязательными являются иссечение фистулы и ушивание грушевидного синуса [111, 112].

- **Рекомендуется** использование нейромониторинга во время оперативного вмешательства у пациентов с острым тиреоидитом с целью профилактики осложнений [113, 114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Ткани шеи, окружающие абсцедированную долю ЩЖ, крайне инфильтрированы. В такой ситуации поиск и идентификация возвратно-гортанного нерва со стороны поражения могут быть осложнены воспалительной инфильтрацией. Использование постоянного нейромониторинга позволяет снизить вероятность переза возвратно-гортанного нерва [113, 114].

Как правило, после операции продолжается антибактериальная терапия, особенно в случаях осложненного течения. Также используются препараты симптоматического лечения и инфузионно-детоксикационная терапия.

3.2. ПОДОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ

Лечение ПТ в подавляющем большинстве случаев консервативное.

3.2.1. Консервативное лечение

Классическими препаратами для лечения ПТ являются НПВП и глюкокортикостероиды (ГКС) [115]. В качестве симптоматических средств при необходимости используют бета-адреноблокаторы в тиреотоксическую фазу.

- **Рекомендуется** на первом этапе пациентам с легким симптоматическим течением ПТ назначать бета-адреноблокаторы и НПВП с целью купирования основных проявлений (тахикардия, боль, лихорадка) [4, 10, 116, 117, 118, 119].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Бета-адреноблокаторы рекомендуются, по мере необходимости, пациентам с симптоматическим тиреотоксикозом, особенно пожилым и пациентам с ЧСС >90 в минуту в состоянии покоя, а также лицам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (за исключением противопоказаний; с осторожностью при бронхиальной астме). Доза индивидуальна, чаще всего используется 40–120 мг/сут пропранолола** или 25–50 мг/сут атенолола** [10, 116, 118, 119]. НПВП обеспечивают облегчение боли у пациентов с легкими

симптомами и должны рассматриваться как терапия первой линии. При применении НПВП медиана времени разрешения боли составляет 5 нед (возможный диапазон 1–20 нед). Исторически в качестве НПВП применялась ацетилсалициловая кислота**, однако имеются данные о ее способности вытеснять Т4 из связи с белком, в связи с чем предпочтительно использовать другие препараты. Возможно применение ибупрофена**, но наиболее предпочтительными являются препараты пролонгированного действия: напроксен. Режим применения и дозы напроксена: 500–1000 мг/сут в 2 приема (утром и вечером) во время еды, с возможным переходом в режим поддерживающей дозы — 500 мг/сут в 1 или 2 приема [4, 119].

- **Рекомендуется** назначать терапию ГКС (преднизолон** 20–30 мг/сут в 2–3 приема) пациентам с ПТ при отсутствии эффекта от приема НПВП в течение нескольких дней (в среднем 5–7 дней) или пациентам с ПТ тяжелым или средней степени тяжести течением (предъявляющим жалобы на умеренную или сильную боль в области шеи, а также имеющим тяжелые или средней степени тяжести симптомы тиреотоксикоза) [4, 105, 117, 120, 121].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Пациентам, у которых отсутствует ответ на лечение полными дозами НПВП в течение нескольких дней, должны быть назначены ГКС. Стандартные рекомендации заключаются в использовании преднизолона** в дозах 20–30 мг/сут, причем критериями снижения дозы ГКС служат уменьшение или исчезновение болей в ЩЖ (через 24–72 ч), нормализация СОЭ (контроль должен быть осуществлен через 2 нед от начала лечения). Отсутствие клинического эффекта от применения ГКС в течение 2 нед может быть диагностическим признаком иного характера патологического процесса в ЩЖ. Однако при выраженной тяжести симптомов возможно также назначение 40 мг ежедневно в течение 1–2 недель с последующим постепенным снижением дозы в течение 2–4 нед или дольше, в зависимости от клинического ответа [4, 120, 121].

Результаты одного из исследований продемонстрировали, что более низкая начальная суточная доза: 15 мг преднизолона** с уменьшением на 5 мг каждые 2 нед была эффективной. Однако 20% пациентов потребовалось более 8 нед, чтобы прекратить прием ГКС [117]. Данный вид терапии можно рекомендовать в качестве альтернативной схемы в особых случаях.

На фоне лечения ГКС отмечаются уменьшение объема ЩЖ, положительная эхографическая динамика. Нормализация эхографической картины ЩЖ у больных запаздывает по сравнению с нормализацией клинико-лабораторных данных.

- **Не рекомендуется** назначение антитиреоидных препаратов (тиреостатиков) пациентам с ПТ с целью коррекции тиреотоксикоза [4, 10, 120, 121, 122].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Рекомендация обусловлена тем, что характер тиреотоксикоза при ПТ — деструктивный, назначение антитиреоидных препаратов не обосновано.

- **Не рекомендуется** назначение антибиотикотерапии пациентам с ПТ с лечебной целью [10, 123].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Назначение антибиотикотерапии неэффективно, так как этиология заболевания, предположительно, вирусная.

- **Рекомендуется** назначение левотироксина натрия** пациентам с ПТ на этапе гипотиреоидной стадии на срок 3–6 мес с последующей его отменой и оценкой функции ЩЖ [47, 88].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Левотироксин натрия** может быть использован во время гипотиреоидной стадии, но должен быть отменен через 3–6 мес, когда в типичном случае наступает восстановление нормальной функции ЩЖ, что подтверждается лабораторными тестами. Доза подбирается индивидуально, в зависимости от выраженности гипотиреоза.

3.2.2. Хирургическое лечение

В литературе описаны единичные случаи ПТ, устойчивого к длительному лечению высокими дозами преднизолона** (50 мг/сут и выше), при этом авторы рассматривают возможность тиреоидэктомии [124]. Однако утверждение является спорным, кроме того, в данном случае особое значение приобретает тщательная дифференциальная предоперационная (с целью решения вопроса о целесообразности и объеме радикального лечения в случае его необходимости) диагностика.

3.3. АМИОДАРОНИНДУЦИРОВАННЫЙ ТИРЕОИДИТ

3.3.1. Консервативное лечение

- **Рекомендуется** пациентам, принимающим амиодарон**, при выявлении манифестного гипотиреоза продолжить прием препарата, добавив в схему терапии левотироксин натрия**, и осуществлять контроль за поддержанием эутиреоидного статуса [125].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. При прекращении терапии амиодароном** может наступить спонтанная ремиссия гипотиреоза, однако вероятность этого при наличии индуцированного (или исходного) аутоиммунного заболевания невелика [125]. С учетом того, что развитие гипотиреоза без существенных трудностей компенсируется приемом левотироксина натрия**, мы рекомендуем не прекращать терапию амиодароном**, которая во многих случаях является жизненно необходимой. Критерии эффективности лечения левотироксином натрия**: поддержание уровня ТТГ в пределах референсного диапазона ближе к его верхней границе или немного ее превышающего и уровня св.Т4 и св.Т3 — в пределах референса. Дозы левотироксина натрия** могут быть выше обычных, так как амиодарон** — ингибитор конверсии Т4 в Т3. Поскольку пациенты, получающие амиодарон**, — это больные с тяжелыми кардиальными заболеваниями, терапию левотироксином натрия** начинают с небольших доз (12,5–25 мкг утром натощак) и увеличивают дозу с интервалом в 4–6 нед. В дальнейшем мониторинг содержания ТТГ необходимо проводить 1 раз в 3 мес [24, 126].

- **Рекомендуется** пациентам, принимающим амиодарон**, при выявлении субклинического гипотиреоза продолжить прием препарата, воздержавшись от назначения терапии левотироксином натрия**, и проводить регулярный контроль уровня ТТГ и св.Т4 ввиду риска возможного прогрессирования в манифестный гипотиреоз [127].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. При выявлении субклинического гипотиреоза возможно продолжение приема амиодарона** без назначения терапии левотироксином натрия** ввиду возможного ухудшения состояния сердечно-сосудистой системы (особенно у пожилых пациентов) [127]. Субклинический гипотиреоз не обязательно переходит в манифестный [128], но, с учетом риска прогрессирования, следует регулярно контролировать функцию ЩЖ.

- **Рекомендуется** решать вопрос об отмене или продолжении лечения амиодароном** при развитии амиодарониндуцированного тиреотоксикоза индивидуально для каждого пациента совместно врачу-эндокринологу и врачу-кардиологу с учетом тяжести состояния и возможности перевода на альтернативную антиаритмическую терапию [83, 129, 130–135].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Вопрос о возможности продолжать лечение амиодароном** при развитии амиодарониндуцированного тиреоидита дискуссионен, поскольку: нередко контроль аритмии без него невозможен, липофильность обуславливает отсутствие улучшения после отмены, т.к. препарат остается в организме в течение месяцев после отмены, а кроме того, амиодарон** ингибирует конверсию Т4 в Т3, в том числе и в сердечной ткани, в связи с чем его отмена может привести к усилению тиреотоксикоза. Описаны случаи смерти после прекращения терапии амиодароном** у пациентов с амиодарониндуцированным тиреотоксикозом. С учетом того, что II тип является самолимитирующимся заболеванием, отмена амиодарона** может привести к более скорому улучшению, однако такие пациенты могут эффективно отвечать на терапию ГКС в любом случае. Отдельно обсуждается вопрос о возможности возобновления терапии амиодароном** после купирования заболевания. После ликвидации амиодарониндуцированного тиреотоксикоза 2 типа прием амиодарона** может быть возобновлен. Показано, что рецидив амиодарониндуцированного тиреотоксикоза 1 типа возникает в 70% случаев, если не проводилась превентивная терапия антитиреоидными препаратами или РИТ, в связи с чем следует выполнить радикальное лечение перед возобновлением приема амиодарона**. Для II типа таких данных о рецидиве нет, и возобновление приема амиодарона** возможно.

- **Рекомендуется** пациентам при подтверждении амиодарониндуцированного тиреотоксикоза I типа инициировать терапию антитиреоидными препаратами для нормализации функции ЩЖ [94, 136].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Для подавления синтеза тиреоидных гормонов при амиодарониндуцированном

тиреотоксикозе 1 типа рекомендуется применение анти тиреоидных препаратов. Из-за сниженной эффективности их воздействия на тиреоидную ткань с высоким содержанием йода требуются более высокие дозировки (#тиамазол** — 40–60 мг/сут, #пропилтиоурацил — 600–800 мг/сут), а сроки медикаментозной компенсации удлиняются. Эутиреоз, как правило, восстанавливается через 6–12 нед. Доза анти тиреоидного препарата должна снижаться после лабораторной компенсации тиреотоксикоза (нормализация уровней св.Т4 и св.Т3) [24, 94, 126, 136].

- **Рекомендуется** пациентам при подтверждении амиодарониндуцированного тиреотоксикоза II типа инициировать ГКС-терапию для нормализации функции ЩЖ [136–138].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. При легком течении тиреотоксикоза возможно динамическое наблюдение. При тяжелом течении назначают ГКС (преднизолон** 20–80 мг в день) в течение 7–12 нед. Отмена ГКС в более ранние сроки (через 2–3 нед) ведет к рецидиву тиреотоксикоза.

- **Рекомендуется** пациентам с амиодарониндуцированным тиреотоксикозом назначение комбинированной терапии глюкокортикостероидами и анти тиреоидными препаратами в случаях, когда затруднительно дифференцировать тип заболевания, состояние пациента нестабильно и попытка достигнуть возможного улучшения на монотерапии может быть слишком рискованной или когда пациент не отвечает на монотерапию [93, 129, 136, 138, 139].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Будучи классифицированными как имеющие амиодарониндуцированный тиреотоксикоз типа I или типа II, пациенты часто не реагируют на терапию, специально направленную на этот подтип, что обусловлено как трудностями в дифференциальной диагностике, так и наличием форм со смешанным патогенезом. С учетом опасности тиреотоксикоза и необходимости скорейшего его купирования у пациентов с тяжелой кардиальной патологией оправданным является назначение комбинированной терапии.

3.3.2. Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** рассмотреть вопрос о проведении хирургического лечения в объеме тиреоидэктомии при неэффективности консервативного лечения и усугублении сердечно-сосудистой патологии у пациентов с амиодарониндуцированным тиреотоксикозом [140–144].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Пациентам с тиреотоксикозом при амиодарониндуцированном тиреоидите, не отвечающим на медикаментозную терапию, должна быть предложена тиреоидэктомия, прежде чем разовьются тяжелые кардиальные осложнения из-за неадекватно контролируемого тиреотоксикоза. Следует объяснить, что, хотя тиреоидэктомия в этой ситуации относится к числу операций высокого риска, запаздывание с ее

проведением ведет к еще большему риску смерти. Вид анестезии при тиреоидэктомии в данном случае допускает местную анестезию, что может быть предпочтительным для тяжелых пациентов. В настоящее время опубликовано несколько хирургических серий с участием пациентов с амиодарониндуцированными тиреоидитами, которые в целом дали благоприятные результаты.

3.3.3. Иное лечение

- **Рекомендуется** рассмотреть вопрос о применении РИТ у пациентов с амиодарониндуцированным тиреотоксикозом при неэффективности консервативного лечения и усугублении сердечно-сосудистой патологии в качестве альтернативы хирургическому вмешательству [136, 145–148].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. В настоящее время данные об опыте применения РИТ у пациентов с амиодарониндуцированным тиреотоксикозом очень ограничены. Если исходить из патогенетических особенностей заболевания, можно предполагать, что при I типе с высоким захватом РФП эффективность должна быть сопоставимой с таковой при классической болезни Грейвса и функциональной автономии, а при II типе и продолжении приема амиодарона** — низкой вследствие йодной нагрузки и деструктивного процесса, успешного применения РИТ для предотвращения рецидива у эутиреодных пациентов с эпизодом амиодарониндуцированного тиреотоксикоза в анамнезе, которым было запланировано возобновление приема амиодарона**. Кроме того, описаны случаи, демонстрирующие успешность достижения гипо- или эутиреоза после одно- или двукратного курса РИТ, в том числе и у пациентов в состоянии тиреотоксикоза, с низким захватом РФП и непрерывно продолжавших прием амиодарона**. С учетом безопасности применения РИТ, отсутствия побочных эффектов и хорошей переносимости, следует рассматривать ее в качестве радикального метода лечения, как альтернативу тиреоидэктомии при неэффективности консервативного лечения. Использование стимуляции тиротропином альфа в рамках подготовки таких пациентов к РИТ не рекомендовано, т.к. это может привести к повышению уровня тиреоидных гормонов и спровоцировать ухудшение состояния. Схема ведения пациентов с амиодарониндуцированными тиреопатиями представлена в приложении Б.

3.4. ЦИТОКИНИНДУЦИРОВАННЫЕ ТИРЕОИДИТЫ

3.4.1. Консервативное лечение

- **Рекомендуется** проведение лечения в зависимости от фазы заболевания [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Учитывая, что классический вариант цитокининдуцированных тиреоидитов представлен деструктивным тиреоидитом, схема ведения пациентов при цитокининдуцированном тиреоидите представлена на рисунке 1.

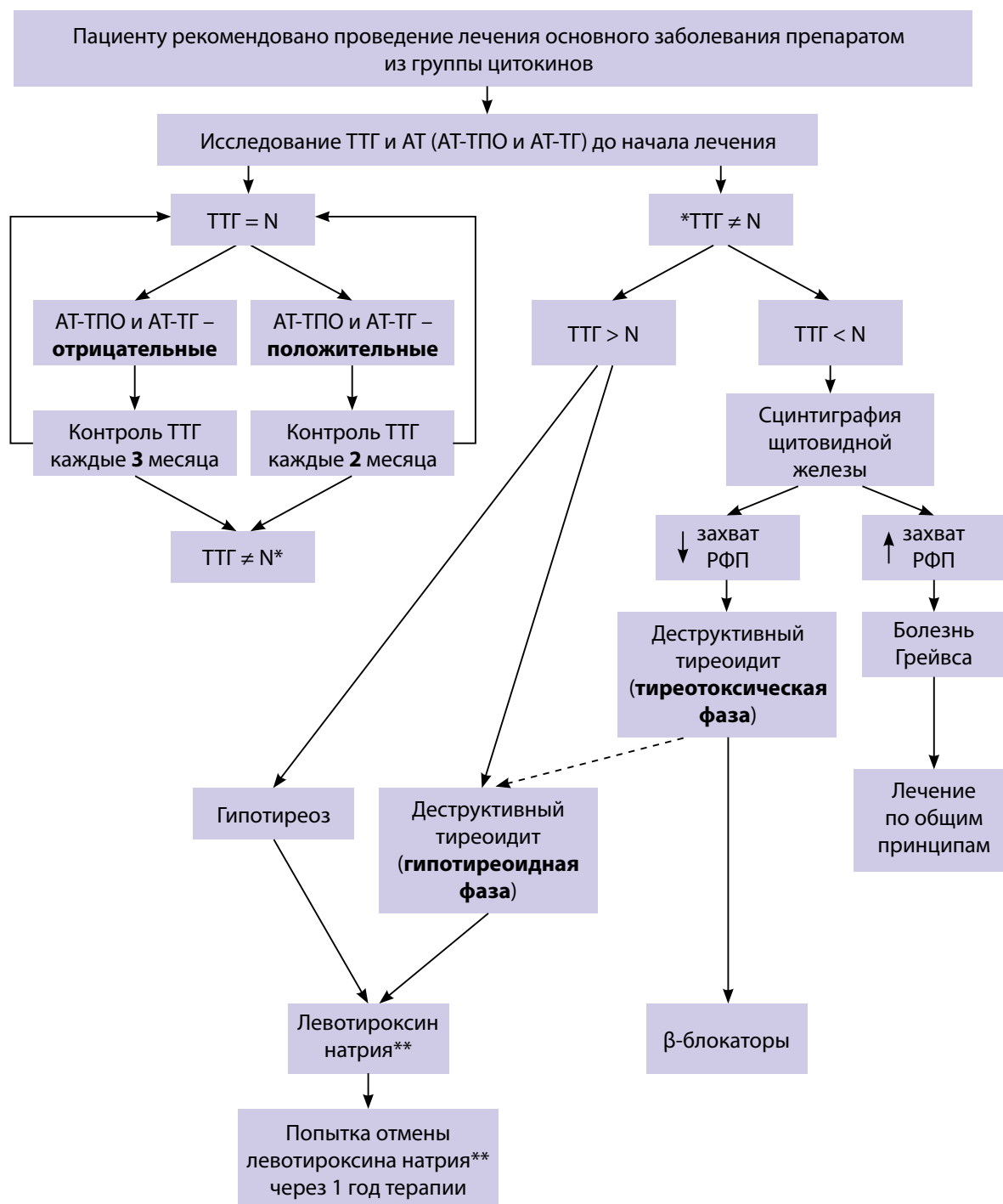


Рисунок 1. Схема ведения пациентов при цитокининдуцированном тиреоидите

- **Рекомендуется** динамическое наблюдение пациентов без назначения антиtireоидных препаратов во время тиреотоксической фазы деструктивного тиреоидита [50, 87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Цитокининдуцированный тиреотоксикоз наиболее часто является транзиторным и самостоятельно купируется. В качестве симптоматической терапии могут быть использованы бета-адреноблокаторы. Антиtireоидные препараты могут вызвать гепатотоксический эффект, что может усугубить основное заболевание, по поводу которого проводится терапия препаратами из группы интерферонов, и патогенетически не обоснованы.

- **Рекомендуется** проведение заместительной терапии левотироксином натрия** во время гипотиреоидной фазы деструктивного тиреоидита в течение 1 года, с последующей попыткой отмены препарата [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Поскольку у большинства пациентов гипотиреоз является транзиторным, через год делается попытка отмены левотироксина натрия**.

При развитии у пациента болезни Грейвса лечение проводится по общим принципам лечения данного заболевания.

Схема ведения пациентов с цитокининдуцированным тиреоидитом представлена в приложении Б.

3.5. ТИРЕОИДИТЫ, ВОЗНИКШИЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ ЛИТИЙ

3.5.1. Консервативное лечение

- **Рекомендуется** не рассматривать развитие литий-индуцированного тиреоидита как показание к отмене препаратов лития, т.к. последние являются ключевой составляющей терапии психических заболеваний [37, 149, 150].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Большинство пациентов с литий-ассоциированным гипотиреозом восстанавливают эутиреоидный статус после прекращения терапии. Тем не менее препараты лития являются основным компонентом в комплексном лечении биполярного расстройства. Отказ от нее из-за развившейся тиреоидной патологии, которая удовлетворительно компенсируется медикаментозно и нередко имеет транзиторный характер, не обоснован [149, 150].

Тактика ведения тиреопатий, ассоциированных с приемом лития, не имеет принципиальных отличий и зависит от этиопатогенетического варианта заболевания. Заместительная терапия левотироксином натрия** показана при гипотиреозе. При развитии безболевое тиреоидита рекомендовано лечение бета-адреноблокаторами для купирования симптомов. В некоторых случаях следует рассматривать применение ГКС, но только при выраженном тиреотоксикозе. Применять ГКС следует с осторожностью с учетом их возможного негативного влияния на психическое состояние (развитие маниакальных эпизодов у пациентов с биполярным расстройством). Тактика при болезни Грейвса и узловом токсическом зобе описана в соответствующих рекомендациях [149, 150, 151].

3.6. ТИРЕОИДИТ РИДЕЛЯ

При ТР не существует единого мнения в выборе как консервативной терапии, так и оптимального объема операции ввиду отсутствия результатов исследований, что связано с редкостью заболевания.

Лечение ТР включает в себя:

- ГКС;
- антиэстрогены;
- хирургическое лечение.

Кроме того, при развитии гипопаратиреоза применяются препараты кальция и колекальциферол [106] (описаны в соответствующих Клинических рекомендациях).

3.6.1. Консервативное лечение

- **Рекомендуется** назначение ГКС пациентам с ТР [9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. ГКС рассматривают как основу консервативной терапии, противовоспалительное действие которых наиболее эффективно при использовании на ранних стадиях заболевания. Эффективной дозы в настоящее время не существует.

- **Рекомендуется** назначение тамоксифена** пациентам с ТР [39, 106].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии. Тамоксифен** представляет собой селективный модулятор рецептора эстрогена (SERM), используемый для лечения ТР и других проявлений системного фиброза. Он индуцирует фактор роста опухоли бета (TGF-β), который является мощным ингибитором роста фиброзной ткани.

3.6.2. Хирургическое лечение

- Оперативное вмешательство в минимальном объеме рекомендовано только при признаках компрессионного синдрома [39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии. Существует предположение о возможной так называемой «стадийности» ТР, поэтому вероятность ремиссии, в том числе при минимальном оперативном вмешательстве, вероятно, будет зависеть от того, на какой стадии проведено оперативное вмешательство. Убедительных четких данных нет.

Схема ведения пациентов при тиреоидите Риделя представлена на рисунке 2.

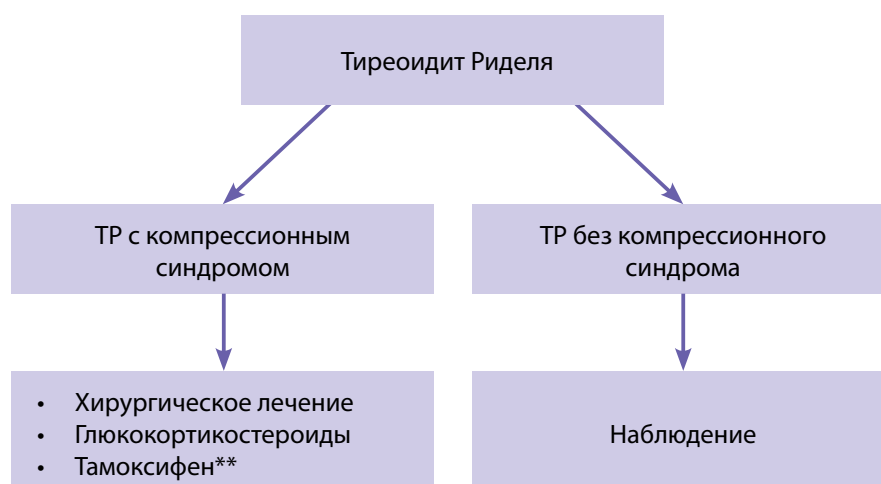


Рисунок 2. Схема ведения пациентов при тиреоидите Риделя

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ РЕАБИЛИТАЦИИ

Не разработана.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

Профилактикой ОТ является своевременное лечение первичных инфекций.

Специфическая профилактика ПТ не разработана. Диспансерное наблюдение зависит от тяжести состояния пациента и длительности определенной фазы заболевания.

Специфическая профилактика амиодарониндуцированных тиреоидитов не разработана.

Специфическая профилактика цитокининдуцированных тиреоидитов не разработана.

Диспансерное наблюдение: зависит от тяжести состояния пациента (прежде всего, основного заболевания, в лечении которого используются препараты из группы цитокинового ряда), а также от клинической картины при развитии тиреоидита. Частота, объем контрольных исследований и консультации специалистов определяются индивидуально.

Специфическая профилактика тиреопатий, возникших в результате применения средств, содержащих литий, не разработана.

Профилактики ТР в настоящее время нет, однако следует обратить внимание на провоцирующие факторы и условия, усугубляющие симптомы обструкции, такие как курение, инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, загрязненность окружающего воздуха промышленными и другими отходами, специфика некоторых профессий, климатические условия. Диспансерное наблюдение зависит от тяжести состояния пациента и вовлечения в патологический процесс окружающих органов и тканей, частота контрольных исследований и консультации специалистов определяется индивидуально.

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

6.1. ОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ

Показания для госпитализации (экстренной) в медицинскую организацию (стационар) при остром тиреоидите — во всех случаях.

Показания к выписке:

- после оперативного лечения с радикальным устранением очага поражения;
- при консервативном лечении после проведенной антибактериальной терапии с положительным результатом лечения и устранением угрозы рецидива и персистенции заболевания.

6.2. ПОДОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ

Показания для госпитализации (экстренной) в медицинскую организацию (стационар) при ПТ имеются при наличии у пациента:

- выраженного болевого синдрома;
- выраженных симптомов тиреотоксикоза.

Показания к выписке пациента из медицинской организации при ПТ:

1. купирование болевого синдрома;
2. устранение выраженных симптомов тиреотоксикоза.

6.3. АМИОДАРОНИНДУЦИРОВАННЫЙ ТИРЕОИДИТ

Показания для госпитализации пациентов с амиодарониндуцированным тиреоидитом в медицинскую организацию:

- амиодарониндуцированный тиреотоксикоз, тяжелого течения (плановая или экстренная).

Показания к выписке пациента с амиодарониндуцированным тиреоидитом из медицинской организации:

- улучшение самочувствия;
- достижение целевых показателей АД и ЧСС;
- снижение уровня свободных фракций тиреоидных гормонов на фоне лечения.

6.4. ЦИТОКИНИНДУЦИРОВАННЫЙ ТИРЕОИДИТ

Показания для госпитализации (экстренной) в медицинскую организацию (стационар):

- выраженность симптомов тиреотоксикоза (тяжелое течение).

Показания для госпитализации (плановой) в медицинскую организацию (стационар):

- нарушение функции ЩЖ, не поддающееся коррекции на амбулаторном этапе.

Показания к выписке из медицинской организации (стационара):

- улучшение состояния, когда пациент может без ущерба для здоровья продолжить лечение в амбулаторно-поликлиническом учреждении или домашних условиях.

6.5. ТИРЕОПАТИИ, ВОЗНИКШИЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ ЛИТИЙ

Показания для госпитализации (экстренной) в медицинскую организацию (стационар):

- выраженность симптомов тиреотоксикоза и развитие его осложнений;
- выраженная декомпенсация гипотиреоза и его осложнений.

6.6. ТИРЕОИДИТ РИДЕЛЯ

Показания для плановой госпитализации:

- нарушение функции ЩЖ, не поддающееся коррекции на амбулаторном этапе.

Показания для экстренной госпитализации:

- развитие синдрома компрессии трахеи и пищевода.

Показания к выписке пациента из стационара:

- улучшение состояния, когда пациент может без ущерба для здоровья продолжить лечение в амбулаторно-поликлиническом учреждении или домашних условиях.

Общие для всех заболеваний.

- При необходимости перевода пациента в другую организацию здравоохранения.
- Грубое нарушение госпитального режима.

- По письменному требованию пациента либо его законного представителя, если выписка не угрожает жизни пациента и не опасна для окружающих. В этом случае выписка может быть произведена только с разрешения главного врача больницы или его заместителя по лечебной работе.

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ)

7.1. ОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ

Осложнениями острого гнойного тиреоидита являются патологии распространения инфекции в результате несвоевременного лечения. К таким заболеваниям относятся:

- медиастинит;
- флегмона шеи;
- тромбоз яремных вен;
- компрессия органов шеи;
- сепсис.

Прогноз при ОТ в случае своевременного начала лечения благоприятен. Рецидивирующее течение чаще всего выявляется в детском возрасте, редко у взрослых. Прогноз при осложненном течении зависит от запущенности заболевания. Смертность при этом достигает 12% [14].

7.3. АМИОДАРОНИНДУЦИРОВАННЫЙ ТИРЕОИДИТ

Таблица 1. Отличительные особенности амиодарониндуцированного тиреотоксикоза (АМИТ) I и II типа

Признак	АМИТ I	АМИТ II
Этиология и патогенез		
Дефицит йода в регионе	Да	Нет
Длительность приема амиодарона**	Менее 1–2 лет	Более 1–2 лет
Исходная патология ЩЖ	Есть	Нет
Патогенетический механизм	Увеличение синтеза тиреоидных гормонов ЩЖ под воздействием йода вследствие запуска аутоиммунного процесса, образования АТ-рТТГ и формирования йодиндуцированной болезни Грейвса или индукции функциональной автономии	Чрезмерное высвобождение тиреоидных гормонов вследствие деструкции ткани ЩЖ из-за цитотоксического воздействия амиодарона**
Диагностика		
Пальпация ЩЖ	Узловой или диффузный зоб	Норма или небольшой зоб, чувствительный при пальпации
АТ-рТТГ	Определяются при ДТЗ, но могут не выявляться при токсической аденоме или многоузловом токсическом зобе	Отсутствуют
св.Т3 и св.Т4	Выраженное повышение уровней св.Т4 и св.Т3	Преимущественное повышение св.Т4
УЗИ ЩЖ	Узловой или диффузный зоб	Норма или малых размеров, гипоехогенная
Цветовое доплеровское картирование при УЗИ ЩЖ	Выраженная васкуляризация	Отсутствие васкуляризации
Захват РФП в ходе сцинтиграфии ЩЖ с ^{99m} Tc-технетрилом	Норма или повышен	Снижен или отсутствует
Лечение		
Самолимитирующееся заболевание	Нет	Да
Терапия	Антитиреоидные препараты	Глюкокортикостероиды
Гипотиреоз в исходе консервативного лечения	Нет	Да

Выделены наиболее значимые диагностические критерии.

7.2. ПОДОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ

Наличие или отсутствие АИТ не имеет дополнительного значения при ПТ [4].

При рецидиве заболевания рекомендовано повторное проведение диагностики и возобновление лечения.

В целом прогноз достаточно благоприятный: приблизительно у 90% пациентов наблюдаются полное и спонтанное выздоровление и восстановление нормальной функции ЩЖ. Однако морфологически у таких пациентов в ткани ЩЖ может образовываться рубцовая ткань между островками остаточной паренхимы, хотя какие-либо симптомы отсутствуют. ПТ может рецидивировать в 2,8–4% случаев [4]. Чуть менее чем у 10% пациентов может развиваться стойкий гипотиреоз, что требует постоянной заместительной терапии левотироксином натрия**, при этом наличие двусторонних гипоехогенных участков на УЗИ ЩЖ во время установления диагноза представляется ценным прогностическим маркером в отношении развития стойкого гипотиреоза в дальнейшем [152]. При анализе литературы встречаются противоречивые данные, однако большинство исследователей сходятся во мнении, что способ консервативного лечения (НПВП или ГКС) преимущественно не влияет на прогноз в отношении развития стойкого гипотиреоза [58, 153].

Уровни СОЭ и С-реактивного белка на момент постановки диагноза не влияют на рецидив или развитие постоянного гипотиреоза [129].

7.4. ЦИТОКИНИНДУЦИРОВАННЫЙ ТИРЕОИДИТ

Факторы риска развития цитокининдуцированного тиреоидита: женский пол, наличие вируса гепатита С, АТ-ТПО и к ТГ.

Прогноз определяется наличием у пациента сопутствующей тяжелой соматической патологии или прогрессированием основного заболевания (в лече-

нии которого используются препараты из группы цитокинов).

7.5. ТИРЕОИДИТ РИДЕЛЯ

При ТР прогноз во многом определяет наличие у пациента сопутствующей тяжелой соматической патологии.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Острый тиреоидит

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнен ОАК с оценкой лейкоцитарной формулы и СОЭ	C	4
2.	Выполнено исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови при наличии клинической картины тиреотоксикоза	C	5
3.	Выполнено УЗИ ЩЖ	C	5
4.	Назначена антибактериальная терапия	C	5
5.	Выполнено пункционное дренирование в сочетании с антибактериальной терапией при малых очагах поражения или гемитиреоидэктомия при абсцедировании	C	5

Подострый тиреоидит

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнен ОАК с оценкой СОЭ	C	5
2.	Выполнено исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (св.Т3), свободного тироксина (св.Т4) в крови в тиреотоксическую фазу	C	4
3.	Выполнено исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св.Т4) в крови в гипотиреоидную фазу	C	4
4.	Проведено УЗИ ЩЖ	C	4
5.	Назначены бета-адреноблокаторы, НПВП или ГКС при необходимости в указанных дозах	C	4

Медикаментозные тиреоидиты — заболевания ЩЖ, возникшие в результате применения лекарственных средств.

Амиодарониндуцированный тиреоидит

Цитокининдуцированные тиреоидиты

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнено исследование уровня ТТГ и определение содержания АТ-ТПО и АТ-ТГ в сыворотке крови при проведении лечения интерферонами или ингибиторами интерлейкина	C	5
2.	Выполнено динамичное исследование уровня ТТГ в крови (каждые 2–3 мес) при проведении лечения интерферонами или ингибиторами интерлейкина	C	5
3.	Выполнено УЗИ ЩЖ при развитии дисфункции ЩЖ на фоне лечения препаратами интерферонов или интерлейкинов.	C	5
4.	Выполнена сцинтиграфия ЩЖ с ^{99m} Tc-пертехнетатом при формировании тиреотоксикоза на фоне лечения интерферонами или ингибиторами интерлейкина	C	5
5.	Проведено лечение нарушения функции ЩЖ, развившегося на фоне проведения лечения интерферонами или ингибиторами интерлейкина, в зависимости от фазы заболевания.	C	5

Тиреоидит вследствие приема средств, содержащих литий

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнено исследование уровня ТТГ в крови и определение содержания АТ-ТПО перед назначением терапии препаратами лития. Контроль ТТГ с интервалом 6–12 мес на фоне лечения (1 раз в 3 мес при наличии положительного титра АТ-ТПО)	B	3
2.	Выполнено УЗИ ЩЖ у пациента, получающего терапию препаратами лития, — исходно	B	3

Тиреоидит Риделя

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Выполнено исследование уровня ТТГ крови	2	A
2.	Выполнено УЗИ ЩЖ	4	C
3.	Выполнено КТ органов шеи с контрастным усилением — при необходимости	4	C
4.	Проведено лечение в полном объеме: консервативное или хирургическое (при наличии синдрома компрессии)	5	C
5.	В случае хирургического лечения выполнено макроскопическое и гистологическое исследование послеоперационного материала	4	C

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Порядок обновления клинических рекомендаций. Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 мес.

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

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием 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

- Sweeney L.B., Stewart C., Gaitonde D.Y. Thyroiditis: an integrated approach. *Am Fam Physician*. 2014;90(6):389–396.
- Strakosch C.R. Thyroiditis. *Aust N Z J Med*. 1986;16(1):91–100.
- Shrestha R.T., Hennessey J. *Acute and Subacute, and Riedel's Thyroiditis*. [Internet] December 8, 2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285553/>
- Fatourechi V., Aniszewski J.P., Fatourechi G.Z.E., et al. Clinical Features and Outcome of Subacute Thyroiditis in an Incidence Cohort: Olmsted County, Minnesota, Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5):2100–2105. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021799>
- Asban A., Dream S., Lindeman B. Is Hyperthyroidism Diagnosed and Treated Appropriately in the United States? *Adv Surg*. 2019;53:117–129. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2019.04.007>
- Лебедева Е.А., Яблонская Ю.А., Булгакова С.В. Амидарон-индуцированный тиреотоксикоз. Современный взгляд на проблему // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2017. — Т. 13. — №2. — С. 31–38. [Lebedeva EA, Iablonskaia IA, Bulgakova SV. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: state of the art. *Clin Exp Thyroidol*. 2017;13(2):31–38. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket2017231-38>
- Barbesino G. Drugs Affecting Thyroid Function. *Thyroid*. 2010;20(7):763–770. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2010.1635>
- Lazarus J.H. *Effect of lithium on the thyroid gland*. In: *Pharmacotherapeutics of the thyroid gland*. Ed by Weetman AP, Grossman A. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1997, P. 207–218.
- Heufelder AE, Hay ID. Evidence for autoimmune mechanisms in the evolution of invasive fibrous thyroiditis (Riedel's struma). *Clin Invest*. 1994;72(10):788–793. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00180548>
- Rizzo LF, Mana DL, Bruno OD. Non-autoimmune thyroiditis. *Medicina (B Aires)*. 2014;74(6):481–492.
- Melmed, Shlomo, Kenneth S, et al. *Acute Infectious Thyroiditis*. Williams Textbook of Endocrinology. Ed. by Henry M. Kronenberg. 11th ed. Philadelphia: Elsevier, 2008. P. 945–947.
- Berger SA, Zonszein J, Villamena P, Mittman N. Infectious diseases of the thyroid gland. *Rev Infect Dis*. 1983;5:108–122.
- Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55:1–17.
- Falhammar H, Wallin G, Calissendorff J. Acute suppurative thyroiditis with thyroid abscess in adults: clinical presentation, treatment and outcomes. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):130. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0458-0>
- Dimos G, Pappas G, Akritidis N. Subacute thyroiditis in the course of novel H1N1 influenza infection. *Endocrine*. 2010;37(3):440–441. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-010-9327-3>
- Volta C, Carano N, Street ME, Bernasconi S. Atypical Subacute Thyroiditis Caused by Epstein-Barr Virus Infection in a Three-Year-Old Girl. *Thyroid*. 2005;15(10):1189–1191. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.1189>

17. Bouillet B, Petit J-M, Piroth L, et al. A Case of Subacute Thyroiditis Associated with Primary HIV Infection. *Am J Med.* 2009;122(4):e5-e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.11.010>
18. Satoh M. Virus-like particles in the follicular epithelium of the thyroid from a patient with subacute thyroiditis (deQuervain's). *Acta Pathol Jpn.* 1975;25:499-501.
19. Engkakul P, Mahachoklertwattana P, Poomthavorn P. de Quervain thyroiditis in a young boy following hand-foot-mouth disease. *Eur J Pediatr.* 2011;170(4):527-529. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1305-5>
20. Stasiak M, Tymoniak B, Stasiak B, Lewiński A. The Risk of Recurrence of Subacute Thyroiditis Is HLA-Dependent. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5):1089. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20051089>
21. Stasiak M, Tymoniak B, Michalak R, et al. Subacute Thyroiditis is Associated with HLA-B*18:01, -DRB1*01 and -C*04:01 — The Significance of the New Molecular Background. *J Clin Med.* 2020;9(2):534. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9020534>
22. Bindra A, Braunstein GD. Thyroiditis. *Am Fam Physician.* 2006;73(10):1769-1776.
23. Kojima M, Nakamura S, Oyama T, et al. Cellular Composition of Subacute Thyroiditis. An Immunohistochemical Study of Six Cases. *Pathol - Res Pract.* 2002;198(12):833-837. doi: <https://doi.org/10.1078/0344-0338-00344>
24. Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В., и др. Эндокринные аспекты применения амиодарона в клинической практике. (Алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы) // *Российский кардиологический журнал.* — 2012. — Т. 2. — №94. — С. 63-71. [Sviridenko NYu, Platonova NM, Molashenko NV. Endocrine aspects of amiodarone therapy in clinical practice (follow-up and treatment algorithm for patients with thyroid dysfunction). *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2012;2(94):63-71. (In Russ.)].
25. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J.* 2018;7(2):55-66. doi: <https://doi.org/10.1159/000486957>
26. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, Bianco AC. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med.* 2019;29(5):285-295. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.09.005>
27. Steinke J, Borish L. 3. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):S441-S445. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.07.001>
28. Bartolomé J, Rodríguez-Iñigo E, Quadros P, et al. Detection of hepatitis C virus in thyroid tissue from patients with chronic HCV infection. *J Med Virol.* 2008;80(9):1588-1594. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.21269>
29. Munshi N, Balasubramanian A, Koziel M, et al. Hepatitis C and Human Immunodeficiency Virus Envelope Proteins Cooperatively Induce Hepatocytic Apoptosis via an Innocent Bystander Mechanism. *J Infect Dis.* 2003;188(8):1192-1204. doi: <https://doi.org/10.1086/378643>
30. Balasubramanian A, Ganju RK, Groopman JE. Signal Transducer and Activator of Transcription Factor 1 Mediates Apoptosis Induced by Hepatitis C Virus and HIV Envelope Proteins in Hepatocytes. *J Infect Dis.* 2006;194(5):670-681. doi: <https://doi.org/10.1086/505708>
31. Balasubramanian A, Ganju RK, Groopman JE. Hepatitis C Virus and HIV Envelope Proteins Collaboratively Mediate Interleukin-8 Secretion through Activation of p38 MAP Kinase and SHP2 in Hepatocytes. *J Biol Chem.* 2003;278(37):35755-35766. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M302889200>
32. Kibirige D, Luzinda K, Ssekitoileko R. Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities: a current perspective. *Thyroid Res.* 2013;6(1):3. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-6614-6-3>
33. Kraszewska A, Ziemnicka K, Jorczyk-Potoczna K, Sowiński J, Rybakowski JK. Thyroid structure and function in long-term lithium-treated and lithium-naïve bipolar patients. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* July 2019. doi: <https://doi.org/10.1002/hup.2708>
34. Lazarus JH, Ludgate M, McGregor A et al. *Lithium therapy induces autoimmune thyroid disease.* In: Autoimmunity and the thyroid. Ed by Walfish PG, Wall JR, Volpe R. London: Academic Press, 1985. P. 319-320.
35. Kraszewska A, Ziemnicka K, Sowiński J, et al. No Connection between Long-Term Lithium Treatment and Antithyroid Antibodies. *Pharmacopsychiatry.* 2019;52(05):232-236. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0838-6062>
36. Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, Nakamura S, Noguchi M, Takazakura E. Histological features of the thyroid gland in a patient with lithium induced thyrotoxicosis. *J Clin Pathol.* 1995;48(6):582-584. doi: <https://doi.org/10.1136/jcp.48.6.582>
37. Lazarus JH. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6):723-733. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.06.002>
38. Li Y, Bai Y, Liu Z, et al. Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *Pathol Int.* 2009;59(9):636-641. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2009.02419.x>
39. Gosi SKY, Garla VV. *Riedel Thyroiditis In: StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
40. Papi G, LiVolsi VA. Current Concepts on Riedel Thyroiditis. *Pathol Patterns Rev.* 2004;121(1):S50-S63. doi: <https://doi.org/10.1309/NUU88VAFR9YEHKNA>
41. Paes JE, Burman KD, Cohen J, et al. Acute Bacterial Suppurative Thyroiditis: A Clinical Review and Expert Opinion. *Thyroid.* 2010;20(3):247-255. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0146>
42. Yolmo D, Madana J, Kalaiarasi R, et al. Retrospective case review of pyriform sinus fistulae of third branchial arch origin commonly presenting as acute suppurative thyroiditis in children. *J Laryngol Otol.* 2012;126(7):737-742. doi: <https://doi.org/10.1017/S0022215112000898>
43. Brook I. Microbiology and management of acute suppurative thyroiditis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67(5):447-451. doi: [https://doi.org/10.1016/S0165-5876\(03\)00010-7](https://doi.org/10.1016/S0165-5876(03)00010-7)
44. Wasniewska M, Vigone MC, Cappa M, et al. Acute Suppurative Thyroiditis in Childhood: Spontaneous Closure of Sinus Pyriform Fistula May Occur Even Very Early. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20(1):75-77. doi: <https://doi.org/10.1515/JPEM.2007.20.1.75>
45. Ogawa E, Katsushima Y, Fujiwara I, Inuma K. Subacute Thyroiditis in Children: Patient Report and Review of the Literature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16(6):897-900. doi: <https://doi.org/10.1515/JPEM.2003.16.6.897>
46. Nishihara E, Ohye H, Amino N, et al. Clinical Characteristics of 852 Patients with Subacute Thyroiditis before Treatment. *Intern Med.* 2008;47(8):725-729. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.47.0740>
47. Alfadda AA, Sallam RM, Elawad GE, AlDhukair H, Alyahya MM. Subacute Thyroiditis: Clinical Presentation and Long Term Outcome. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/794943>
48. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2646-2655. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra021194>
49. Ruzieh M, Moroi MK, Aboujamou NM, et al. Meta-Analysis Comparing the Relative Risk of Adverse Events for Amiodarone Versus Placebo. *Am J Cardiol.* 2019;124(12):1889-1893. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.09.008>
50. Моргунова Т.Б., Решетник Н.А., Фадеев В.В. Цитокин-индуцированные тиреопатии // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* — 2010. — Т. 7. — №1. — С. 19-28. [Morgunova TB, Rechetnik NA, Fadeyev VV. Cytokine-induced thyroid disorders. *Clin Exp Thyroidol.* 2011;7(1):19-28. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket20117119-28>
51. Bini EJ, Mehndru S. Incidence of Thyroid Dysfunction During Interferon Alfa-2b and Ribavirin Therapy in Men With Chronic Hepatitis C. *Arch Intern Med.* 2004;164(21):2371-2376. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.164.21.2371>
52. Chang Y-K, Tseng Y-T, Chen K-H, Chen K-T. Long-term outcomes and risk factors of thyroid dysfunction during pegylated interferon and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C infection in Taiwan. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):36. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0362-7>
53. Kirov G, Tredget J, John R, Owen MJ, Lazarus JH. A cross-sectional and a prospective study of thyroid disorders in lithium-treated patients. *J Affect Disord.* 2005;87(2-3):313-317. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.03.010>
54. Lazarus JH. The Effects of Lithium Therapy on Thyroid and Thyrotropin-Releasing Hormone. *Thyroid.* 1998;8(10):909-913. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.1998.8.909>
55. Brownlie BEW, Turner JG. Lithium associated thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(3):402-403. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04048.x>

56. Taous A, Islam MS. Thyroiditis: differential diagnosis and management. *Bangladesh J Otorhinolaryngol*. 1970;16(1):48-53. doi: <https://doi.org/10.3329/bjo.v16i1.5781>
57. Goichot B, Caron P, Landron F, Bouée S. Clinical presentation of hyperthyroidism in a large representative sample of outpatients in France: relationships with age, aetiology and hormonal parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(3):445-451. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12816>
58. Benbassat CA, Olchovsky D, Tsvetov G, Shimon I. Subacute thyroiditis: Clinical characteristics and treatment outcome in fifty-six consecutive patients diagnosed between 1999 and 2005. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(8):631-635. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03347442>
59. Keely EJ. Postpartum thyroiditis: an autoimmune thyroid disorder which predicts future thyroid health. *Obstet Med*. 2011;4(1):7-11. doi: <https://doi.org/10.1258/om.2010.100041>
60. Mincer DL, Jialal I. *Hashimoto Thyroiditis*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2020 Aug 10.
61. Girgis CM, Champion BL, Wall JR. Current Concepts in Graves' Disease. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2011;2(3):135-144. doi: <https://doi.org/10.1177/2042018811408488>
62. Эндокринология. Национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 638-640. [Endokrinologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Ed. by Dedov II, Mel'nichenko GA. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. P. 638-640. (In Russ.).]
63. Bonnyns M, Vanhaelst L, Bastenier PA. Asymptomatic Atrophic Thyroiditis. *Horm Res*. 1982;16(5):338-344. doi: <https://doi.org/10.1159/000179522>
64. Veit F, Graf D, Momberger S, et al. Papillary Thyroid Cancer and Coexisting Autoimmune Thyroiditis. *Horm Metab Res*. 2017;49(11):869-872. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-120922>
65. Matesa-Anić D, Matesa N, Dabelić N, Kusić Z. Coexistence of papillary carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. *Acta Clin Croat*. 2009;48(1):9-12.
66. Gopalakrishnan S, Marwaha RK. Juvenile Autoimmune Thyroiditis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20(9): 961-970. doi: <https://doi.org/10.1515/JPEM.2007.20.9.961>
67. Rizzo LFL, Mana DL, Serra HA. *Drug-induced hypothyroidism*. Medicina (B Aires). 2017;77(5):394-404.
68. Furlow B. Immunotherapy Patients Should Be Monitored for Destructive Thyroiditis. *ATA Thyroid Cancer*. 2016.
69. Falhammar H, Juhlin CC, Barner C, et al. Riedel's thyroiditis: clinical presentation, treatment and outcomes. *Endocrine*. 2018;60(1):185-192. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1526-3>
70. Мельниченко Г.А., Ларина И.И. Синдром тиреотоксикоза. Дифференциальная диагностика и лечение // *Терапевтический архив*. — 2018. — Т. 10. — С. 4-13. [Mel'nichenko GA, Larina II. Syndrome of thyrotoxicosis. Differential diagnosis and treatment. *Ter Arkh*. 2018;90(10):4-13. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-13>
71. Al-Dajani N, Wootton SH. Cervical Lymphadenitis, Suppurative Parotitis, Thyroiditis, and Infected Cysts. *Infect Dis Clin North Am*. 2007;21(2):523-541. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2007.03.004>
72. Kale S, Kumar A, David V. Thyroid abscess an acute emergency. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2004;261(8):456-458. doi: <https://doi.org/10.1007/s00405-003-0715-7>
73. Frates MC, Marqusee E, Benson CB, Alexander EK. Subacute Granulomatous (de Quervain) Thyroiditis. *J Ultrasound Med*. 2013;32(3):505-511. doi: <https://doi.org/10.7863/jum.2013.32.3.505>
74. Woolf PD. Transient Painless Thyroiditis with Hyperthyroidism: A Variant of Lymphocytic Thyroiditis? *Endocr Rev*. 1980;1(4):411-420. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv-1-4-411>
75. Devereaux D, Tewelde SZ. Hyperthyroidism and Thyrotoxicosis. *Emerg Med Clin North Am*. 2014;32(2):277-292. doi: <https://doi.org/10.1016/j.emc.2013.12.001>
76. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. Older Subjects with Hyperthyroidism Present with a Paucity of Symptoms and Signs: A Large Cross-Sectional Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2715-2726. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2495>
77. Carlé A, Knudsen N, Pedersen IB, et al. Determinants of serum T4 and T3 at the time of diagnosis in nosological types of thyrotoxicosis: a population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(5):537-545. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0533>
78. Koh LKH, Greenspan FS, Yeo PPB. Interferon-α Induced Thyroid Dysfunction: Three Clinical Presentations and a Review of the Literature. *Thyroid*. 1997;7(6):891-896. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.1997.7.891>
79. Fatourech MM, Hay ID, McIver B, et al. Invasive Fibrous Thyroiditis (Riedel Thyroiditis): The Mayo Clinic Experience, 1976–2008. *Thyroid*. 2011;21(7):765-772. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0453>
80. Lee IS, Lee JU, Lee K-J, et al. Painful immunoglobulin G4-related thyroiditis treated by total thyroidectomy. *Korean J Intern Med*. 2016;31(2):399-402. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2014.283>
81. Li Y, Nishihara E, Hirokawa M, et al. Distinct Clinical, Serological, and Sonographic Characteristics of Hashimoto's Thyroiditis Based with and without IgG4-Positive Plasma Cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1309-1317. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1794>
82. Erdem N, Erdogan M, Ozbek M, et al. Demographic and clinical features of patients with subacute thyroiditis: Results of 169 patients from a single University Center in Turkey. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(7):546-550. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03346347>
83. Ahmed S, Van Gelder I, Wiesfeld A, et al. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(3):388-394. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04087>
84. Martino E, Macchia E, Aghini-Lombardi F, et al. Is humoral thyroid autoimmunity relevant in amiodarone iodine-induced thyrotoxicosis (AITT)? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1986;24(6):627-633. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1986.tb01658.x>
85. Tomisti L, Urbani C, Rossi G, et al. The presence of anti-thyroglobulin (TgAb) and/or anti-thyroperoxidase antibodies (TPOAb) does not exclude the diagnosis of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(5):585-591. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0426-0>
86. Tomer Y, Menconi F. Interferon induced thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(6):703-712. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.07.004>
87. Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, Tomer Y. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: Toward a new classification. *Hepatology*. 2006;43(4):661-672. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.21146>
88. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
89. Hennessey JV. Riedel's Thyroiditis: A Clinical Review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):3031-3041. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0617>
90. Cappelli C, Pirola I, Gandossi E, et al. Ultrasound findings of subacute thyroiditis: a single institution retrospective review. *Acta radiol*. 2014;55(4):429-433. doi: <https://doi.org/10.1177/0284185113498721>
91. Ruchala M, Szczepanek-Parulska E, Zybek A, et al. The role of sonoelastography in acute, subacute and chronic thyroiditis: a novel application of the method. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(3):425-432. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0736>
92. Bogazzi F, Martino E, Dell'Unto E, et al. Thyroid color flow doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest*. 2003;26:635-640. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03347021>
93. Eaton SEM, Euinton HA, Newman CM, et al. Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour-flow Doppler sonography. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(1):33-38. doi: <https://doi.org/10.1046/j.0300-0664.2001.01457.x>
94. Theodoraki A, Vanderpump MPJ. Thyrotoxicosis associated with the use of amiodarone: the utility of ultrasound in patient management. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(2):172-176. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12988>
95. Pattison DA, Westcott J, Lichtenstein M, et al. Quantitative assessment of thyroid-to-background ratio improves the interobserver reliability of technetium-99m sestamibi thyroid scintigraphy for investigation of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Nucl Med Commun*. 2015;36(4):356-362. doi: <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000260>
96. Censi S, Bodanza V, Manso J, et al. Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *Clin Nucl Med*. 2018;43(9):655-662. doi: <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002207>
97. Piga M, Cocco MC, Serra A, et al. The usefulness of 99mTc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(4):423-429. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0348>

98. Krupińska J, Wawrzynowicz-Syczewska M, Urbanowicz W, et al. The influence of interferon alpha on the induction of autoimmune thyroiditis in patients treated for chronic viral hepatitis type C. *Endokrynol Pol.* 2011;62(6):517-522.
99. Papi G, Corrado S, Cesinaro AM, et al. Riedel's thyroiditis: clinical, pathological and imaging features. *Int. J. Clin. Pract.* 2002;56(1):65-67.
100. Ozgen A, Cila A. Riedel's thyroiditis in multifocal fibrosclerosis: CT and MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(2):320-321.
101. Яхья А.Д.М. Клинические особенности течения подострого тиреоидита и современные методы его лечения // *Международный эндокринологический журнал*. — 2011. — Т. 1. — №33. — С. 122-127. [Yakh'ya ADM. Klinicheskie osobennosti techeniya podostrogo tireoidita i sovremennyye metody ego lecheniya. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal*. 2011;1(33):122-127. (In Russ.)].
102. Izumi Y, Hidaka Y, Tada H, et al. Simple and practical parameters for differentiation between destruction-induced thyrotoxicosis and Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57(1):51-58. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01558.x>
103. Prajapati S, Hernandez-Prera JC. Putting All the Pieces Together: Clinical, Macroscopic and Microscopic Characteristics of Subacute Thyroiditis. *Head Neck Pathol.* 2019;13(2):231-234. doi: <https://doi.org/10.1007/s12105-018-0890-x>
104. Stasiak M, Michalak R, Lewinski A. Thyroid primary and metastatic malignant tumours of poor prognosis may mimic subacute thyroiditis - time to change the diagnostic criteria: case reports and a review of the literature. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):86. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0415-y>.
105. Koirala KP. Treatment of Acute Painful Thyroiditis with Low Dose Prednisolone: A Study on Patients from Western Nepal. *J Clin DIAGNOSTIC Res.* 2015;9(9):1-3. doi: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/14893.6427>
106. Few J, Thompson NW, Angelos P, et al. Riedel's thyroiditis: Treatment with tamoxifen. *Surgery.* 1996;120(6):993-999. doi: [https://doi.org/10.1016/S0039-6060\(96\)80045-6](https://doi.org/10.1016/S0039-6060(96)80045-6)
107. Chrobok V, Celakovsky P, Nunez-Fernandez D, Simakova E. Acute purulent thyroiditis with retropharyngeal and retrotracheal abscesses. *J Laryngol Otol.* 2000;114(2):151-153. doi: <https://doi.org/10.1258/0022215001904941>
108. Mollar-Puchades MA, Cámara-Gómez R, Pérez-Guillen V, et al. Thyroid Hematoma and Infectious Thyroiditis After a Neck Injury. *Thyroid.* 2006;16(4):421-422. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.421>
109. McLaughlin SA, Smith SL, Meek SE. Acute Suppurative Thyroiditis Caused by *Pasteurella multocida* and Associated with Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2006;16(3):307-310. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.307>
110. Agarwal A, Mishra SK, Sharma AK. Acute suppurative thyroiditis with demonstrable distant primary focus: a report of two cases. *Thyroid.* 1998;8:399-401.
111. Kim KH, Sung M-W, Oh SH, et al. Pyriform Sinus Fistula: Management with Chemocauterization of the Internal Opening. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2000;109(5):452-456. doi: <https://doi.org/10.1177/000348940010900503>
112. Miyauchi A, Inoue H, Tomoda C, Amino N. Evaluation of Chemocauterization Treatment for Obliteration of Pyriform Sinus Fistula as a Route of Infection Causing Acute Suppurative Thyroiditis. *Thyroid.* 2009;19(7):789-793. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0015>
113. Schneider R, Randolph GW, Dionigi G, et al. International neural monitoring study group guideline 2018 part I: Staging bilateral thyroid surgery with monitoring loss of signal. *Laryngoscope.* 2018;128(6):S1-S17. doi: <https://doi.org/10.1002/lary.27359>
114. Wu C-W, Dionigi G, Barczynski M, et al. International neuromonitoring study group guidelines 2018: Part II: Optimal recurrent laryngeal nerve management for invasive thyroid cancer-incorporation of surgical, laryngeal, and neural electrophysiologic data. *Laryngoscope.* 2018;128(6):S18-S27. doi: <https://doi.org/10.1002/lary.27360>
115. Qari FA, Maimani AA. Subacute thyroiditis in Western Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2005;26(4):630-633.
116. Raj R, Yada S, Jacob A, et al. Fever of Unknown Origin as a Sole Presentation of Subacute Thyroiditis in an Elderly Patient: A Case Report with Literature Review. *Case Rep Endocrinol.* 2018;2018:1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/5041724>
117. Kubota S, Nishihara E, Kudo T, et al. Initial Treatment with 15 mg of Prednisolone Daily Is Sufficient for Most Patients with Subacute Thyroiditis in Japan. *Thyroid.* 2013;23(3):269-272. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0459>
118. Tagami T, Yambe Y, Tanaka T, et al. Short-Term Effects of α -adrenergic Antagonists and Methimazole in New-Onset Thyrotoxicosis Caused by Graves' Disease. *Intern Med.* 2012;51(17):2285-2290. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.7302>
119. Samuels MH. Subacute, Silent, and Postpartum Thyroiditis. *Med Clin North Am.* 2012;96(2):223-233. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.01.003>
120. Sato J, Uchida T, Komiya K, et al. Comparison of the therapeutic effects of prednisolone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with subacute thyroiditis. *Endocrine.* 2017;55(1):209-214. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1122-3>
121. Arao T, Okada Y, Torimoto K, et al. Prednisolone Dosing Regimen for Treatment of Subacute Thyroiditis. *J UOEH.* 2015;37(2):103-110. doi: <https://doi.org/10.7888/juoeh.37.103>
122. Xu S, Jiang Y, Jia A, et al. Comparison of the therapeutic effects of 15 mg and 30 mg initial dosage of prednisolone daily in patients with subacute thyroiditis: protocol for a multicenter, randomized, open, parallel control study. *Trials.* 2020;21(1):418. doi: <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04337-8>
123. Stasiak M, Michalak R, Stasiak B, Lewiński A. Time-Lag Between Symptom Onset and Diagnosis of Subacute Thyroiditis — How to Avoid the Delay of Diagnosis and Unnecessary Overuse of Antibiotics. *Horm Metab Res.* 2020;52(1):32-38. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1033-7524>
124. Mazza E, Quaglini F, Suriani A, et al. Thyroidectomy for Painful Thyroiditis Resistant to Steroid Treatment: Three New Cases with Review of the Literature. *Case Rep Endocrinol.* 2015;2015:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/138327>
125. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, et al. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: risk factors and follow-up in 28 cases. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;26(2):227-237. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1987.tb00781.x>
126. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The Effects of Amiodarone on the Thyroid. *Endocr Rev.* 2001;22(2):240-254. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv.22.2.0427>
127. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017;376(26):2534-2544. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603825>
128. Huber G, Staub J-J, Meier C, et al. Prospective Study of the Spontaneous Course of Subclinical Hypothyroidism: Prognostic Value of Thyrotropin, Thyroid Reserve, and Thyroid Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3221-3226. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.867>
129. Götzsche LSB-H, Boye N, Laurberg P, Andreasen F. Rat Heart Thyroxine 5'-Deiodinase is Sensitive Depressed by Amiodarone. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1989;14(6):836-841. doi: <https://doi.org/10.1097/00005344-198912000-00006>
130. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 2005;118(7):706-714. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.11.028>
131. Wong R, Cheung W, Stockigt JR, Topliss DJ. Heterogeneity of amiodarone-induced thyrotoxicosis: evaluation of colour-flow Doppler sonography in predicting therapeutic response. *Intern Med J.* 2003;33(9-10):420-426. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1445-5994.2003.00463.x>
132. Eskes SA, Endert E, Fliers E, et al. Treatment of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Type 2: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):499-506. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2390>
133. Stan MN, Sathananthan M, Warnes CA, et al. Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis in Adults with Congenital Heart Disease -Clinical Presentation and Response to Therapy. *Endocr Pract.* 2014;20(1):33-40. doi: <https://doi.org/10.4158/EP13059.OR>
134. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, et al. Continuation of Amiodarone Delays Restoration of Euthyroidism in Patients with Type 2 Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Treated with Prednisone: A Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3374-3380. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1678>
135. Maqdasy S, Batisse-Lignier M, Auclair C, et al. Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Recurrence After Amiodarone Reintroduction. *Am J Cardiol.* 2016;117(7):1112-1116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.01.003>
136. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the Patient with Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2529-2535. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0180>

137. Thiel A, Schott M. Treatment of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Type 2: A Randomized Clinical Trial. *Yearbook of Endocrinology*. 2012;2012:151-153. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jyend.2012.05.036>
138. Krishnan A, Khan EG. Amiodarone induced thyrotoxicosis? type2. *Endocr Abstr*. March 2017. doi: <https://doi.org/10.1530/endoabs.48.CB7>
139. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, et al. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(8):2930-2933. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.81.8.8768854>
140. Tomisti L, Materazzi G, Bartalena L, et al. Total Thyroidectomy in Patients with Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis and Severe Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3515-3521. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1797>
141. Kaderli R, Fahrner R, Christ E, et al. Total Thyroidectomy for Amiodarone-induced Thyrotoxicosis in the Hyperthyroid State. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015;124(01):45-48. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1565094>
142. Houghton SG, Farley DR, Brennan MD, et al. Surgical Management of Amiodarone-associated Thyrotoxicosis: Mayo Clinic Experience. *World J Surg*. 2004;28(11):1083-1087. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-004-7599-6>
143. Gough J, Gough IR. Total Thyroidectomy for Amiodarone-associated Thyrotoxicosis in Patients with Severe Cardiac Disease. *World J Surg*. 2006;30(11):1957-1961. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-005-0673-x>
144. Cappellani D, Papini P, Pingitore A, et al. Comparison Between Total Thyroidectomy and Medical Therapy for Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(1):242-251. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz041>
145. Bogazzi F, Tomisti L, Ceccarelli C, Martino E. Recombinant human TSH as an adjuvant to radioiodine for the treatment of type 1 amiodarone-induced thyrotoxicosis: a cautionary note. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(1):133-134. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03600.x>
146. Czarnywojtek A, Czepczynski R, Ruchala M, et al. Radioiodine therapy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT). *Neuro Endocrinol Lett*. 2009;30(2):209-214.
147. Hermida JS, Tcheng E, Jarry G, et al. Radioiodine ablation of the thyroid to prevent recurrence of amiodarone-induced thyrotoxicosis in patients with resistant tachyarrhythmias. *Europace*. 2004;6(2):169-174. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eupc.2003.11.002>
148. Gursoy A, Tutuncu NB, Gencoglu A, et al. Radioactive iodine in the treatment of type-2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Natl Med Assoc*. 2008;100(6):716-719. doi: [https://doi.org/10.1016/s0027-9684\(15\)31348-1](https://doi.org/10.1016/s0027-9684(15)31348-1)
149. Lieber I, Ott M, Öhlund L, et al. Lithium-associated hypothyroidism and potential for reversibility after lithium discontinuation: Findings from the LISIE retrospective cohort study. *J Psychopharmacol*. 2020;34(3):293-303. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881119882858>
150. McClellan J, Kowatch R, Findling RL. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Bipolar Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(1):107-125. doi: <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000242240.69678.c4>
151. Panwar V, Lassi K. Stable Bipolar Patient Switched to Mania following Clinical Doses of Prednisone. *Case Rep Psychiatry*. 2011;2011:1-2. doi: <https://doi.org/10.1155/2011/797658>
152. Nishihara E, Amino N, Ohye H, et al. Extent of hypoechogenic area in the thyroid is related with thyroid dysfunction after subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(1):33-36. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03345675>
153. Saklamaz A. Is There a Drug Effect on the Development of Permanent Hypothyroidism in Subacute Thyroiditis? *Acta Endocrinol*. 2017;13(1):119-123. doi: <https://doi.org/10.4183/aeb.2017.119>

Рукопись получена: 12.04.2020. Одобрена к публикации: 13.04.2021. Опубликовано online: 01.05.21.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHORS INFO]

***Шеремета Марина Сергеевна**, к.м.н. [Marina S. Sheremeta, MD, PhD]; адрес: 117036, ул. Дмитрия Ульянова, 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3785-0335>; eLibrary SPIN: 7845-2194; e-mail: marina888@yandex.ru

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

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

Михина Маргарита Сергеевна, н.с. [Margarita S. Mikhina, research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4382-0514>; eLibrary SPIN: 3172-5538; e-mail: docmikhina@mail.ru

Ким Илья Викторович, к.м.н. [Ilya V. Kim, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7552-259X>; eLibrary SPIN: 7409-6123; e-mail: ilyakim@yandex.ru

Сенюшкина Евгения Семеновна, научный сотрудник [Evgeniya S. Senyushkina, MD, researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7960-8315>; eLibrary SPIN: 4250-5123; e-mail: evgeniyaSenyushkina@yandex.ru

Глибка Анастасия Андреевна, аспирант [Anastasiya A. Glibka, MD, postgraduate student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7324-8344>; eLibrary SPIN: 3649-6340; e-mail: anastasiya_glibka@mail.ru

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

Дегтярев Михаил Владимирович [Mikhail V. Degtyarev, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5652-2607>; eLibrary SPIN-код: 7725-7831; e-mail: germed@mail.ru

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

Панфилова Елена Александровна, научный сотрудник [Elena A. Panfilova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2770-1205>; eLibrary SPIN: 6686-1620; e-mail: e4erepanova@gmail.com

Ларина Анна Александровна, научный сотрудник [Anna A. Larina, MD, researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0622-2141>; eLibrary SPIN: 2183-8478; e-mail: doc.larina@gmail.com

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

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А., Панфилова Е.А., Михина И.В., Ким И.В., Сеньюшкина Е.С., Глибка А.А., Шифман Б.М., Ларина А.А., Шеремета М.С., Дегтярев М.В., Румянцев П.О., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации по острым и хроническим тиреоидитам (исключая аутоиммунный тиреоидит) // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №2. — С. 57-83. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12747>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Panfilova EA, Mikhina MS, Kim IV, Senyushkina ES, Glibka AA, Shifman BM, Larina AA, Sheremeta MS, Degtyarev MV, Rumyantsev PO, Kuznetsov NS, Melnichenko GA, Dedov II. Clinical practice guidelines for acute and chronic thyroiditis (excluding autoimmune thyroiditis). *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):57-83. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12747>

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D В РОССИИ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИСТРОВОГО НЕИНТЕРВЕНЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЧАСТОТЫ ДЕФИЦИТА И НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D В РАЗЛИЧНЫХ ГЕОГРАФИЧЕСКИХ РЕГИОНАХ СТРАНЫ



© Л.А. Суплотова¹, В.А. Авдеева^{1*}, Е.А. Пигарова², Л.Я. Рожинская², Е.А. Трошина²

¹Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. В Российской Федерации отсутствуют широкомасштабные одномоментные многоцентровые эпидемиологические исследования, оценивающие распространенность дефицита и недостаточности витамина D в различных географических широтах. Недостаточный уровень солнечной инсоляции и неадекватное содержание витамина D в продуктах питания диктуют необходимость изучения эпидемиологической структуры низкого статуса витамина D в России.

ЦЕЛЬ. Оценить частоту дефицита и недостаточности витамина D среди населения, проживающего в регионах Российской Федерации, расположенных в широтах от 45° до 70°.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен первый этап российского многоцентрового неинтервенционного регистрового исследования по методу «поперечных срезов» с марта 2020 по май 2020 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В регионах РФ, которые представляют собой репрезентативную с географической точки зрения выборку с высоким риском развития низкого уровня витамина D, его дефицит отмечен в 55,96%, а уровень дефицита и недостаточности регистрируется в 84,01%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Пристальное внимание к широкому масштабу проблемы дефицита и недостаточности витамина D в РФ будет способствовать прогрессивному формированию различных образовательных и профилактических программ, необходимых для укрепления здоровья и улучшения качества жизни населения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витамин D; распространенность; эпидемиология.

VITAMIN D DEFICIENCY IN RUSSIA: THE FIRST RESULTS OF A REGISTERED, NON-INTERVENTIONAL STUDY OF THE FREQUENCY OF VITAMIN D DEFICIENCY AND INSUFFICIENCY IN VARIOUS GEOGRAPHIC REGIONS OF THE COUNTRY

© Liudmila A. Suplotova¹, Valeria A. Avdeeva^{1*}, Ekaterina A. Pigarova², Liudmila Y. Rozhinskaya², Ekaterina A. Troshina²

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND. In Russian Federation, there are no large-scale cross-sectional multicenter epidemiological studies assessing the prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in different geographical latitudes. Insufficient solar insolation and inadequate vitamin D content in food dictate the need to study the epidemiological structure of low vitamin D status in Russia.

AIM. To assess the incidence of vitamin D deficiency and insufficiency among the population living in the regions of the Russian Federation located at latitudes from 45° to 70°.

MATERIALS AND METHODS. The first stage of the Russian multicenter non-interventional registry study using the «cross-sectional» method was carried out from March 2020 to May 2020.

RESULTS. In regions that represent a geographically representative sample of regions of the Russian Federation with a high risk of developing low levels of vitamin D, its deficiency was noted in 55.96%, and the level of deficiency and insufficiency was recorded in 84.01%.

CONCLUSION. Close attention to the wide scale of the problem of vitamin D deficiency and insufficiency in the Russian Federation will contribute to the progressive formation of various educational and preventive programs necessary to strengthen health and improve the quality of life of the population.

KEYWORDS: vitamin D; prevalence; epidemiology.



ОБОСНОВАНИЕ

В процессе обогащения фундаментальных научных данных о значении дефицита витамина D для здоровья человека расширялись горизонты его клинического применения в практической медицине. История исследований витамина D началась в преддверии XX в. и продолжается до сих пор. В настоящее время витамин D насчитывает фантастическую траекторию столетнего пути от «витамина для роста костей», применяемого исключительно в детской практике, до главной цели крупномасштабных комплексных полногеномных исследований, которая вносит значительный вклад в профилактику и лечение обширного круга социально значимых заболеваний [1–6]. Однако, несмотря на свою вековую исследовательскую историю, накопленный клинический опыт применения витамина D в разных областях медицинской науки и практическом здравоохранении, а также неотъемлемый вклад в состояние здоровья населения, во всем мире колоссально острой остается проблема широкой распространенности дефицита витамина D [7]. Климатогеографические особенности региона проживания играют ключевую роль в развитии дефицита и недостаточности витамина D у местного населения. Объясняется это тем, что дефицит витамина D широко распространен на территориях, располагающихся в северных широтах (выше 35° с.ш.), где из-за низких среднегодовых температур, небольшого количества солнечных дней, а также острого угла падения солнечных лучей и их рассеивания в верхних слоях атмосферы в осенне-зимний и ранний весенний период соприкосновение с кожными покровами проходит по касательной, что значительно снижает возможность адекватной выработки витамина D [8]. Мировая практика многоцентровых популяционных исследований подтверждает высокую частоту пандемически низкого статуса витамина D среди всех возрастных групп, эти сведения находят отражение и в результатах российских исследований, проведенных с прицелом на различные географические широты [9–18]. Вместе с тем для полномасштабной оценки и объемной эпидемиологической характеристики распространенности дефицита и недостаточности витамина D на территории Российской Федерации (РФ) имеющихся данных недостаточно. К тому же их совокупный анализ весьма затруднен в связи с отсутствием единой стратегической концепции опубликованных исследований.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель настоящего исследования — оценить частоту дефицита и недостаточности витамина D среди населения, проживающего в регионах Российской Федерации, расположенных в широтах от 45° до 70°.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. РФ. Регионы, расположенные в широте от 45° до 70° (г. Москва, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург, Мурманск, Екатеринбург, Тюмень, Кызыл, Владивосток, Норильск, Новосибирск).

Время исследования. Первый этап исследования включал весенний период с 01 марта 2020 по 31 мая 2020.

Исследуемые популяции

Популяция. Здоровые добровольцы (добровольцы, сообщившие при даче информированного согласия об отсутствии сопутствующих заболеваний в стадии обострения, тяжелых, декомпенсированных или нестабильных соматических заболеваний, острых воспалительных заболеваний или хронических воспалительных заболеваний в стадии обострения на момент скрининга, инвалидности, операций на органах ЖКТ).

Критерии включения.

1. Добровольцы мужского и женского пола в возрасте от 18 до 50 лет включительно.
2. Индекс массы тела (ИМТ) в пределах 18,5–30,0 кг/м² включительно при массе тела свыше 45 кг и не более 100 кг включительно.
3. Наличие подписанной Формы информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения.

1. Доброволец в настоящее время участвует в каком-либо другом клиническом исследовании.
2. Прием добровольцем лекарственных средств или биологически активных добавок, содержащих витамин D в форме монопрепаратов или комбинаций витамина D с кальцием.
3. Клинические признаки синдрома мальабсорбции на момент скрининга (например, диарея, боли в животе, астеновегетативный синдром и т.д.).
4. Беременность или период грудного вскармливания.
5. Неспособность добровольца, по мнению сотрудника исследовательского центра, выполнить условия данного исследования.
6. Прочие условия, которые, по мнению сотрудника исследовательского центра, препятствуют включению добровольца в исследование.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Набор добровольцев проводился в центрах ООО «ИНВИТРО», компаний, оказывающих медицинские услуги населению под товарными знаками ИНВИТРО® и INVITRO® на основании лицензионных договоров, сублицензионных договоров/договоров коммерческой концессии или привлеченных ООО «ИНВИТРО» к исследованию, расположенных в различных регионах страны. Участников включали последовательно на протяжении ограниченного периода времени. Исследование проведено по единому протоколу во всех исследовательских центрах.

Дизайн исследования

Российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование.

Первичная конечная точка: уровень 25(OH)D в сыворотке крови.

Вторичная конечная точка: демографическая характеристика участников исследования (возраст, пол, раса).

Описание медицинского вмешательства

В рамках данного исследования медицинское вмешательство пациентам не проводилось.

Таблица 1. Распределение субъектов исследования по географическим регионам

Географический регион	Мужчины	Женщины	Всего
Владивосток	12	32	44
Екатеринбург	11	31	42
Западное Заполярье	10	36	46
Кызыл	14	31	45
Москва	8	37	45
Новосибирск	6	38	44
Норильск	13	30	43
Ростов-на-Дону	8	34	42
Санкт-Петербург	8	39	47
Тюмень	15	32	47
Всего в исследовании	105	340	445

Методы

Методика определения уровня 25(ОН)D в сыворотке крови. Анализ крови на 25(ОН)D производился методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах в центрах ООО «ИНВИТРО». Согласно интерпретации Российской ассоциации эндокринологов 2015 г., уровень 25(ОН)D расценивался как адекватный при показателе ≥ 30 нг/мл (≥ 75 нмоль/л), недостаточность — ≥ 20 и < 30 нг/мл (≥ 50 и < 75 нмоль/л), дефицит — < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л), выраженный дефицит витамина D — < 10 нг/мл (< 25 нмоль/л). Референсный интервал определения: 3,4–155,9 нг/мл.

Статистический анализ

Размер выборки вычислялся с целью обеспечения достаточной точности при оценке качественных критериев. Анализ стратифицирован по регионам. В зависимости от региона включались от 42 до 47 участников. Статистический анализ проводился с помощью специализированного программного обеспечения StatSoft STATISTICA и включал оценку следующих параметров: анализ лабораторных данных и демографических показателей. Описательная статистика количественных признаков представлена медианами (в формате Me). При сравнении двух независимых групп по количественному признаку для оценки статистической значимости межгрупповых различий использован U-тест Манна-Уитни (U). Связь количественных переменных оценивалась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для сравнения групп по качественному признаку использован расчет 95% доверительного интервала для отношения шансов и тест χ^2 Пирсона. Для статистического «взвешивания» использовалась актуальная информация о численности населения в зависимости от возраста и региона, представленная на сайте Федеральной службы государственной статистики («Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту», url: <https://www.gks.ru/compendium/document/13284> [дата обращения: 09.07.2020]). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Этическая экспертиза

Настоящее исследование проведено строго в соответствии с этическими принципами, провозглашенными в Хельсинкской декларации, ICH GCP (МКГ ККП) и действующим законодательством РФ. Протокол исследования № AQ-01/20, версия 2.0 от 25 февраля 2020 г. был одобрен Независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В промежуточный анализ результатов 1-го этапа исследования (весна 2020 г.) вошли данные 445 субъектов от 18 до 50 лет из 10 регионов РФ. Наибольшее число добровольцев было набрано в Санкт-Петербурге и Тюмени (по 47 человек), наименьшее — в Екатеринбурге и Ростове-на-Дону (по 42 человека). Исходные характеристики участников исследования по регионам представлены в таблице 1.

Основные результаты исследования

Распространенность дефицита и недостаточности витамина D в исследуемых регионах. Согласно результатам проведенного исследования, уровень недостаточности 25(ОН)D был зарегистрирован у 27,87% добровольцев, дефицит — у 56,40%. Суммарно у 84,27% обследованных установлен показатель низкого статуса витамина D, а оптимальный уровень диагностирован у 15,73%. В целом по исследованию средний уровень 25(ОН)D в сыворотке крови участников составил 20,87 нг/мл (табл. 2). При анализе первичной конечной точки в популяциях по географическим регионам было выявлено, что процент субъектов с дефицитом витамина D колеблется от 29,55% (Владивосток) до 82,22% (Кызыл), с недостаточностью и дефицитом витамина D — от 63,83% (Тюмень) до 93,48% (Западное Заполярье). Результаты оценки первичной точки в зависимости от географического региона приведены в таблице 3.

Демографические показатели. Следующим этапом настоящего исследования явился анализ демографического статуса обследуемых лиц. В исследовании наблюдалась выраженная взаимосвязь низкого уровня витамина D с возрастом участников ($p=0,015$, сравнение групп с помощью непараметрического критерия

Манна–Уитни). Наиболее выраженный дефицит витамина D установлен у молодых людей в возрастной подгруппе 18–25 лет (72,22%) (рис. 1). В общем недостаточность и дефицит витамина D выявлены у 89,81% субъектов в данной возрастной подгруппе. С учетом статистического «взвешивания» в целом по РФ 89,92% молодых людей

Таблица 2. Средний уровень 25(OH)D (нг/мл) и распространенность дефицита и недостаточности 25(OH)D, %

Географический регион	Распространенность дефицита и недостаточности 25(OH)D, %	Средний уровень 25(OH)D, нг/мл
Владивосток	75	26,77
Екатеринбург	85,71	20,95
Западное Заполярье	93,48	19,96
Кызыл	91,11	14,73
Москва	86,67	18,69
Новосибирск	81,82	22,27
Норильск	81,4	23,42
Ростов-на-Дону	92,86	16,21
Санкт-Петербург	91,49	19,8
Тюмень	63,83	25,74
Всего в исследовании	84,27	20,87

Таблица 3. Сводная таблица результатов исследования: уровень общего 25(OH)D в сыворотке крови, распределение по географическим регионам

Уровень общего 25(OH)D в сыворотке крови	I период исследования										
	Географический регион										
	Владивосток	Екатеринбург	Западное Заполярье	Кызыл	Москва	Новосибирск	Норильск	Ростов-на-Дону	Санкт-Петербург	Тюмень	Всего
Дефицит, %	29,55	61,90	50,00	82,22	60,00	54,55	51,16	73,81	61,70	40,43	56,40
Недостаточность, %	45,45	23,81	43,48	8,89	26,67	27,27	30,23	19,05	29,79	23,40	27,87
Дефицит или недостаточность суммарно, %	75,00	85,71	93,48	91,11	86,67	81,82	81,40	92,86	91,49	63,83	84,27
Норма, %	25,00	14,29	6,52	8,89	13,33	18,18	18,60	7,14	8,51	36,17	15,73

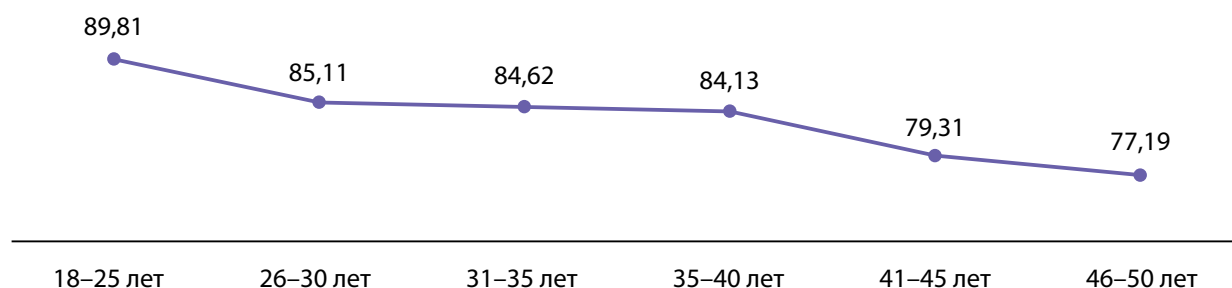


Рисунок 1. Динамика показателей дефицита и недостаточности витамина D в зависимости от возраста, % ($n=445$).

в возрасте 18–25 лет испытывают недостаточность или дефицит витамина D. При оценке половых особенностей отмечается статистически достоверное преобладание дефицита и недостаточности 25(OH)D у лиц мужского пола по сравнению с женщинами ($p=0,021$, критерий χ^2 Пирсона) (табл. 5, рис. 2). Поскольку наблюдаемое рас-

пределение участников исследования по половому признаку (31:69) отличается от полового распределения населения РФ в анализируемых географических регионах, дополнительно в таблице 4 приведены результаты основного анализа исследования (оценки пропорции участников с дефицитом и недостаточностью витамина D)

Таблица 4. Сводная таблица результатов исследования после «взвешивания» данных: уровень общего 25(OH)D в сыворотке крови, распределение по географическим регионам

I период исследования, уровень 25(OH)D в сыворотке крови											
Географический регион	Владивосток	Екатеринбург	Западное Запоярье	Кызыл	Москва	Новосибирск	Норильск	Ростов-на-Дону	Санкт-Петербург	Тюмень	По РФ в целом
Соотношение м:ж	48:52	46:54	47:53	48:52	46:54	47:53	47:53	46:54	47:53	48:52	46:54
Дефицит, %	30,00	61,47	50,00	82,14	58,92	53,83	50,52	73,05	61,20	40,10	55,96
Недостаточность, %	45,00	23,67	43,31	8,76	27,39	27,70	30,49	19,60	30,37	23,49	28,05
Недостаточность или дефицит суммарно, %	75,00	85,14	93,31	90,89	86,31	81,53	81,01	92,65	91,57	63,59	84,01
Норма, %	25,00	14,86	6,69	9,11	13,69	18,47	18,99	7,35	8,43	36,41	15,99

Таблица 5. Корреляция демографических показателей с уровнем 25(OH)D

Пол		Наличие низкого уровня витамина D	Отсутствие низкого уровня витамина D	В целом по исследованию
Женский	Абс.	279	61	340
	%	74,40%	87,14%	76,40%
Мужской	Абс.	96	9	105
	%	25,60%	12,86%	23,60%
Различия между группами		Критерий χ^2 Пирсона		0,021

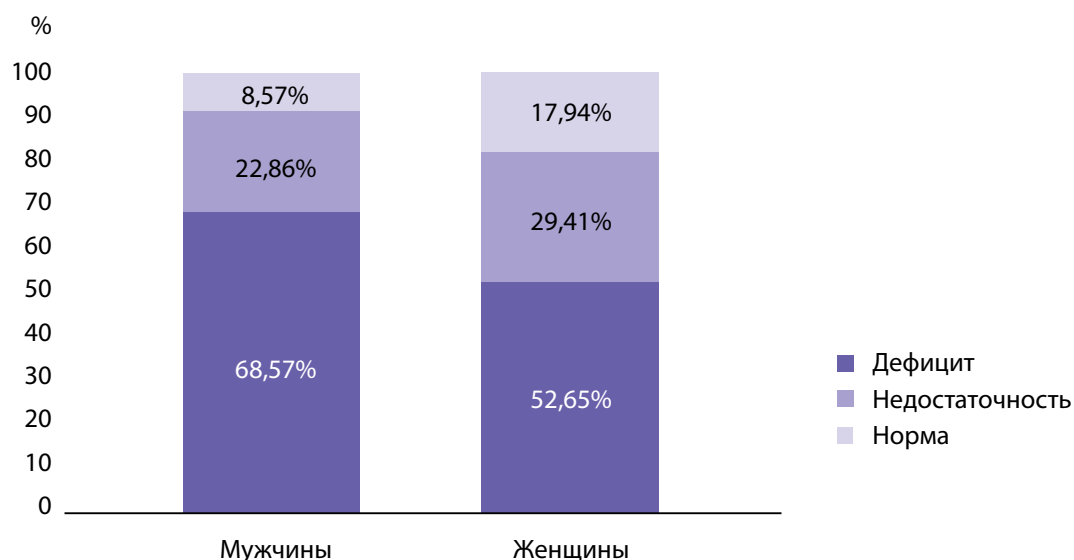


Рисунок 2. Уровень обеспеченности витамином D в зависимости от пола (n=445).

Таблица 6. Корреляция антропометрических показателей с уровнем 25(ОН)D

Показатели	N	Spearman R	t(N-2)	p	Наличие корреляции
Возраст	445	0,224	4,842	0,000	да
Пол	445	0,161	3,429	0,001	да
Раса	436	-0,195	-4,148	0,000	да

с учетом статистического «взвешивания» данных. Таким образом, с учетом «взвешивания» данных, в 55,96% случаев наблюдается дефицит витамина D, а в 84,01% — уровень его дефицита или недостаточности. По результатам корреляционного анализа можно сделать вывод о статистически значимой корреляции возраста, пола и расы участников исследования с 25(ОН)D в сыворотке крови. В таблице 6 отмечена положительная корреляция уровня 25(ОН)D с возрастом (чем старше участник, тем выше концентрация); а также имеющие место половые и расовые различия относительно уровня 25(ОН)D (у лиц женского пола концентрации в среднем выше, чем у лиц мужского пола; у лиц европеоидной расы концентрации выше, чем у лиц монголоидной расы).

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательные явления зарегистрированы не были.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В представленном исследовании впервые дана комплексная оценка частоты дефицита и недостаточности витамина D среди жителей, проживающих в различных географических широтах страны.

Обсуждение основного результата исследования

Результаты различных эпидемиологических исследований, в которых проводились измерения уровней 25(ОН)D в сыворотке крови, позволяют утверждать, что в настоящее время не менее 50% населения Земли имеют низкую обеспеченность витамином D [19–22]. В зону риска дефицита и недостаточности витамина D попадают все жители, проживающие севернее 35-й параллели, что соотносится со всей территорией РФ, Казахстана, Монголии, Турции, Европы, а также практически всей Северной Америки и Китая. Регионы, располагающиеся на данной географической широте, получают недостаточно УФ-излучения, в особенности в осенне-зимние месяцы, что делает синтез витамина D из солнечного света практически невозможным [23]. Кроме этого, многочисленные экологические факторы, в особенности постоянно нарастающий уровень загрязненности атмосферы за счет пыли и промышленных отходов, могут ослабить воздействие УФ-излучения спектра B и тем самым препятствовать адекватной выработке витамина D [24, 25]. Крайняя северная (окрестности мыса Флигели, Земля Франца-Иосифа, Архангельская область 81° с.ш.), южная (непоименованная на картах точка с высотой свыше 3500 м расположена в 2,2 км к востоку от горы Рагдан и к юго-западу от гор Несен (3,7 км) и Базардюзю (7,3 км), Дагестан 41°с.ш.), восточная (остров Ратманова, Чукот-

ский автономный округ 65°с.ш.) и западная (погранзастава Нормельн, Балтийская коса, Калининградская область 54°с. ш.) географические точки на карте России попадают в пояс территорий, дефицитных по витамину D. В связи с этим в РФ проведен ряд исследований, результаты которых согласуются с мировыми данными и подтверждают повсеместную распространенность низких уровней витамина D среди всех возрастных групп населения страны [18]. Однако полученные данные об эпидемиологическом статусе дефицита и недостаточности витамина D в популяции жителей России нельзя считать однозначными ввиду разнообразной исследуемой популяции по половым и возрастным характеристикам, по хроническим заболеваниям и факторам риска низкого статуса витамина D, а также сезона проведения исследования. К тому же отсутствие в проведенных исследованиях единого протокола, критериев включения/исключения, а также стандартизированной методики лабораторной диагностики вносит дискоординацию в интерпретацию и унификацию полученных результатов. Это в совокупности и определило актуальность проведения обширного эпидемиологического исследования, охватывающего регионы, которые представляют собой репрезентативную, с географической точки зрения, выборку регионов РФ с высоким риском развития недостаточного уровня витамина D.

Основным критерием оценки первичной конечной точки проведенного исследования явилось определение процента участников с низким уровнем витамина D, выявленное путем измерения уровня 25(ОН)D в сыворотке крови. В проведенном исследовании средний уровень 25(ОН)D в крови участников исследования составил 20,87 нг/мл, что соответствует уровню недостаточности витамина D, при этом находится близко к границе с D-дефицитом. При этом в половине исследуемых территорий (Москва, Санкт-Петербург, Ростов-на-Дону, Западное Заполярье, Кызыл) уровень 25(ОН)D соответствовал значениям ниже 20 нг/мл, что свидетельствует в пользу достаточно широкой распространенности его дефицита. Также стоит отметить регионы с наименьшим значением низких показателей 25(ОН)D — это города Тюмень (25,74 нг/мл) и Владивосток (26,77 нг/мл). Полученные данные соотносятся и с данными общей распространенности дефицита и недостаточности витамина D и находятся в диапазоне 63,83–93,48%, где наибольшие показатели зарегистрированы в Западном Заполярье (93,48%) и Ростове-на-Дону (92,86%), а наименьшие — в Тюмени (63,83%) и Владивостоке (75%). Попытки оценить уровень распространенности дефицита и недостаточности витамина D уже предпринимались в различных популяциях отдельно взятых регионов страны. Так, например, среди посетителей поликлиники московского региона оценка проведена в работе, в которую были

включены 565 пациентов (373 женщины, 192 мужчины). По ее результатам, оптимальная концентрация витамина D выявлена у 38% пациентов ($n=213$); ($39,7 \pm 9,6$ нг/мл), дефицит витамина D — у 25% ($n=141$); ($16,2 \pm 3,4$ нг/мл), а недостаточность — у 37% ($n=211$); ($24,9 \pm 2,5$ нг/мл). Таким образом, у 62% пациентов отмечается низкий уровень витамина D [26], что на 24,67% ниже в сравнении с данными, полученными по Москве в настоящем исследовании (86,67%). При анализе опубликованного материала исследователей из северо-западного региона РФ, где уровень обеспеченности витамином D изучался среди 1569 жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска, было отмечено, что показатели недостаточности и дефицита витамина D встречаются чрезвычайно часто — в 83,2% [27] случаев, что практически сопоставимо с проведенным исследованием, где эта цифра достигла 91,49%. В то же время изучение содержания 25(OH)D в сыворотке крови у 5335 пациентов г. Ростова-на-Дону показало, что дефицит витамина D был установлен у 2314 (43,3%), уровень недостаточности 25(OH)D — у 2066 (38,8%), а оптимальные значения — у 943 (17,6%) пациентов. Суммарно неадекватно низкий статус витамин D относительно нормативных значений выявлен у 82,1% обследованных [28], тогда как в настоящем исследовании — 92,86%. Также высокая частота низкого уровня витамина D подтверждена среди взрослого населения, проживающего на территории Тюменского региона ($n=440$). По результатам недостаточность зарегистрирована в 22,0% случаев, а дефицит — у 70,7% [29] в сравнении с 63,83% в настоящем исследовании.

Базовые демографические характеристики, такие как пол, возраст и раса, были взяты за основу для оценки вторичной конечной точки. В проведенном исследовании отмечена большая частота дефицита витамина D у лиц мужского пола, а также в подгруппе молодых людей от 18 до 25 лет. Стоит отметить, что полученные результаты не соотносятся с данными опубликованной литературы [8, 29], в которых отсутствуют статистически достоверные данные о взаимосвязи 25(OH)D с половыми или возрастными характеристиками обследуемых лиц. Тем не менее полученная информация может свидетельствовать «о скрытом алиментарном голоде относительно витамина D» ввиду измененного высококалорийного, но дефицитного по микронутриентному составу характера питания. Полученную корреляцию уровня 25(OH)D с монголоидной расой можно охарактеризовать в рамках смуглого цвета кожи, при которой может потребоваться в 3–5 раз более длительное пребывание под солнечными лучами для выработки аналогичного количества витамина D в сравнении со светлокожими людьми [30]. К тому же антропометрические особенности, образ жизни, привычки питания, клиническая симптоматика, потребление медицинских ресурсов (количество дней нетрудоспособности, количество посещений врачей общей практики и специалистов в год, количество госпитализаций), а также прием медикаментозных препаратов и наличие определенных хронических заболеваний рассматриваются как значимые факторы риска развития D-дефицита, что требует дополнительного анализа и оценки в исследуемой популяции. В совокупности все эти данные и определяют перспективность дальнейшего изучения вопросов распространенности дефицита и недостаточности витамина D в РФ.

Резюмируя совокупность полученных результатов и опубликованных литературных данных, проблему дефицита витамина D можно классифицировать как пандемию, характерную для всех регионов страны. Именно поэтому изучение распространенности обеспеченности витамином D не теряет своей актуальности и приобретает первостепенное значение для решения вопросов своевременной профилактики, ранней диагностики и адекватного лечения низкого статуса витамина D, которые определены как ключевые причины, необходимые для укрепления здоровья и улучшения качества жизни населения [31].

Направление дальнейших исследований

Дальнейшее изучение проблемы дефицита и недостаточности витамина D в России заключается в проведении второй осенне-зимней волны для анализа совокупности полученных результатов в течение всего календарного года, а также оценке факторов риска развития низкого статуса витамина D.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Начало XXI в. можно озаглавить второй эпохой дефицита витамина D, после победы над рахитом в середине XX в. Высокая распространенность низкой обеспеченности витамином D на территории РФ обосновывает необходимость изучения факторов риска развития D-дефицитных состояний, а также диктует важность дальнейшего изучения эпидемиологического статуса. Для коррекции дефицита витамина D существует довольно широкий выбор препаратов, содержащих колекальциферол, но большинство из зарегистрированных на отечественном рынке — биологически активные добавки, тогда как только лекарственное средство имеет зарегистрированные показания «лечение недостаточности и дефицита витамина D». Поскольку витамин D относится к жирорастворимым витаминам, основным механизмом его всасывания в желудочно-кишечном тракте, как и других жирорастворимых витаминов, — это мицеллирование. Использование препарата, созданного на основе мицеллированного раствора колекальциферола (Аквдетрим®), обуславливает хорошую степень всасывания независимо от состава пищи, приема лекарств или состояния желудочно-кишечного тракта. Аквдетрим® в виде растворимых таблеток — удобная форма витамина D, которую можно растворить как во рту, так и в небольшом количестве воды. Расширение географии дефицита витамина D в РФ в совокупности будет способствовать созданию и развитию образовательных и профилактических программ, что может найти отражение в Национальных клинических рекомендациях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовом обеспечении компании АО «АКРИХИН» № AQ-01/20, версия 2.0 от 25 февраля 2020 г.

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

Участие авторов. Суплотова Л.А. — редактирование актуальности и основного текста рукописи; Авдеева В.А. — написание основного текста рукописи; Рожинская Л.Я., Пигарова Е.А., Трошина Е.А. — редактирование основного текста 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.

Благодарности. Выражаем глубокую признательность и искреннюю благодарность исследователям, способствовавшим проведению данной работы в регионах нашей страны: к.м.н. Бова Елене Викторовне; Даржаа Аржаане Борисовне; д.м.н., профессору Догадину Сергею Анатольевичу; д.м.н., профессору Кароновой Татьяне Леонидовне; д.м.н. Кияеву Алексею Васильевичу; д.м.н. Руткиной Людмиле Александровне; Цыганковой Ольге Григорьевне; Чистяковой Елене Петровне.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170791. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170791>
- Tagliabue E, Raimondi S, Gandini S. Vitamin D, Cancer Risk, and Mortality. *PLoS One*. 2015;12:1-52. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2015.06.003>
- Al Mheid I, Quyyumi AA. Vitamin D and cardiovascular disease: Controversy unresolved. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017;70:89-100.
- Berridge MJ. Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochem J*. 2017;474(8):1321-1332. doi: <https://doi.org/10.1042/BCJ20170042>
- Altieri B, Muscogiuri G, Barrea L, et al. Does vitamin D play a role in autoimmune endocrine disorders? A proof of concept. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(3):335-346. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9405-9>
- Fung JL, Hartman TJ, Schleicher RL, Goldman MB. Association of vitamin D intake and serum levels with fertility: results from the Lifestyle and Fertility Study. *Fertil Steril*. 2017;108(2):302-311. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.037>
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080S-1086S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1080S>
- Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». М.; 2015. [Klinicheskie rekomendatsii. Defitsit vitamina D u vzroslykh: diagnostika, lechenie i profilaktika. Obshchestvennaya organizatsiya «Rossiiskaya assotsiatsiya endokrinologov». Moscow; 2015. (In Russ.)].
- Grineva E, Karanova T, Mischeva E, et al. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. *Aging*. 2013;5(7):575-581. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.100582>
- Маркова Т.Н., Марков Д.С., Маркелова Т.Н., и др. Распространенность дефицита витамина D и факторов риска остеопороза у лиц молодого возраста // *Вестник Чувашского Университета*. — 2012. — Т. 234. — №3. — С. 441-446. [Markova TN, Markov DS, Markelova T.N., et al. Prevalence of vitamin D deficiency and risk factors of the osteoporosis of young age persons. *Vestnik Chuvashskogo Universiteta*. 2012;234(3):441-446. (In Russ.)].
- Филатова Т.Е., Давыдов В.В., Низов А.А. и др. Обеспеченность витамином D пациентов с сахарным диабетом 2 типа и избыточным весом, проживающих в Рязанской области/Сахарный диабет — пандемия XXI. Сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диabetологического конгресс с международным участием. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; ООО «Российская ассоциация эндокринологов». 2018. 100 с. [Filatova TE, Davydov VV, Nizov AA, et al. *Obespechennost' vitaminom D patsientov s sakharным диабетом 2 tipa i izbytochnym vesom, prozhivayushchikh v Ryazanskoi oblasti/Sakharный diabet — pandemiya XXI. Sbornik tezisev VIII (XXV) Vserossiiskogo diabetologicheskii kongress s mezhdunarodnym uchastiem*. FGBU «NMITs endokrinologii» Minzdrava Rossii; OO «Rossiiskaya assotsiatsiya endokrinologov». 2018. 100 p. (In Russ.)].
- Борисенко Е.П., Романцова Е.Б., Бабцева А.Ф. Обеспеченность витамином D детского и взрослого населения Амурской области // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. — 2016. — Т. 9. — №60. — С. 57-61. [Romantsova E, Borisenko E, Babtseva A. Vitamin D provision for children and adult population of the Amur region. *Bull Physiol Pathol Respir*. 2016;1(60):57-61. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.12737/20121>
- 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. [Khazova EL, Shirinyan LV, Zazerskaya IE, et al. Season fluctuations of level of 25-hydroxycholecalciferol in pregnant women living in Saint Petersburg. *Gynecology*. 2015;17(4):38-42. (In Russ.)].
- Малаявская С.И., Кострова Г.Н., Лебедев А.В. Уровни витамина D у представителей различных групп населения города Архангельска // *Экология человека*. — 2018. — Т. 356. — №1. — С. 60-64. [Malyavskaya SI, Kostrova GN, Lebedev AV. 25(OH)D levels in the population of Arkhangelsk city in different age groups. *Ekologiya cheloveka*. 2018;356(1):60-64. (In Russ.)].
- Нурлыгаянов Р.З., Сыртланова Э.Р. Распространенность дефицита витамина D у лиц старше 50 лет, постоянно проживающих в республике Башкортостан, в период минимальной инсоляции // *Остеопороз и остеопатии*. — 2012. — Т. 15. — № 3. — С. 7-9. [Nurlygayanov RZ, Syrtlanova ER. Prevalence of vitamin D deficiency in people over 50 years old residing in republic of Bashkortostan in periods of low insolation. *Osteoporos Bone Dis*. 2012;15(3):7-9. (In Russ.)].
- Нурлыгаянов Р.З., Сыртланова Э.Р., Минасов Т.Б., и др. Распространенность дефицита витамина D у лиц старше 50 лет, постоянно проживающих в республике Башкортостан, в период максимальной инсоляции. *Остеопороз и остеопатии*. — 2015. — Т. 18. — №1. — С. 7-9. [Nurlygayanov RZ, Syrtlanova ER, Minasov TB, et al. The level of vitamin D in people older than 50 years residing in the republic of Bashkortostan in the period of maximum insolation. *Osteoporos Bone Dis*. 2015;18(1):7-9. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo201517-9>
- Спасич Т.А., Лемешевская Е.П., Решетник Л.А., и др. Гигиеническое значение дефицита витамина D у населения Иркутской области и пути его профилактики // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2014. — Т. 100. — № 6. — С. 44-47. [Spasich TA, Lemeshevskaya EP, Reshetnik LA, et al. Hygienic value of vitamin D deficiency in Irkutsk region and ways of its prevention. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;100(6):44-47. (In Russ.)].
- 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 LYa. The prevalence of vitamin d deficiency in Russian Federation. *Osteoporos Bone Dis*. 2018;21(3):15-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10038>
- Lee JM, Smith JR, Philipp BL, et al. Vitamin D Deficiency in a Healthy Group of Mothers and Newborn Infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007;46(1):42-44. doi: <https://doi.org/10.1177/0009922806289311>
- Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Ann Epidemiol*. 2009;19(2):73-78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jannepidem.2007.12.001>
- Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and Associations of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in US Children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics*. 2009;124(3):e362-e370. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0051>
- Béghin L, Huybrechts I, Vicente-Rodríguez G, et al. Main characteristics and participation rate of European adolescents included in the HELENA study. *Arch Public Heal*. 2012;70(1):14. doi: <https://doi.org/10.1186/0778-7367-70-14>
- Kimlin MG, Olds WJ, Moore MR. Location and Vitamin D synthesis: Is the hypothesis validated by geophysical data? *J Photochem Photobiol B Biol*. 2007;86(3):234-239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2006.10.004>

24. Parisi AV, Turnbull DJ, Downs NJ. Influence of high levels of cloud cover on vitamin D effective and erythral solar UV irradiances. *Photochem Photobiol Sci*. 2012;11(12):1855-1859. doi: <https://doi.org/10.1039/c2pp25160d>.
25. Kimlin MG. Geographic location and vitamin D synthesis. *Mol Aspects Med*. 2008;29(6):453-461. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.08.005>
26. Полуэктова А.Ю., Мартынова Е.Ю., Фатхутдинов И.Р., и др. Генетические особенности чувствительности к витамину D и распространенность дефицита витамина D среди пациентов поликлиники // *РМЖ*. — 2018. — №1. — С. 11-17. [Poluektova AY, Martynova EY, Fatkhutdinov IR, et al. Genetic features of sensitivity to vitamin D and prevalence of vitamin D deficiency among outpatients. *Russ J Woman Child Heal*. 2018;1:11-17. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2018-1-11-17>
27. Агуреева О.В., Жабрева Т.О., Скворцова Е.А., и др. Анализ уровня витамина D в сыворотке крови пациентов в Ростовской области // *Остеопороз и остеопатии*. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 47. [Agureeva OV, Zhabreva TO, Skvortsova EA, et al. Analiz urovnya vitamina d v syvorotke krovi patsientov v Rostovskoi oblasti. *Osteoporos Bone Dis*. 2016;19(2):47. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2016247-47>
28. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л., и др. Уровень обеспеченности витамином D жителей Северо-Западного региона РФ (г. Санкт-Петербург и г. Петрозаводск) // *Остеопороз и остеопатии*. — 2013. — Т. 16. — № 3. — С. 3-7. [Karonova TL, Grineva EN, Nikitina IL, et al. The prevalence of vitamin D deficiency in the Northwestern region of the Russian Federation among the residents of St. Petersburg and Petrozavodsk. *Osteoporos Bone Dis*. 2013;16(3):3-7. (In Russ.)].
29. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Рожинская Л.Я. Статус витамина D у жителей Тюменского региона // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — №2. — С. 69-74. [Suplotova LA, Avdeeva VA, Rozhinskaya LY. Vitamin D status in residents of Tyumen region. *Obesity and metabolism*. 2019;16(2):69-74. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10162>
30. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet*. 1982;319(8263):74-76. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(82\)90214-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)90214-8)
31. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;319(8263):74-76. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007470.pub3>

Рукопись получена: 11.03.2021. Одобрена к публикации: 04.04.2021. Опубликовано online: 28.04.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Авдеева Валерия Александровна** [Valeria A. Avdeeva, MD]; адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54 [address: 54 Odesskaya street, 625023 Tyumen, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8642-9435>; eLibrary SPIN: 3215-0880; e-mail: dr.avdeeva@yahoo.com

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Liudmila A. Suplotova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; eLibrary SPIN: 1212-5397; e-mail: suplotovala@mail.ru

Пигарова Екатерина Александровна [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>;

eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: irozhinskaya@gmail.com

Трошина Екатерина Анатольевна [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>;

eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Трошина Е.А. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 66. — №2. — С. 84–92. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12736>

TO CITE THIS ARTICLE:

Suplotova LA, Avdeeva VA, Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Troshina EA. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):84-92. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12736>

РОЛЬ КОНТРИНСУЛЯРНЫХ ГОРМОНОВ В РЕГУЛЯЦИИ ГОМЕОСТАЗА ГЛЮКОЗЫ И ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ



© В.И. Кобылянский

Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Частая сочетаемость сахарного диабета 2-го типа (СД2) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — социально значимая и далеко не изученная проблема. Однако ей посвящены лишь единичные работы. Для решения данной проблемы нами были проанализированы возможные патогенетические механизмы с позиции воздействия на гомеостаз глюкозы основных гормонов — инсулярных и контринсулярных. В настоящей работе внимание в этом плане больше сосредоточено на роли контринсулярных гормонов.

Анализ проводился путем использования различных баз литературных данных, включая Index Medicus, Scopus, Pub Med, Embase, Кокрейна и другие, преимущественно за период 2000–2020 гг. Работы, посвященные непосредственно рассматриваемому аспекту, были опубликованы в основном в течение последних 5 лет.

В результате анализа выявлено взаимоотягощающее влияние ХОБЛ и СД2 в случае сочетанного их протекания, в котором иницирующая роль принадлежит ХОБЛ. Также при этом выявлена значительная роль контринсулярных гормонов, во многом определяющая характер патогенеза СД2 при ХОБЛ. Кроме того, в статье обращается внимание на возможную роль генетических факторов, которые могут быть общими для ХОБЛ и СД2 и иметь немалое значение в коморбидности ХОБЛ и СД2. Полученные данные могут быть использованы как в диагностических, так и в терапевтических целях при коррекции нарушений углеводного обмена при ХОБЛ, что является уделом дальнейших исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ХОБЛ; контринсулярные гормоны; сахарный диабет 2-го типа.

THE ROLE OF COUNTERINSULAR HORMONES IN THE REGULATION OF GLUCOSE HOMEOSTASIS AND THE PATHOGENESIS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN COPD

© Viacheslav I. Kobylyansky

Institution Scientific Research Institute Pulmonology, Moscow, Russia

The frequent combination of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an important socially significant and far from being studied problem. However, only a few works are devoted to it. To solve this problem, we analyzed the possible pathogenetic mechanisms from the standpoint of the impact on glucose homeostasis of the main hormones — insular and contrainsular.

The analysis was carried out using various literature databases, including Index Medicus, Scopus, Pub Med, Embase, Cochrane and others for the period, with rare exceptions, for 2000–2020, of which the works devoted directly to the aspect considered in this work were published in the last 5 years.

The analysis revealed a mutual aggravating effect of COPD and T2DM, in which COPD plays an initiating role. It also revealed a significant role of counterinsular hormones, which largely determines the nature of the pathogenesis of T2DM in COPD. In addition, the article draws attention to the possible role of genetic factors that can be common for COPD and T2DM and have a significant role in the comorbidity of COPD and T2DM. The data obtained can be used for both diagnostic and therapeutic purposes in the correction of disorders of carbohydrate metabolism in COPD, which is the lot of further research.

KEYWORDS: COPD; contrainsular hormones; type 2 diabetes mellitus.

Если рассматривать гормональную систему регуляции гомеостаза при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) как состоящую из двух групп гормонов — инсулярных и контринсулярных, то можно отметить, что в этом плане исследования посвящены главным образом проблеме состояния инсулярного аппарата поджелудочной железы [1–4]. В настоящей работе внимание будет акцентировано в основном на роли контринсулярных гормонов (КИГ) в гомеостазе глюкозы и в патогенезе сахарного диабета 2 типа (СД2) при ХОБЛ. Роль КИГ с пози-

ции пульмонологии исследована фрагментарно и отражена лишь в единичных работах, а имеющиеся данные противоречивы. При этом предполагается, что они играют далеко не последнюю роль, если учесть то, что гиперпродукция КИГ, как это наблюдается при ряде эндокринопатий, способствует повышению сахара в крови и развитию сахарного диабета [5–9]. Выраженная гипергликемия, особенно в условиях нарушения так называемой «пластичности» β -клеток (способности их массы адаптироваться к потребностям организма в инсулине), неблагоприятно

воздействует на инсулярный аппарат, еще больше подавляя выработку инсулина [10]. Таким образом формируется своеобразный «порочный круг», требующий уточнения.

РОЛЬ КОНТРИНСУЛЯРНЫХ ГОРМОНОВ В РЕГУЛЯЦИИ ГОМЕОСТАЗА ГЛЮКОЗЫ

Действие КИГ противоположно таковому инсулина. Их выработка является защитной реакцией на низкий уровень глюкозы в крови, что позволяет поддерживать его в нормальных пределах. Наряду с гормонами с эффектом явной контринсулярной направленности существуют гормоны, которые при определенных условиях обладают подобным эффектом, в частности андрогены, к которым относят тестостерон. КИГ всего несколько, и их основные биологические эффекты, наряду с упомянутыми андрогенами, представлены в таблице.

При действии КИГ происходит активизация ферментов, способствующих снижению функциональной активности инсулина и его содержания, а также увеличению процессов инсулинорезистентности тканей и органов-мишеней. Избыточное образование КИГ обеспечивает торможение гликогенеза, активацию гликогенолиза, липолиза в жировых депо, а увеличение количества таких КИГ, как глюкокортикоиды и тироксин, вызывает активацию протеолиза в тканях и глюконеогенеза в печени [11].

На экспериментальных моделях, а затем и клинически была показана значимость КИГ в развитии нарушений углеводного обмена, механизмы которых могут быть причастны и к СД2 [12]. Все эти гормоны вначале усиливают секрецию инсулина, но при длительном введении приводят к истощению инсулярного аппарата и деструк-

тивным изменениям в базофильных инсулоцитах. Каждый из этих гормонов обладает своеобразным действием на углеводный обмен. Но в качестве яркого примера, свидетельствующего о значительной роли КИГ в развитии СД2, чуть подробнее коснемся развития гипергликемии натошак, обусловленной поражением гипоталамуса и/или гипофиза с гиперсекрецией соматотропного (СТГ) и адренотропного гормонов. При этом имеют место гипофизарные опухоли или увеличение секреции соматолиберина [13]. Углеводный обмен при гиперсекреции СТГ характеризуется усилением секреции глюкагона и инсулина. Параллельно со стимуляцией печеночной инсулиназы и гликогенолиза ограничивается периферическое использование глюкозы, наступают гипергликемия с глюкозурией. Соматотропин обладает перmissiveм действием по отношению к инсулину и глюкокортикоидам. Поэтому малые дозы СТГ способствуют анаболизму, а большие — катаболизму. В итоге при гиперсекреции СТГ нарушения углеводного обмена представляют собой картину инсулинорезистентного диабета. Гиперсекреция гормона роста приводит к усилению процессов глюконеогенеза и липолиза, сопровождающихся снижением проницаемости клеточных мембран для глюкозы, усилением секреции инсулина с постепенным истощением инсулярного аппарата. При этом имеют место симптомы гиперфункции гипофиза (акромегалия, гигантизм), сухость слизистых оболочек и кожи, жажда, полиурия [13]. В крови повышено содержание гормона роста, выявляются гипергликемия, глюкозурия, повышение содержания свободных жирных кислот. Основными принципами терапии являются лечение основного заболевания, а также диетотерапия

Таблица 1. Ведущие биологические эффекты некоторых из основных контринсулярных и других гормонов подобного действия

Гормоны	Продуцирование и механизмы действия
Соматотропный гормон (гормон роста)	Вырабатывается гипофизом. Активирует глюконеогенез, гликогенолиз, кетогенез в печени, а также липолиз жировой ткани (через повышение чувствительности к адреналину и тиреоидным гормонам). Увеличивает инсулинорезистентность (за счет активации инсулиназы печени) и контринсулярное действие глюкокортикоидов
Гормоны щитовидной железы (тироксин, трийодтиронин)	Активируют гликогенолиз в печени и мышцах и действие гексокиназы в кишечнике, обуславливая усиление всасывания глюкозы в кровь. Усиливают липолиз и тормозят образование и отложение жира. Увеличивает инсулинорезистентность (за счет активации инсулиназы печени)
Глюкагон	Вырабатывается альфа-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. Увеличивает глюконеогенез, гликогенолиз, кетогенез в печени и липолиз в жировой ткани. Тормозит поглощение глюкозы тканями
Глюкокортикоиды (кортизол и др.)	Вырабатываются в корковом слое надпочечников. Активируют в печени глюконеогенез и тормозят потребление глюкозы периферическими тканями, блокируя действие инсулина на уровне мембранных ферментов-переносчиков. Увеличивают липолитический эффект адреналина и соматотропного гормона в жировой ткани
Адреналин	Вырабатывается в мозговом слое надпочечников. Активирует гликогенолиз в печени и мышцах и тормозит поглощение глюкозы тканями. Увеличивает липолиз жировой ткани и секрецию глюкагона
Андрогены* (тестостерон)	Вырабатываются в корковом слое надпочечников, а также в семенниках. Низкий уровень тестостерона увеличивает инсулинорезистентность. У женщин гиперандрогенные состояния (синдром поликистоза яичников) увеличивают инсулинорезистентность и риск СД2

с ограничением легкоусвояемых углеводов, иногда возможна инсулинотерапия. Таким образом, инсулиновая недостаточность, обусловленная особенностями СТГ, может лежать в основе развития гипергликемии и СД2. При этом инсулиновая недостаточность может быть также следствием самой гипергликемии, так как продукты перекисного окисления липидов, имеющие место при данной патологии, способны приводить к дистрофии и гибели бета-клеток поджелудочной железы, являющейся высокочувствительной к оксидативному стрессу [14].

Инсулинорезистентность (ИР), развивающаяся в результате вышеуказанных факторов и являющаяся ведущим патогенетическим механизмом нарушений углеводного обмена при ХОБЛ, и неадекватная секреция инсулина могут усиливать друг друга. В результате компенсаторной гиперинсулинемии возрастают ИР и потребность в выработке инсулина, что ведет к развитию гипергликемии. Гипергликемия приводит к окислительному стрессу, вызванному аутоокислением глюкозы, и вызывает повреждения фосфолипидного слоя плазматических мембран бета-клеток и тканей-мишеней. Это способствует прогрессированию ИР, секреторные возможности инсулярного аппарата снижаются из-за апоптоза бета-клеток [15]. Таким образом, создается многоуровневый патологический круг, на фоне которого имеет место коморбидность. Как показали проведенные исследования, окислительный стресс у пациентов с риском развития нарушений углеводного обмена может обуславливать ИР еще за 10–15 лет до клинических проявлений нарушения гликемии [16].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КОМОРБИДНОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Было показано, что ХОБЛ является фактором риска СД2. Согласно современным представлениям, ХОБЛ является системным заболеванием, вовлекающим в патологический процесс многие органы и системы. В его основе лежат такие факторы, как хронический воспалительный процесс, не только касающийся респираторного тракта, но и имеющий системный характер, а также гипоксемия, курение, малоподвижный образ жизни и др. Однако они являются и причиной развития СД2. Именно эта общность в патогенезе указанных заболеваний и характер причинно-следственной связи и легли в основу нашей гипотезы о том, что ХОБЛ является фактором риска СД2. При этом данный фактор встречался с высокой достоверностью чаще у больных ХОБЛ ($p < 0,001$), чем в популяции, тогда как в когорте больных СД2 показатели распространенности ХОБЛ не превышали контрольных значений [17]. На данном этапе исследования ограничивались представлением о том, что ведущая роль в инициации механизмов, приводящих к развитию СД2, принадлежит ИР [1]. Исследования другой обструктивной патологии легких, обусловленной аллергическим воспалением при бронхиальной астме, исключали подобную связь [2].

Целый ряд работ подтверждает гипотезу о наличии тесной взаимосвязи ХОБЛ и СД2 и их патогенетических механизмов. Связь между этими двумя болезнями сложна, многофакторна и не всегда понятна, но ее изучение

и раскрытие могут оказать положительное влияние на подход к лечению этих высокозначимых социальных заболеваний. Понимание сути их частого совместного протекания важно для совершенствования и разработки новых методов диагностики и терапевтических подходов к этим заболеваниям [18]. В частности, СД2 может негативно влиять на качество жизни и исходы ХОБЛ, учитывая наличие потенциальных общих связей между ними, таких как системное воспаление, окислительный стресс, гипоксемия и гипергликемия [19]. На выраженную негативную роль коморбидности ХОБЛ и СД2 указывают исследования Ho T.W. и соавт. (2017) [20], которые провели когортное исследование пациентов из базы данных долгосрочного медицинского страхования на Тайване в период с 2000 по 2013 гг. Для идентификации факторов риска, ассоциированных с СД2, и оценки прогноза у пациентов с СД2 и ХОБЛ применялась модель пропорциональных рисков Кокса. Диагностированный ранее СД2 имел место у 332 (16%) пациентов с ХОБЛ, у которых выявлялся значительно более высокий коэффициент риска [1,244, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,010–1,532] в отношении смертности, чем у пациентов только с ХОБЛ. В течение 10-летнего периода наблюдения у 304 (19%) из 1568 пациентов с ХОБЛ развился СД. Выживаемость у пациентов с ХОБЛ и СД была меньшей, чем в контрольной группе ($p = 0,027$) [20].

СД2, по различным оценкам, поражает 2–37% пациентов с ХОБЛ. Компенсация СД2 также может коррелировать с качеством жизни и функцией внешнего дыхания (ФВД). Для изучения этой корреляции у больных, поступивших в стационар с обострением ХОБЛ, Mekov E.V. и соавт. (2016) [21] провели исследование, в которое были включены 152 пациента. Всем была выполнена спирометрия. 13,2% (20/152) пациентов имели давний стаж СД2, у 21,7% (33/152) СД2 был диагностирован впервые, а у 30,9% (47/152) имел место преддиабет. Нелеченый СД2 ассоциировался как со снижением качества жизни, так и с ухудшением ФВД. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) отрицательно коррелировал с ФВД, а пациенты, госпитализированные с обострением ХОБЛ, имели высокий риск нарушения углеводного обмена [21]. Gläser S. и соавт. (2015) [22] провели поиск литературы, посвященной взаимосвязи ХОБЛ и СД2, используя базы данных PubMed. Полученные результаты свидетельствуют о значительном взаимоотягочающем влиянии этих заболеваний. При этом СД2 может способствовать прогрессированию и ухудшению прогноза ХОБЛ, что может быть результатом прямого воздействия на легкие механизмов воспаления или восприимчивости к бактериальной инфекции и гипергликемии. И наоборот, ХОБЛ увеличивает риск развития СД2 вследствие воспалительных процессов и/или побочных эффектов, связанных с применением высоких доз кортикостероидов [22].

Для оценки распространенности сопутствующих заболеваний у пациентов был проведен метаанализ 11 исследований, включавших 47 695 183 пациента с ХОБЛ и 47 924 876 пациентов без ХОБЛ. Средний возраст пациентов с ХОБЛ составил $66,66 \pm 8,72$ года, $55,4 \pm 11,9\%$ пациентов составляли мужчины. Распространенность СД2 (отношение шансов (ОШ) 1,22; 95% ДИ 1,07–1,38; $p = 0,003$) оказалась значительно выше у пациентов с ХОБЛ, чем в контрольной группе [23]. Оценивая распространенность

СД2 при ХОБЛ, Mannino D.M. и соавт. (2008) [24] проанализировали данные 20 296 пациентов в возрасте ≥ 45 лет. Выборка была стратифицирована на основе данных о ФВД в соответствии с критериями Глобальной инициативы по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ. В моделях логистической регрессии, учитывающих возраст, пол, расу, курение, индекс массы тела и образование, у субъектов с 3-й или 4-й стадией ХОБЛ имела место более высокая распространенность СД2 (ОШ 1,5; ДИ 95% 1,1–1,9). Эти данные ассоциировались с высокой частотой госпитализации и смертности, которая была выше у людей с нарушениями ФВД. Нарушение ФВД также связывалось с более высоким риском развития коморбидной патологии [24].

С целью изучения связи ХОБЛ с риском развития СД2 Rasmussen S.M. и соавт. (2018) [25] были проведены систематический обзор и метаанализ когортных и тематических исследований, которые осуществлялись двумя авторами независимо друг от друга. Скорректированные данные объединялись с использованием модели со случайными эффектами для расчета суммарных коэффициентов шансов и соответствующих 95% ДИ. Было выделено четыре когортных и три исследования «случай-контроль», в которых приняли участие 1 369 560 пациентов, из которых 42 716 страдали ХОБЛ. Метаанализ скорректированных данных из всех семи исследований показал, что в группе ХОБЛ риск развития СД2 оказался выше, чем в группе без нее [25].

Легочная гипертензия (ЛГ) является распространенным осложнением ХОБЛ. Недавние исследования показали, что СД2 является плохим прогностическим фактором у пациентов с ХОБЛ, однако связь между СД2 и ЛГ при хронических респираторных заболеваниях остается неясной. Takahashi T. и соавт. (2018) [26] попытались выяснить, является ли СД2 предиктором ЛГ у пациентов с ХОБЛ. В проспективном анализе приняли участие 386 пациентов. Показатели градиента давления трикуспидальной регургитации при трансторакальной эхокардиографии, свидетельствующие о ЛГ, составили ≥ 40 мм рт. ст. Сравнивались клинические характеристики и влияние СД2 на пациентов с ХОБЛ и без нее. Из 386 пациентов у 42 (10,9%) была диагностирована ЛГ; у них же отмечалась более высокая степень частоты осложнений СД2. Многовариантный логистический регрессионный анализ показал, что наличие СД (ОШ 2,935; 95% ДИ -1,505–5,725; $p=0,002$) ухудшало ЛГ у больных с ХОБЛ. Таким образом, СД2 не только ассоциировался с ЛГ, но и явился независимым фактором прогнозирования ЛГ у пациентов с ХОБЛ [26]. Lee C.T. и соавт. (2013) попытались выяснить, является ли ХОБЛ фактором риска СД2 в азиатской популяции [27]. Из национальной базы данных исследований в области медицинского страхования Тайваня были проанализированы данные 16 088 пациентов, включая 8044 пациента с ХОБЛ и 8044 — без нее. За время 5,5-летнего наблюдения у пациентов с ХОБЛ был выявлен значительно более высокий уровень заболеваемости СД2, чем в контрольной группе ($p<0,001$). ХОБЛ была достоверно ассоциирована с риском развития СД2 (ОШ 1,41; ДИ 1,23–1,63; $p<0,001$) после корректировки на пол, возраст, социальные условия, страховые взносы, лечение стероидами, наличие гипертонии, ИБС и цереброваскулярных заболеваний [27].

Кроме мнения, подтверждающего роль хронического воспаления, гипоксии и других факторов, присущих как для ХОБЛ, так и для СД2, выдвинуто предположение, что связь между СД2 и ХОБЛ в немалой степени может быть объяснена наличием общих генетических факторов. Это соотносится с информацией о том, что ХОБЛ — одна из главных причин заболеваемости и смертности в мире и связана с некоторыми системными заболеваниями, например, СД2. В 2015 г. Meteran H. и соавт. провели исследование, целью которого стало изучить связь между СД2 и ХОБЛ у близнецов во взрослом возрасте и определить, насколько сопутствующая патология между этими заболеваниями связана с общими факторами генетики или экологии [28]. Были сопоставлены данные вопросника по хроническому бронхиту (ХБ) у 13 649 близнецов в возрасте 50–71 года из Датского реестра близнецов и данные о СД2 из Датского национального реестра пациентов. У лиц с ХБ риск развития СД2 оказался больше, чем без него (3,5 против 2,3%), ОШ=1,57; ДИ 1,10–2,26; $p=0,014$. Еще более высоким он оказался при ХОБЛ по сравнению с пациентами без нее (6,6 против 2,3%), ОШ=2,62; ДИ 1,63–4,2; $p<0,001$ [28]. Результаты остались прежними после поправки на возраст, курение, пол и ИМТ. При этом, согласно классическому моделированию с помощью близнецов, предполагалось, что на данный фенотипический признак влияют генетические факторы и факторы окружающей среды. Эти факторы могут быть разложены на аддитивные генетические воздействия (А), представляющие собой сумму эффектов всех аллелей, влияющих на признак, негенетические влияния (D), представляющие взаимодействия между аллелями на одном и том же или разных локусах, общие факторы окружающей среды (C) и уникальные экологические факторы (E). Была применена специальная генетическая модель (ACE) для анализа, позволяющая оценить генетическую и экологическую взаимосвязь между ХБ, ХОБЛ и СД2. Исследование показало, что у лиц с ХБ и в большей степени с ХОБЛ повышен риск развития СД2 в 1,5 и 2,5 раза соответственно. Было показано, что С-реактивный белок, являющийся общим неспецифическим маркером воспаления и наличия сопутствующей патологии (в том числе кардиоваскулярной), значительно подвержен влиянию генетических детерминант [29]. При этом последние объясняют 33% и 43% соответственно корреляции между ХБ и СД2 и между ХОБЛ и СД2. Однако результаты не были статистически значимыми, вероятно, из-за небольшого числа пораженных пар близнецов, особенно с СД2 [28].

Отраженный выше анализ свидетельствует о несомненном взаимоотягивающем влиянии ХОБЛ и СД2. При этом с позиции первичности, учитывая данные, полученные нами ранее, мы все же больше склоняемся к мнению о том, что имеет место не случайное сочетание протекания во времени СД2 и ХОБЛ, а коморбидность, инициатором, причинным фактором в которой выступает ХОБЛ. И это не противоречит пониманию, отраженному выше.

Однако надо отметить, что хотя СД2 является распространенной сопутствующей патологией у пациентов с ХОБЛ, все еще остаются вопросы относительно связи между этими заболеваниями. Rogliani P. и соавт. (2014) ретроспективно оценили данные пациентов, страдающих ХОБЛ, в период между 2010 и 2012 гг. [30]. Исследуемая

популяция была проанализирована по группам с учетом возраста, пола, индекса массы тела (ИМТ), статуса курения, функции легких, сопутствующих заболеваний и получаемой фармакотерапии. Из 493 пациентов с ХОБЛ 92 (18,7%) страдали СД2 без существенных гендерных различий. Распространенность была одинаковой среди разных возрастных групп, но связь была сильнее у пациентов моложе 65 лет. Значимая ассоциация имела место только у пациентов с ожирением и у пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени, но не с легкой степенью ХОБЛ. Ассоциация с СД2 была более выраженной у пациентов с ХОБЛ по сравнению с общей популяцией и коррелировала с увеличением ИМТ и наличием других сопутствующих заболеваний, что позволяет предположить, что оба заболевания могут быть мишенью системного воспаления [30].

РОЛЬ КОНТРИНСУЛЯРНЫХ ГОРМОНОВ В НАРУШЕНИИ ГОМЕОСТАЗА ГЛЮКОЗЫ И ИХ ИЗУЧЕНИЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Роль КИГ в гомеостазе глюкозы и развитии гипергликемии информативно прослеживается на фоне синдрома гиперметаболизма при критических состояниях у лиц без диабета, когда имеет место повышение уровня КИГ [31–33]. Было показано, что в механизмы, лежащие в основе развития гипергликемии, входит выброс катехоламинов, кортикостероидов и медиаторов, участвующих в процессах воспаления. У таких больных гипергликемия может быть вызвана и ятрогенными причинами (например, введением симпатомиметиков или глюкокортикоидов) [33]. С повышением уровня КИГ происходит активация липолиза, протеолиза и цикла Кори. Изменения пострецепторного сигнала в клетках скелетной мускулатуры происходят из-за ингибции пируватдегидрогеназы. Это ключевой фермент, посредник между циклом трикарбоновых кислот и путем гликолиза Эмбдена–Мейергофа. Снижение активности пируватдегидрогеназы приводит к неполному окислению глюкозы, способствует накоплению пирувата и стимуляции глюконеогенеза, что, в свою очередь, вызывает развитие гипергликемии [34]. Таким образом, создается порочный круг: длительное системное воспаление при ХОБЛ сопровождается оксидативным стрессом, который способствует развитию ИР, гипергликемии. На фоне гипергликемии повреждаются бета-клетки, что, прогрессируя, способствует развитию СД2 или усугубляет течение патологического процесса при его наличии.

Среди КИГ определенную значимость представляют и гормоны щитовидной железы и коры надпочечников. Это необходимые и взаимосвязанные общеадаптационные элементы организма, чем и вызвана целесообразность их одновременного изучения. Существует не очень много данных о гормонах коры надпочечников в крови при ХОБЛ, и они весьма противоречивы.

Кортизол и альдостерон — основные и наиболее изученные гормоны коры надпочечников. Результаты исследований, которые носят единичный характер, чаще свидетельствуют об их росте при ХОБЛ [35–38]. При этом в одной из работ при статистически недостоверном повышении уровня кортизола зафиксирована его прямая корреляция с интенсивностью кашля, лейкоцитозом

и лейкоцитарным индексом интоксикации и обратная связь с ИМТ [38]. Однако подобное соотношение необъяснимо и пока не является практически ценной информацией, тем более учитывая, что имеются данные о нормальном и пониженном уровнях кортизола у больных ХОБЛ [39]. Что касается минералокортикоидной функции коры надпочечников при ХОБЛ, то есть сведения об увеличении содержания альдостерона в крови больных с данной патологией. Также установлено, что его увеличение коррелирует с нарастанием тяжести заболевания, степенью оксигенации. Рост альдостерона в крови в конечном итоге способствует формированию ЛГ и хронического легочного сердца [40, 41]. Это указывает на то, что в данном случае может иметь место вторичный гиперальдостеронизм, но речь о контринсулярном действии здесь вряд ли может идти.

Определенный интерес с позиции инсулярного/контринсулярного действия могут представлять андрогены, возможные колебания исходного уровня которых в результате могут иметь некоторые гендерные отличия. Так, у мужчин дефицит андрогенов, в частности тестостерона, характеризуется проинсулярным действием, так как он предрасполагает к метаболическому синдрому и СД2. У женщин к нарушениям углеводного обмена могут приводить гиперандрогенные состояния, такие, например, как синдром поликистозных яичников. Они связаны с ИР, непереносимостью глюкозы и последующим развитием СД2 [42]. То есть в этом случае проявляется контринсулярный эффект андрогенов. Интерес к возможным последствиям дефицита андрогенов усилен тем, что за последние годы появились работы, указывающие, с одной стороны, на патогенетическую связь ХОБЛ с низким уровнем тестостерона, возникающим в результате применения глюкокортикоидов при ХОБЛ и под влиянием гипоксии и хронического воспаления. С другой стороны, андрогенный дефицит способствует нарушению механики дыхания за счет уменьшения дыхательной мышечной массы и, соответственно, снижению толерантности к физической нагрузке [43]. Таким образом, усиливается «порочный круг» в патогенезе коморбидности ХОБЛ и СД2. Однако наличие прямой связи андрогенного дефицита, в частности низкого уровня тестостерона, и СД2 неочевидна и требует дополнительного подтверждения. Возможно, некоторые факторы образа жизни, повышающие риск СД2, также повышают риск низкого уровня тестостерона. На это также указывает тот факт, что здоровое питание, физические упражнения и способы лечения оказывают положительный эффект на коррекцию как уровня тестостерона, так и СД2. Ну и, наконец, интерес с позиции вышеизложенного представляет непосредственная положительная роль андрогенов в реабилитации больных ХОБЛ. На основании систематического обзора большого количества работ и метаанализа был сделан вывод о том, что у больных ХОБЛ имело место значимое снижение уровня тестостерона и терапия тестостероном улучшает результаты физической нагрузки, а именно пиковую силу мышц и пиковую нагрузку [44].

За последние годы установлено, что дефицит тестостерона, коррелируя с увеличением ИР, более высокими уровнями триглицеридов и наличием гипертонии, связан с различными компонентами метаболического синдрома. Этот синдром сопряжен с риском развития

сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся основной причиной летальности при СД2. Заместительная терапия тестостероном у пациентов с дефицитом тестостерона и СД2 и/или метаболическим синдромом показала снижение резистентности к инсулину, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов и улучшение гликемического контроля [45]. Сравнительная характеристика состояния гормонального фона у курящих и некурящих мужчин со стабильным течением ХОБЛ показала обратную корреляцию показателей уровня тестостерона в крови со степенью тяжести, стажем курения, выраженностью кашля и прямую корреляцию со значениями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду [46]. Поэтому изучение механизма положительного действия на гомеостаз инсулина и глюкозы эстрогенов, синтезируемых из тестостерона, является весьма перспективным направлением в плане коррекции нарушений углеводного обмена при ХОБЛ, о чем свидетельствуют работы в этом направлении [46, 47].

Имеются сведения о снижении выработки другого андрогена — дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) при ХОБЛ, вырабатываемого в основном корой надпочечников и лишь в 8–10% гонадами. Также отражается взаимосвязь его уровня в крови с клиническими особенностями заболевания, показателями обструкции дыхательных путей, гипоксемией и гиперкапнией, фазой обострения, ремиссией и тяжестью заболевания [47–50]. У больных ХОБЛ установлено понижение уровня ДГЭАС в крови и, наоборот, повышение уровня альдостерона и кортизола. Эти процессы связываются с обострениями и тяжестью заболевания. Также исследователи выяснили, что существует обратная связь содержания ДГЭАС с длительностью заболевания, стадией ХОБЛ, клинической картиной [50].

Примечателен факт снижения ДГЭАС у больных ХОБЛ, выявленный в аспекте исследования биологического старения у них [51]. Он является дополнительным подтверждением того, что, с одной стороны, возраст свыше 60 лет является фактором риска развития СД2, с другой — указывает на влияние уровня КИГ на состояние углеводного обмена. Относительно связи уровня содержания в крови гормонов щитовидной железы и ХОБЛ можно отметить, что в нескольких работах зарегистрирован факт снижения в крови больных ХОБЛ общего трийодтиронина (Т3) [38]. Однако интерпретация этих данных и оценка возможностей их использования встречаются у нас затруднения. При этом полученные данные, указывающие на повышенный оксидативный стресс в условиях низкой Т3-ХОБЛ и, вероятно, необходимость в модуляции антиоксидантной системы, возможно, в данном случае заслуживают внимания [52]. Наряду с этим установлена обратная корреляция между уровнем общего Т3 и тяжестью заболевания, степенью гипоксемии и медиаторами провоспаления. Выявлена связь изменения в функции легких и газов артериальной крови с концентрациями свободного трийодтиронина (FT3) у пациентов с ХОБЛ [53]. Вместе с тем тесты функции щитовидной железы у пациентов с ХОБЛ показали значительное увеличение средних значений FT3 [54]. По мере увеличения тяжести ХОБЛ средние значения свободного Т3 значительно увеличивались. При этом отмечена значительная отрицательная корреляция между уровнями FT3 и пар-

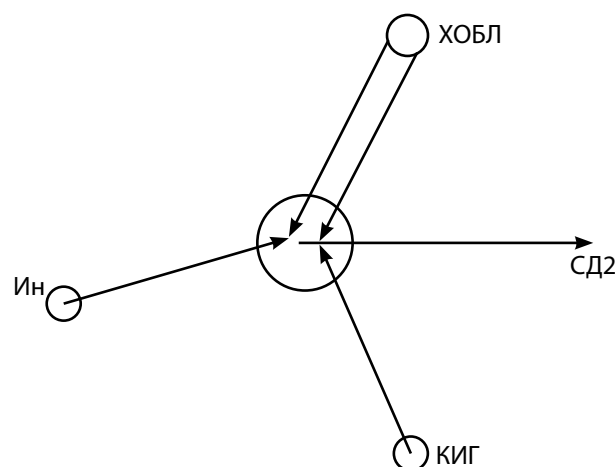


Рис. Звенья гормональной системы, обеспечивающей гомеостаз глюкозы, их взаимоотношения, роль хронической обструктивной болезни легких в их нарушениях и патогенезе сахарного диабета 2 типа.

циальным давлением кислорода (PaO_2) и положительная корреляция между уровнями общего Т3 и парциальным давлением углекислого газа ($PaCO_2$). Значительная отрицательная корреляция наблюдалась между уровнем FT3 и легочными функциональными тестами пациентов. Продемонстрирована значительная взаимосвязь между уровнем тиреотропных гормонов и частотой обострений ХОБЛ, что предполагает целесообразность диагностики нарушения функции щитовидной железы с целью уменьшения количества обострений и улучшения качества жизни пациентов с ХОБЛ [55].

Таким образом, неразрывная функциональная связь КИГ с инсулином, обеспечивающая гомеостаз глюкозы, и значительная патогенетическая связь ХОБЛ и нарушений углеводного обмена, в которой иницирующую роль играет ХОБЛ, что мы проиллюстрировали в упрощенной схеме (рисунок), предполагает немалую роль КИГ в патогенезе коморбидности ХОБЛ и СД2.

При этом можно подчеркнуть, что изменение уровня КИГ влияет на одно из ключевых звеньев «порочного круга» в патогенезе данной коморбидности, в частности на оксидативный стресс, усугубляя его. Именно это звено во многом является узловым, сопровождая длительное системное воспаление при ХОБЛ, обуславливая развитие ИР и гипергликемии, на фоне которой повреждаются бета-клетки, и процесс, прогрессируя, способствует развитию СД2 или усугубляет течение уже имеющегося патологического процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы свидетельствует, что КИГ играют весьма заметную роль в развитии СД2 при ХОБЛ, воздействуя и усугубляя его ведущие патогенетические звенья, являющиеся во многом общими для этих социально значимых заболеваний. Однако, несмотря на потенциальную важность КИГ в патогенезе СД2 при ХОБЛ, эта проблема остается неизученной. Имеются лишь ограниченные и противоречивые данные об уровне гормонов коры надпочечников, которые пока не представляют

возможности их практического применения. Аналогичная картина касается данных по исследованию гормонов щитовидной железы у данного контингента больных. И интерпретация факта снижения в крови больных ХОБЛ ТЗ встречает затруднения как в аспекте их интерпретации, так и использования. Некоторое понимание и практический интерес представляют результаты исследования андрогенов при коморбидности ХОБЛ и СД2, указывающие на связь СД2 и изменения уровня тестостерона в этом случае, что открывает определенные диагностические и лечебные перспективы. Но это требует еще уточнения и соответствующих разработок. Поэтому проблема роли КИГ в патогенезе СД2 при ХОБЛ, оставаясь малоизученной, является большим полем для деятельности ее исследователей. Все это не только нацеливает на изучение патогенеза коморбидности ХОБЛ и СД2 и расширение

знаний в этом плане, но и составляет перспективы для совершенствования диагностики и терапевтического воздействия в плане коррекции нарушений углеводного обмена при ХОБЛ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, выразил 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. Кобылянский В.И. Нарушение углеводного обмена при хронической обструктивной болезни легких // Клиническая медицина. — 2016. — Т. 94. — №6. — С. 405-410. [Kobylyansky VI. Disorders of carbohydrate metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Klin. med.* 2016;94(6):405-410 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-6-405-410>.
2. Кобылянский В.И., Бабдажанова Г.Ю., Суноцов Ю.Н., Нагорный А.Б., и др. Связь хронических воспалительных заболеваний легких и сахарного диабета / XII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Казань; 2007. — 59 с. [Kobylyansky VI, Babdazhanova GYu, Sunocov YuN, Nagorniy AB, et al. Svyaz' hronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniy legkih i saharnogo diabeta. XII Nacional'nyj kongress po boleznyam organov dyhaniya. Kazan'; 2007: 59. (In Russ.)].
3. Mirrakhimov AE. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11(1):132. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-132>
4. Сергеева В.А., Харьковская Ю.О. Сахарный диабет 2-го типа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: акцент на проблеме // Практическая пульмонология. — 2019. — №4. — С. 18-23. [Sergeeva VA, Har'kova YuO. Saharnyj diabet 2-go tipa u pacientov s hronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkih: akcent na probleme. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2019;(4):18-23. (In Russ.)].
5. Зайко Н.Н., Быць Ю.В., Крышталев Н.В. Патологическая физиология. Нарушение углеводного обмена. — Киев: ВСИ «Медицина»; 2015. [Zajko NN, Byc'YUV, Kryshchal' NV. Patofiziologiya. Narushenie uglevodnogo obmena. Kiev: VSI «Medicina»; 2015. (In Russ.)].
6. Karras SN, Koufakis T, Tsekmeikidou X, et al. Increased parathyroid hormone is associated with higher fasting glucose in individuals with normocalcemic primary hyperparathyroidism and prediabetes: A pilot study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;160(1):107985. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107985>
7. Han M, Cao X, Zhao C, et al. Assessment of Glycometabolism Impairment and Glucose Variability Using Flash Glucose Monitoring System in Patients With Adrenal Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.544752>
8. Karras S, Annweiler C, Kiortsis D, et al. Improving Glucose Homeostasis after Parathyroidectomy for Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism with Co-Existing Prediabetes. *Nutrients.* 2020;12(11):3522. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12113522>
9. Ferrau F, Albani A, Ciresi A, et al. Diabetes Secondary to Acromegaly: Physiopathology, Clinical Features and Effects of Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9(11):3522. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00358>
10. Taylor R. Type 2 Diabetes: Etiology and reversibility. *Diabetes Care.* 2013;36(4):1047-1055. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-1805>
11. Овсянников В.Г. Нарушения углеводного обмена / В кн. Общая патология (патологическая физиология). Часть I (общая патофизиология). Изд. 4. — Ростов-н/Д: ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 2017. — С. 158-164. [Ovsyannikov VG, Narusheniya uglevodnogo obmena. In: Obshchaya patologiya (patologicheskaya fiziologiya). Part I (obshchaya patofiziologiya). Ed. 4. Rostov-n/D: FGBOU VO RostGMU Minzdrava Rossii; 2017:158-164. (In Russ.)].
12. Михайличенко В.Ю., Столяров С.С. Роль инсулярных и контринсулярных гормонов в патогенезе аллоксанового сахарного диабета у крыс в эксперименте // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — Т. 4. [Mihajlichenko VYu, Stolyarov SS. Role of insular and contra-insular hormones in the pathogenesis of alloxan diabetes in rats in the experiment. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015;4. (In Russ.)]. Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21235>. Ссылка активна на 25.07.2020.
13. Дедов И.И., Молитвословова Н.Н., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии // Проблемы Эндокринологии. — 2013. — Т. 59. — №6. — С. 4-18. [Dedov II, Molitvoslova NN, Rozhinskaia LI, Mel'nichenko GA. Russian association of endocrinologists national practice guidelines (clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment). *Problems of Endocrinology.* 2013;59(6):4-18. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20135964-18>
14. Vela-Guajardo JE, Garza-González S, García N. Glucolipotoxicity-induced oxidative stress is related to mitochondrial dysfunction and apoptosis of pancreatic β -cell. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16. doi: <https://doi.org/10.2174/1573399816666201103142102>
15. Newsholme P, Keane KN, Carlessi R, Cruzat V. Oxidative stress pathways in pancreatic β -cells and insulin-sensitive cells and tissues: importance to cell metabolism, function, and dysfunction. *Am J Physiol Physiol.* 2019;317(3):C420-C433. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00141.2019>
16. Freeman A.M., Penning N. Insulin Resistance. Review. In: StatPearls [Internet]. Доступно по ссылке <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939616>. Ссылка активна на 26.02.2021.
17. Кобылянский В.И., Бабдажанова Г.Ю. К диагностике нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета у больных хронической обструктивной болезнью легких // Российский медицинский журнал. — 2014. — №1. — С. 26-29. [Kobylyansky VI, Babdazhanova GYu. K diagnostike narusheniya tolerantnosti k glyukoze i saharnogo diabeta u bol'nykh hronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkih. *Rossiyskij medicinskij zhurnal.* 2014;1:26-29. (In Russ.)].
18. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, et al. Targeting Mechanisms Linking COPD to Type 2 Diabetes Mellitus. *Trends Pharmacol Sci.* 2017;38(10):940-951. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2017.07.003>
19. Katsiki N, Steiropoulos P, Papanas N, Mikhailidis DP. Diabetes Mellitus and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Overview. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;38(10):940-951. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1038-3883>

20. Ho T-W, Huang C-T, Ruan S-Y, et al. Diabetes mellitus in patients with chronic obstructive pulmonary disease-The impact on mortality. Loukides S, ed. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175794. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175794>
21. Mekov EV, Slavova YG, Genova MP, et al. Diabetes Mellitus Type 2 in Hospitalized COPD Patients: Impact on Quality of Life and Lung Function. Loukides S, ed. *Folia Med (Plovdiv)*. 2016;58(1):36-41. doi: <https://doi.org/10.1515/folmed-2016-0005>
22. Gläser S, Krüger S, Merkel M, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Diabetes Mellitus: A Systematic Review of the Literature. Loukides S, ed. *Respiration*. 2015;89(3):253-264. doi: <https://doi.org/10.1159/000369863>
23. Yin H, Yin S, Lin Q, et al. Prevalence of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients. Loukides S, ed. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(19):e6836. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006836>
24. Peng Y, Zhong G-C, Wang L, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, lung function and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Loukides S, ed. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):137. doi: <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1178-y>
25. Malte Rasmussen S, Brok J, Backer V, et al. Association Between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2018;15(5):526-535. doi: <https://doi.org/10.1080/15412555.2018.1532495>
26. Takahashi T, Yoshihisa A, Sugimoto K, et al. Associations between diabetes mellitus and pulmonary hypertension in chronic respiratory disease patients. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205008. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205008>
27. Lee CT, Mao IC, Lin CH, Lin SH, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: a risk factor for type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(11):1113-1119. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.12147>
28. Meteran H, Backer V, Kyvik KO, et al. Comorbidity between chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes: A nationwide cohort twin study. *Respir Med*. 2015;109(8):1026-1030. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.05.015>
29. Hersh CP, Miller DT, Kwiatkowski DJ, Silverman EK. Genetic determinants of C-reactive protein in COPD. *European Respiratory Journal*. 2006;28:1156-1162. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00147805>
30. Rogliani P, Calzetta L, Segreti A, et al. Diabetes mellitus among outpatients with COPD attending a university hospital. *Acta Diabetol*. 2014;51(6):933-940. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0584-0>
31. *Справочник химика 21*. Химия и химическая технология. Глюконеогенез из пирувата. [*Spravochnik himika 21*. Himiya i himicheskaya tekhnologiya. Glyukoneogenez iz piruvata. (In Russ.)]. Доступно по ссылке: chem21.info/info/611582. Ссылка активна на 25.07.2020.
32. Моргунов Л.Ю. Гипергликемия критических состояний у пациентов без диабета // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2018. — Т. 7. — №2. — С. 14-25. [Morgunov Lyu. Giperglikemiya kriticheskikh sostoyanij u pacientov bez diabeta. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018;7(2):14-25. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.1024411/2304-9529-2018-12001>
33. Dias JP, Joseph JJ, Kluwe B, et al. The longitudinal association of changes in diurnal cortisol features with fasting glucose: MESA. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;119:104698. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104698>
34. Deitch EA, Vincent J-L, Windsor A. *Sepsis and multiple organ dysfunction: a multidisciplinary approach*. Philadelphia, Pa: W. B. Saunders; 2002.
35. Никитин В.А., Васильева Л.В., Титова Л.А. Применение в комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких низкоинтенсивного лазерного излучения для стимуляции функции надпочечников у мужчин с гормональными нарушениями // *Пульмонология*. — 2015. — Т. 25. — №5. — С. 581–585. [Nikitin VA, Vasil'eva LV, Titova LA. Primenenie v kompleksnoj terapii hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya dlya stimulyacii funkcii nadpochechnikov u muzhchin s gormonal'nymi narusheniyami. *Pul'monologiya*. 2015;25(5):581–585. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18093/0869&0189&2015&25&5&581&585>
36. Добрынина Е.А., Титова Л.А. Анализ андрогенного статуса у женщин, больных хронической обструктивной болезнью легких // *Здоровье и образование в XXI веке*. — 2018. — Т. 20. — №1. — С. 20-23. [Dobrynina EA, Titova LA. Analiz androgenogo statusa u zhenshchin, bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkih // *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2018;20(1):20-23. (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-1>
37. Титова Л.А., Никитин В.А., Бурлачук В.Т. Взаимосвязь показателей стероидных гормонов, оксидативного статуса и уровня бронхообструкции у больных хронической обструктивной болезнью // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2013. — Т. 20. — №2. — С. 159-161. [Titova LA, Nikitin VA, Burlachuk VT. Correlation between values of steroid hormones, oxidative status and level of bronchial obstruction in the patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij*. 2013;20(2):159-161. (In Russ.)].
38. Павлова О.В., Кичигин В.А., И.В. Мадянов. Функциональное состояние надпочечников и щитовидной железы у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Вестник Чувашского университета*. — 2012. — № 3. — С. 456-462. [Pavlova OV, Kichigin VA, Madyanov IV. The functional state of the adrenal and thyroid glands in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin of the Chuvash University*. 2012;3:456-462. (In Russ.)].
39. Никитин В.А., Васильева Л.В., Титова Л.А. Комплексная гендерно-гормонопродуцирующая терапия мужчин с хронической обструктивной болезнью легких // *Вестник новых технологий*. — 2014. — Т. 21. — №2. — С. 77-79. [Nikitin VA, Vasil'eva LV, Titova LA. Kompleksnaya genderno-gormonoproduciuyushchaya terapiya muzhchin s hronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkih. *Vestn. novykh tekhnologij*. 2014;21(2):77-79. (In Russ.)].
40. Пуртова Л.Л. Изменения кардиореспираторной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем у больных хроническим обструктивным бронхитом с наличием хронического легочного сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тюмень; 2002. [Purtova LL. Izmeneniya kardiorespiratornoj i renin-angiotenzin-al'dosteronovoj sistem u bol'nyh hronicheskim obstruktivnym bronhitom s nalichiem hronicheskogo legochnogo serdca. [dissertation]. Tyumen'; 2002. (In Russ.)].
41. Calvier L, Legchenko E, Grimm L, et al. Galectin-3 and aldosterone as potential tandem biomarkers in pulmonary arterial hypertension. *Heart*. 2016;102(5):390-396. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308365>
42. Navarro G, Allard C, Xu W, Mauvais-Jarvis F. The role of androgens in metabolism, obesity and diabetes in males and females. *Obesity*. 2015;23(4):713-719. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21033>
43. Joaquim Gea J, Pascual S, Casadevall C, et al. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings. *J Thorac Dis*. 2015;7(10):E418-E438. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.04>
44. Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, et al. Endogenous testosterone level and testosterone supplementation therapy in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2013;3(8):e003127. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003127>
45. Dumas de La Roque E, Savineau J-P, Metivier A-C, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) improves pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A pilot study. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73(1):20-25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2011.12.005>
46. Подзолков В., Медведев И., Ишина Т., и др. Андрогенный дефицит у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *Врач*. — 2011. — №8. — С. 75-78. [Podzolkov V, Medvedev I, Ishina T, et al. Androgen deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Vrach*. 2011;8:75-78. (In Russ.)].
47. Павлова О.В., и др. Содержание дегидроэпиандростерона сульфата в крови у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Практическая медицина*. — 2012. — Т. 6. — С. 28-31. [Pavlova OV, et al. Soderzhanie degidroepiandrosterona sulfata v krvi u bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkih. *Prakticheskaya medicina*. 2012;6:28-31. (In Russ.)].
48. Tint AN, Hoermann R, Wong H, et al. Association of sex hormone-binding globulin and free testosterone with mortality in men with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(1):59-68. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0672>
49. Подзолков В.И., и др. Сравнительная характеристика гормонального профиля у курящих и некурящих мужчин

- со стабильным течением хронической обструктивной болезни легких. *Клин. Мед.* — 2012. — №6. — С. 26-29. [Podzolkov VI, et al. Sravnitel'naya harakteristika gormonal'nogo profilya u kuryashchih i nekuryashchih muzhchin so stabil'nym techenie hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih. *Klin. Med.* 2012;6:26-29. (In Russ.)].
50. Pesce G, Triebner K, van der Plaats DA, et al. Low serum DHEA-S is associated with impaired lung function in women. *EClinicalMedicine*. 2020;23:100389. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100389>
51. Karametos I, Tsiboli P, Togousidis I, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Main Factor of Premature Aging. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(4):540. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph16040540>
52. Shoukry A, Said NS, Ayman Abd-Elrahman MN, et al. Thyroid dysfunction and inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease: Relation to severity and exacerbation. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2013;62(4):567-574. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2013.08.011>
53. Mancini A, Corbo G, Gaballo A, et al. Relationship between Plasma Antioxidants and Thyroid Hormones in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120(10):623-628. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1323808>
54. Abo El-Yazed HA, El-Bassiony MRA, Eldaboosy SAM, et al. Assessment of thyroid functions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2013. 62(3):387-391.
55. Sarinc Ulasli S, Bozbas SS, Ozen ZE, et al. Effect of thyroid function on COPD exacerbation frequency: a preliminary study. *Multidiscip Respir Med*. 2013;8(1):64. doi: <https://doi.org/10.1186/2049-6958-8-64>

Рукопись получена: 07.08.2020. Одобрена к публикации: 17.02.2021. Опубликовано online: 20.04.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Кобылянский Вячеслав Иванович, д.м.н. [**Viacheslav I. Kobylyansky**, PhD, Professor], 115682 Москва, Ореховый бульвар, д. 28 [address: 28 Orekhovy Boulevard, 115682 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1523-9669>; eLibrary SPIN: 7549-2586; e-mail: kobylyansky@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Кобылянский В.И. Роль контринсулярных гормонов в регуляции гомеостаза глюкозы и патогенезе сахарного диабета 2-го типа при ХОБЛ // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №2. — С. 93-101. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12566>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kobylyansky VI. The role of counterinsular hormones in the regulation of glucose homeostasis and the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus in COPD. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):93-101. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12566>

УЗЛОВОЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ У ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ, МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ



© Т.Е. Иванникова*, О.Б. Безлепкина, Ф.М. Абдулхабилова, А.Ю. Абросимов, М.В. Дегтярев, Н.А. Зубкова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Токсический узловой зоб (ТУЗ) — редкое заболевание, при котором причиной гипертиреоза является наличие узла или узлов, автономно секретирующих гормоны щитовидной железы. У детей и подростков данное состояние встречается крайне редко — в 5–7,5% всех случаев узлового зоба. Терапия ТУЗ направлена на купирование симптомов гипертиреоза с учетом злокачественного потенциала узлового образования. В доступной литературе отсутствуют данные о клиническом течении, сравнительных результатах цитологических и гистологических данных пациентов с ТУЗ, дебютировавшим в детском возрасте.

ЦЕЛЬ. Анализ особенностей клинического течения, сравнение результатов цитологического и гистологического исследований ТУЗ у детей и подростков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Ретроспективное одноцентровое исследование 21 пациента с одноузловым токсическим зобом, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с января 2016 г. по декабрь 2019 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Средний возраст на момент обследования составлял 13,9 года. У 13 пациентов (65%) отмечался манифестный тиреотоксикоз, у 7 (35%) — субклинический гипертиреоз. Больше половины детей — 57,1% (n=12) не получали тиреостатической терапии. Цитологическая картина у 11 пациентов (61,1%) соответствовала доброкачественным изменениям (узловой коллоидный зоб или аденоматозный зоб) — Bethesda II, у 4 пациентов — фолликулярной опухоли — Bethesda IV, у 4 детей исследование оказалось неинформативным. 19 пациентам (90,5%) было проведено хирургическое лечение (гемитиреоидэктомия). Фолликулярная аденома по результатам гистологического исследования встречалась у 44,4% детей с ТУЗ при доброкачественных результатах тонкоигольной аспирационной биопсии (Bethesda II) и в 50% — при выявлении фолликулярной неоплазии (Bethesda IV).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Впервые в Российской Федерации проведен сравнительный анализ характеристик цитологического и гистологического исследования у детей с ТУЗ.

Показательно, что только в 10,5% (n=2) случаев соответствовали цитологические и морфологические результаты. Выбор тактики радикального лечения должен учитывать высокую частоту несовпадений гистологических и морфологических исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: токсический узловой зоб; гипертиреоз; функциональная автономия; щитовидная железа.

NODULAR TOXIC GOITER IN CHILDREN: CLINICAL FEATURES, MORPHOLOGICAL VARIANTS

© Tatiana E. Ivannikova*, Olga B. Bezlepina, Fatima M. Abdulhabirova, Alexandr U. Abrosimov, Mikhail V. Degtyarev, Natalia A. Zubkova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Toxic nodular goiter (TNG) is a rare disease in which the cause of hyperthyroidism is the presence of a node or nodes that autonomously secrete thyroid hormones. With children and adolescents this condition is extremely rare — in 5–7.5% of all cases of nodular goiter. Therapy of toxic nodular goiter is aimed at relieving the symptoms of hyperthyroidism taking into account the malignant potential of the nodular formation. In the available literature, there are no data on the clinical course, comparative results of cytological and histological data in patients with toxic nodular goiter, which debuted in their childhood.

AIM: Analysis of the features of the clinical course, comparison of the results of cytological and histological studies of toxic nodular goiter in children and adolescents.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective, single-center study of 21 patients with single-nodular toxic goiter, hospitalized at the Endocrinology Research Centre in the period from January 2016 to December 2019.

RESULTS: The mean age at the time of the survey was 13.9 years. Thirteen patients (65%) had manifest thyrotoxicosis, and seven (35%) had subclinical hyperthyroidism. More than half of children — 57.1% (n = 12) did not receive thyreostatic therapy. The cytological picture in 11 patients (61.1%) corresponded to benign changes (nodular colloid goiter or adenomatous goiter) — Bethesda II, in 4 patients — follicular tumor — Bethesda IV, in 4 children the study was not informative. 19 patients (90.5%) underwent surgical treatment (hemithyroidectomy). According to the results of histological examination, follicular



adenoma was found in 44.4% of children with nodular toxic goiter with benign results of TAB (Bethesda II) and was found in 50% with revealing follicular neoplasia (Bethesda IV).

CONCLUSION: For the first time in the Russian Federation was carried out a comparative analysis of the characteristics of cytological and histological studies in children with toxic nodular goiter.

It is significant that only in 10.5% (n=2) cytological and morphological results were consistent. The choice of radical treatment tactics should take into account the high frequency of mismatches between histological and morphological studies.

KEYWORDS: toxic nodular goiter; hyperthyroidism; functional autonomy; thyroid gland.

ОБОСНОВАНИЕ

Токсический узловой зоб (ТУЗ) характеризуется появлением в щитовидной железе (ЩЖ) автономно функционирующих тиреоцитов, что является фактором риска развития тиреотоксикоза [1]. ТУЗ как причина тиреотоксикоза впервые описан в 1913 г. американским врачом Генри Стэнли Пламмером, который выделил два варианта токсического зоба: «экзофтальмический» и «аденоматозный». В 23% случаев «аденоматозный зоб» был ассоциирован с гипертиреозом и не сопровождался развитием экзофтальма [2].

ТУЗ преимущественно встречается среди взрослого населения (чаще у лиц старше 60 лет), до 10% среди всех одноузловых образований [1], тогда как в молодом возрасте встречаемость значительно реже — 5–7,5% [3].

С наибольшей частотой ТУЗ встречается в йододефицитных регионах: среди всех причин тиреотоксикоза многоузловой токсический зоб (МТЗ) встречается в 58% случаев, а одноузловой токсический зоб — в 10% [1]. Напротив, в йодообеспеченных регионах МТЗ выявляется всего в 15–30% всех случаев тиреотоксикоза [4].

Дифференцировать диффузно-токсический зоб и ТУЗ позволяет скintiграфия ЩЖ, при которой активно функционирующий узел («горячий узел») накапливает радиофармпрепарат (РФП), а окружающая тиреоидная ткань находится в состоянии супрессии (рис. 1).

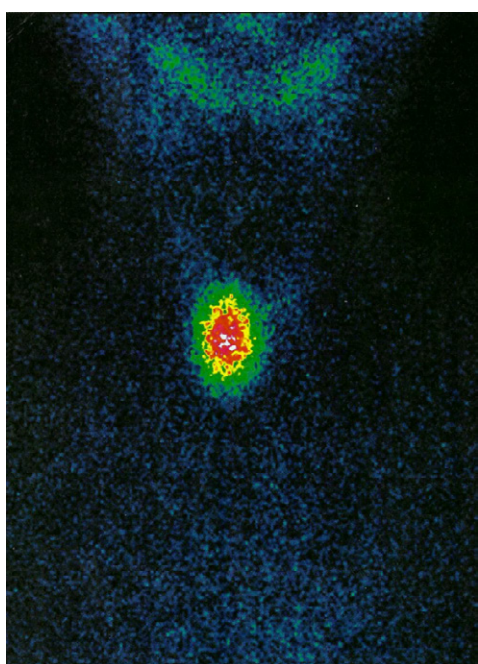


Рисунок 1. Активно функционирующий узел («горячий узел») по данным скintiграфии щитовидной железы с Тс-99м-пертехнетатом у пациента 13 лет с токсическим узловым зобом (собственное наблюдение).

В некоторых случаях автономия может носить диффузный характер за счет диссеминации автономно функционирующих участков в ЩЖ. Дополнительным критерием дифференциальной диагностики является отсутствие в сыворотке крови аутоантител к рецепторам тиреотропного гормона (АТрТТГ) при ТУЗ, в отличие от диффузно-токсического зоба (болезни Грейвса).

В настоящий момент существуют два типа радикального лечения ТУЗ — оперативное лечение и радиоiodотерапия (РЙТ). Выбор тактики лечения зависит от многих причин, в том числе обусловлен возможными рисками анестезиологических пособий в случае хирургического лечения и развития гипотиреоза после проведения РЙТ [5]. У детей РЙТ при ТУЗ проводится редко в связи с потенциальной возможностью возникновения в отдаленном периоде рака ЩЖ [6]. Риск малигнизации узловых образований ЩЖ у детей может достигать 20% [5], аналогичная тенденция возможна и в случае автономно функционирующих образований [7–10].

В связи с крайне редкой встречаемостью ТУЗ ЩЖ у детей важно обобщить клинические данные детей с этим заболеванием.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования является анализ особенностей клинического течения, сравнение результатов цитологического и гистологического исследований ТУЗ у детей и подростков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Обследование и лечение пациентов проводилось в Институте детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. В исследование включены пациенты, находившиеся в детской клинике с января 2016 г. по декабрь 2019 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 0 до 18 лет, наличие узлового зоба, наличие «горячего узла» по результатам скintiграфии, отрицательный титр АТрТТГ.

Критерии исключения: наличие диффузно-токсического зоба (болезни Грейвса), наличие узлового нетоксического зоба.

Дизайн исследования

Ретроспективное одноцентровое исследование, включающее в себя 21 пациента с одноузловым

токсическим зобом. Дети проживали в различных регионах России (г. Москва — 2, по 3 ребенка из Московской и Ярославской областей, по 2 — из Тульской и Белгородской областей и по 1 ребенку из Калужской, Тверской, Рязанской, Курганской, Липецкой, Курганской областей, республик Удмуртии, Чувашии и Татарстана). Все перечисленные регионы являются регионами с легким йодным дефицитом [11–13]. В некоторых статьях авторы описывают два или более различных фрагмента исследования, которые выполняются с разными целями (что, вообще говоря, нежелательно в рамках одной статьи). В этом случае необходимо отдельно описывать дизайн каждого из фрагментов исследования.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам было проведено комплексное клинико-гормональное и инструментальное обследование, включавшее в себя: сбор анамнеза жизни и заболевания, проведение ультразвукового исследования ЩЖ, определение содержания в сыворотке крови тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св. T_4), свободного трийодтиронина (св. T_3) и АТрТТГ, проведение тонкоигольной пункционной биопсии (ТАБ) под ультразвуковым контролем и морфологическое исследование узлового образования до и после оперативного лечения.

Методы регистрации исходов

УЗИ ЩЖ проводилось на аппарате Toshiba Aplio 500 линейным датчиком PLT-1204BX с диапазоном частот 7–18 МГц. Исследование выполнялось в стандартном положении пациента лежа на спине с запрокинутой головой и подложенным под плечи валиком. Сканирование ЩЖ осуществлялось в В-режиме и с применением режима цветового доплеровского картирования (ЦДК). Производилось измерение трех размеров обеих долей ЩЖ (длина, ширина и переднезадний размер), объем ЩЖ вычислялся по формуле J. Brunn (1981 г.):

[ширина правой доли (см) × длина правой доли (см) × толщина правой доли (см) + ширина левой доли (см) × длина левой доли (см) × толщина левой доли (см)] × 0,479. Оценивались структура ЩЖ, степень эктогенности, васкуляризация, наличие узловых образований (заведующая отделением — к.м.н. Т.В. Солдатова).

Исследование гормонов в сыворотке крови проводилось в лаборатории гормонального анализа ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующая лабораторией Л.В. Никанкина). Лабораторные исследования были выполнены на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе ARCHITECT i2000sr (ABBOTT).

С целью сравнения лабораторных данных, выполненных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и по месту жительства, проводился пересчет уровней ТТГ, св. T_4 и св. T_3 в пмоль/л с помощью калькулятора пересчета единиц измерения анализов: https://www.slimhauz.ru/stoimost/analizy/kalkulyator_analizov.

Сцинтиграфия ЩЖ проводилась в отделе радионуклидной диагностики и терапии, осуществлялась на гамма-камерах ОФЭКТ Discovery NM630 и ОФЭКТ-КТ Discovery NM/CT670 (руководитель отдела — д.м.н. П.О. Румянцев) ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с применением ^{99m}Tc -пертехнетата.

Необходимая для исследования доза РФП рассчитывалась индивидуально с помощью калькулятора вводимой активности PedDose в [МБк] и [мКи] (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator>).

Сцинтиграфия проводилась через 15–20 мин после внутривенного введения РФП в положении пациента лежа на спине, детектор гамма-камеры располагался максимально близко над шейей. Время исследования 10 мин. Затем врачом-радиологом на рабочей станции Xeleris (GI) проводилась оценка функционального состояния ЩЖ визуально и с помощью рассчитываемого программой индекса захвата РФП ЩЖ.

ТАБ узловых образований ЩЖ проводилась под контролем УЗИ с использованием иглы для внутримышечных инъекций диаметром 0,7 мм в положении больного лежа на спине с запрокинутой головой (без применения анестезиологического пособия). Цитологическое исследование пунктатов, окрашенных по Маю–Грюнвальду–Гимзе, проводилось в отделе фундаментальной патоморфологии (заведующий — д.м.н. А.Ю. Абросимов). Заключение цитологических исследований проводилось в соответствии с критериями классификации цитопатологии ЩЖ Bethesda (2009, 2017) [14].

Гистологическое исследование ткани ЩЖ, полученной в результате оперативного лечения (19 пациентов), проводилось в отделении фундаментальной патоморфологии. Тканевые образцы фиксировали 10% раствором формалина в течение 24 ч и заключали в парафиновые блоки по стандартной методике. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5 мкм, которые депарафинировали, обезжировали и окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Просмотр цитологических и гистологических стеклопрепаратов осуществлялся на микроскопах Leica/Nikon/Zeiss с увеличением 1×10, 1×20, 1×40, 1×100.

Этическая экспертиза

Проведение данного исследования одобрено локальным этическим комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ (протокол № 3 от 26.02.2020 г.).

Статистическая обработка

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка материала проводилась с использованием программ Microsoft Office Excel 2010 и статистического пакета STATISTICA (StatSoft, США). При нормальном распределении количественного признака данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего: $M \pm SEM$, если не указано другого. При отличном от нормального распределении количественного признака данные представлены в виде медианы значения и его интерквартильного размаха: Me (25; 75 перцентили), если не указано другого.

Для сравнения двух групп по количественным признакам рассчитывался критерий Стьюдента для параметрических выборок, для непараметрических — применялся тест Манна–Уитни. Взаимосвязь между двумя показателями оценивалась с использованием корреляционного анализа методом Спирмена. Для всех статистических методов значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений зафиксировано не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

За четырехлетний период (2016–2019) в круглосуточном стационаре детской клиники ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России были обследованы 166 детей с одноузловым зобом, у 12,6% из них ($n=21$) был диагностирован одноузловой токсический зоб.

Основные результаты исследования

В данной статье проанализированы данные 21 ребенка (5 мальчиков, 16 девочек) с одноузловым токсическим зобом. Возраст на момент обследования в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России составил от 6,9 до 17,9 года ($13,9 \pm 2,9$ года).

Средний возраст детей на момент манифестации заболевания составлял $12,9 \pm 2,7$ года. Следует отметить, что более чем в половине случаев (52,4%, 11/21) узловой токсический зоб протекал без явных клинических симптомов, и узел в ЩЖ был выявлен «случайно» на профилактическом осмотре. Однако при углубленном анализе анамнестических данных у каждого третьего ребенка (36,4%, 4/11) имелись такие жалобы, как слабость (25%), повышенная утомляемость (25%), тахикардия (25%), раздражительность (50%), нарушения сна (50%). Родители остальных детей ($n=10$) активно обратились к педиатру с жалобами на увеличение «объема шеи» и деформацию ее контуров. В половине случаев (5/10) зоб был единственной жалобой, у другой половины имелись жалобы на слабость (54,5%), повышенную раздражительность (45,5%), плаксивость (18,2%), чувство нехватки воздуха (18,2%), нарушения сна (9%), ощущение сердцебиения (27,3%).

Таким образом, в дебюте заболевания у 52,4% пациентов (11/21) узловой зоб был выявлен при проведении профилактических осмотров, у 23,8% — (5/21) единственной жалобой при обращении к педиатру было «увеличение объема шеи», и только каждого четвертого ребенка (23,8% (5/21)) беспокоили не только «увеличение шеи», но и специфические для тиреотоксикоза жалобы. При гормональном обследовании по месту жительства у 38,1% детей ($n=8$) выявлен субклинический гипертиреоз, у большинства детей (61,9%, $n=13$) — манифестный тиреотоксикоз. Обращает

на себя внимание тот факт, что у пациентов с манифестным тиреотоксикозом объем узловых образований был достоверно выше по сравнению с пациентами с субклиническим тиреотоксикозом. При отсутствии отличий уровней св.Т₄ у пациентов с манифестным тиреотоксикозом достоверно повышены уровни св.Т₃ и снижен уровень ТТГ, что диктует необходимость обязательного определения уровня св.Т₃ у пациентов с узловыми образованиями ЩЖ (табл. 1).

Корреляционный анализ выявил умеренную обратную корреляционную зависимость между объемом узла и уровнем св.Т₃ ($r=-0,39$).

Таким образом, в дебюте заболевания у детей с ТУЗ степень выраженности тиреотоксикоза может быть различной, однако в случаях манифестного тиреотоксикоза объем узла был достоверно больше, чем у пациентов с субклиническим тиреотоксикозом.

Все дети в течение первого года после диагностики узлового зоба были направлены для дополнительного обследования в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Медиана стажа динамики наблюдения составила 0,34 года [0,2; 1,06]. Средний возраст детей ($n=21$) при поступлении в детскую клинику составлял $13,7 \pm 2,9$ года. Более половины детей — 57,1% ($n=12$) не получали тиреостатической терапии, остальные дети ($n=9$) получали тиамазол (Ме 0,205 мг/кг [0,15; 0,31]). Медиана длительности терапии составила 1,5 мес [0,87; 2,63]. У пациентов на терапии достигнута клиничко-лабораторная компенсация. Показатели гормонального статуса у пациентов без лечения в среднем соответствовали субклиническому тиреотоксикозу. Из 12 пациентов, не получавших лечение, у 8 пациентов сохранялся субклинический гипертиреоз, у 4 пациентов — манифестный тиреотоксикоз (табл. 2).

У 8 пациентов (38%) по результатам УЗИ ЩЖ выявлена повышенная васкуляризация в объемном образовании (рис. 2).

С диагностической целью всем пациентам ($n=21$) была проведена скintiграфия ЩЖ, по результатам которой у всех пациентов был выявлен «горячий узел».

ТАБ была выполнена 19 из 21 детей: цитологическая картина у 9 пациентов (47,3%) соответствовала доброкачественным изменениям (узловой коллоидный зоб или аденоматозный зоб) — Bethesda II, у 4 пациентов (21,0%) — фолликулярной опухоли — Bethesda IV, у 3 детей исследование оказалось неинформативным. По техническим причинам ТАБ не была проведена 3 пациентам.

Таблица 1. Лабораторно-инструментальные данные пациентов при первичном обследовании по месту жительства

Тиреоидный статус	Возраст, лет	ТТГ, мМЕ/л (0,43–4,2)	св.Т ₄ , пмоль/л (10,1–17,9)	св.Т ₃ , пмоль/л (2,8–6,3)	АТрТТГ, МЕ/л (0–1,75)	Объем ЩЖ, см ³	Объем узла, см ³
Субклинический тиреотоксикоз ($n=8$)	$12,8 \pm 1,5$	0,07 [0,04; 0,2]	12,7 [10,8; 14,6]	4,2 [4,1; 4,6]	0,3	14,9 [9,9; 19,4]	2,59 [0,54; 4,5]
Манифестный тиреотоксикоз ($n=13$)	$12,7 \pm 3,3$	0,01 [0,008; 0,02]	19,7 [14,9; 27,0]	8,3 [7,1; 10,7]	0,3	17,0 [9,8; 25,1]	8,3 [4,7; 10,9]
p	p=0,93	p=0,015	p=0,09	p=0,0005		p=0,585	p=0,021

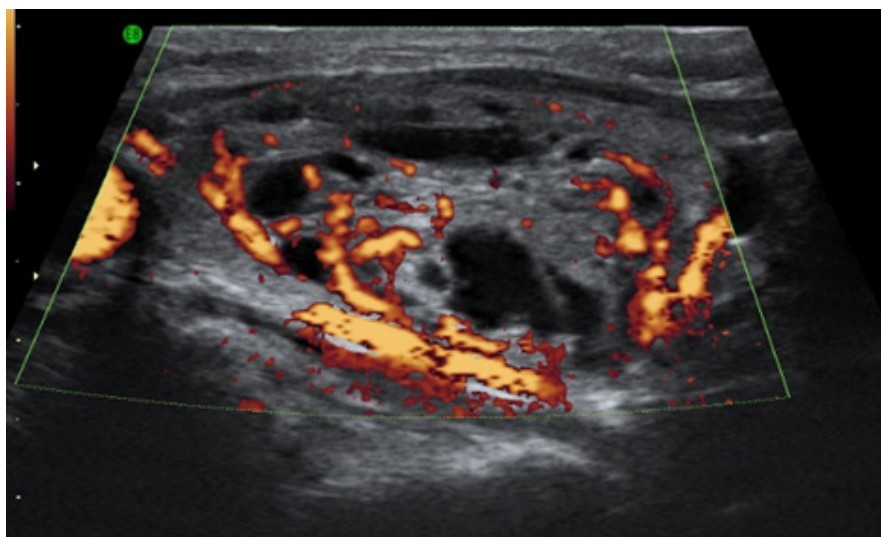


Рисунок 2. Продольное изображение узлового образования в режиме энергетического доплеровского картирования у пациента 12 лет с токсическим узловым зобом (собственное наблюдение).

Таблица 2. Данные динамического наблюдения у пациентов в зависимости от терапии

	n	Возраст	ТТГ, мМЕ/л (0,43–4,2)	св.Т ₄ , пмоль/л (10,1–17,9)	св.Т ₃ , пмоль/л (2,8–6,3)	Объем ЩЖ, см ³	Объем узла, см ³
Тиреостатическая терапия	9	12,6±3,8	1,79 [0,034; 9,904]	10,4 [8,93; 11,2]	4,6 [3,96; 5,23]	18,7 [13,5; 28,3]	9,9 [7,2; 17,2]
Без терапии	12	14,8±1,9	0,02 [0,002; 0,394]	13,2 [10,87; 14,33]	6,1 [5,3; 7,1]	11,6 [10,6; 20,95]	6,8 [3,6; 12,5]
p		p=0,145	p=0,028	p=0,086	p=0,004	p=0,37	p=0,39

Двум пациентам проведена РИТ; в обоих случаях цитологическая картина соответствовала Bethesda II. Объем ЩЖ составил 10,8 и 7,1 см³, а объем узловых образований — 4,5 и 2,4 см³ соответственно (TIRADS 2). В обоих случаях РИТ была проведена в связи с небольшим размером узла и настойчивым желанием родителей.

19 пациентам (90,5%) было проведено хирургическое лечение (гемитиреоидэктомия): 18 пациентам в условиях ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, 1 пациенту по месту жительства. По результатам морфологического исследования послеоперационного материала у 11 детей (57,8%) диагностирован активно пролиферирующий коллоидный зоб (рис. 3а, б, с, 4), у 8 (42,1%) — фолликулярная аденома ЩЖ (рис. 5а, б, 6а, б).

Обращает на себя внимание тот факт, что фолликулярная аденома выявлялась как у пациентов с Bethesda IV (2/4), так и у пациентов с установленным на доопера-

ционном этапе доброкачественным заключением — Bethesda II (4/11), в 1 случае фолликулярная аденома обнаружена у пациента без предварительно проведенной ТАБ. У остальных пациентов гистологическая картина соответствовала активно пролиферирующему, коллоидному в разной степени зобу (табл. 3).

Таким образом, фолликулярная аденома по результатам гистологического исследования встречалась у 41,7% детей с ТУЗ при неинформативных и доброкачественных результатах ТАБ (Bethesda I–II) и в 50% случаев соответствовала выявленной на дооперационном этапе фолликулярной неоплазии (Bethesda IV).

Катамнестический мониторинг 14 пациентов показал, что у 10 пациентов в течение года после радикального лечения сохранялся эутиреоз, у 4 развился гипотиреоз, потребовавший назначения заместительной терапии.

Таблица 3. Соотношение цитологической и морфологической картины у детей с токсическим узловым зобом

Результаты ТАБ (n=18)	n	Результаты гистологии (n=19)	
		фолликулярная аденома	активно пролиферирующий зоб
Bethesda I	3	1	2
Bethesda II	9	4	5
Bethesda IV	4	2	2
Не проводилась	3	1	2
Всего	19	8	11

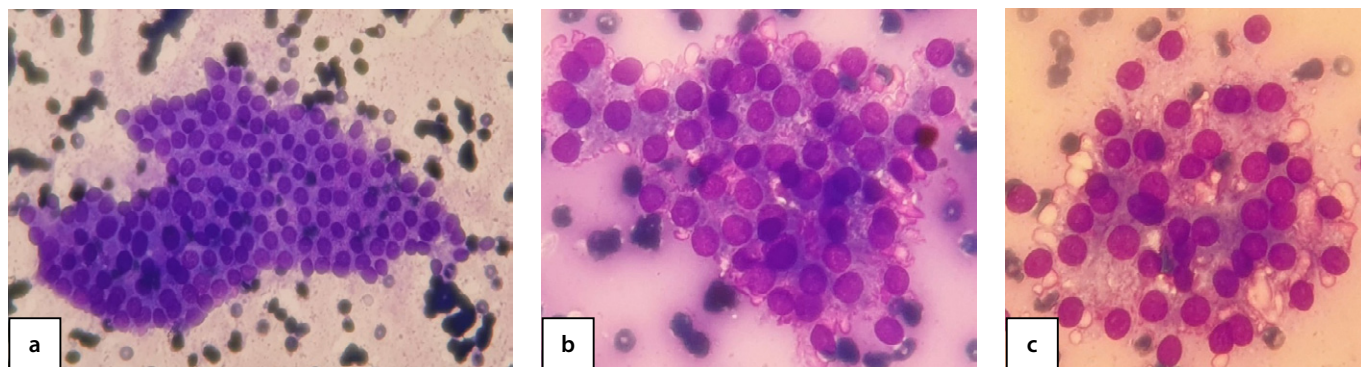


Рисунок 3 а, б, с. Цитограмма узлового коллоидного активно пролиферирующего зоба с формированием фолликулярных и трабекулярных структур и вакуолей резорбции коллоида (b, c), окраска азур-эозин, увеличение 40х (a), 100 х (b, c) (собственное наблюдение).

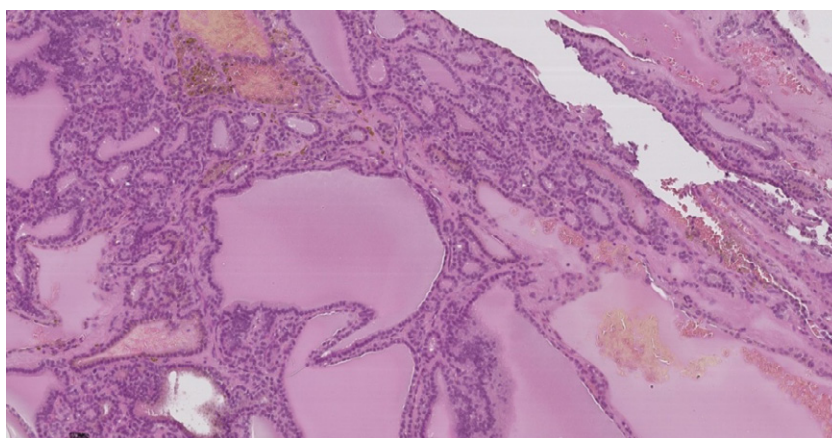


Рисунок 4. Узловой активно пролиферирующий зоб с варьированием формы и размера фолликулов, очагом кровоизлияния и скоплением гемосидерофагов, окраска гематоксилин-эозин, увеличение 20х (собственное наблюдение).

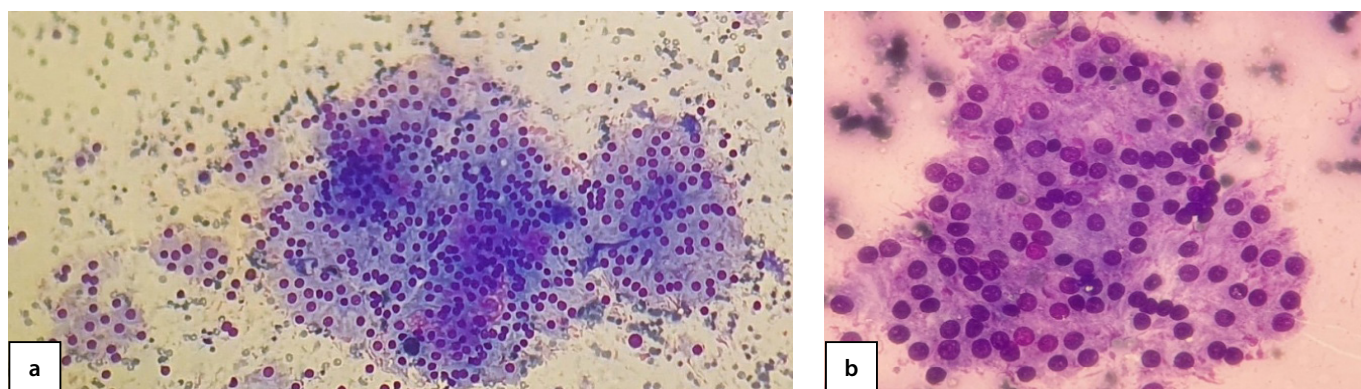


Рисунок 5 а, б. Цитограмма активно пролиферирующего (аденоматозного) зоба, окраска азур-эозин, увеличение 10х (a), 100х (b) (собственное наблюдение).

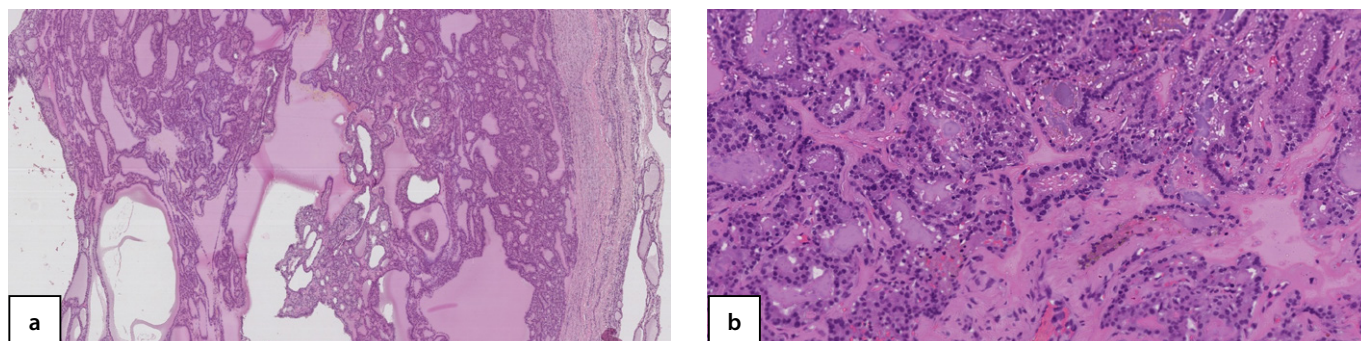


Рисунок 6 а, б. Узловой микрофолликулярный коллоидный зоб с очагами сосочковой пролиферации фолликулярного эпителия, окраска гематоксилин-эозин, увеличение 20х (a), 40х (b) (собственное наблюдение).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

По литературным данным, распространенность ТУЗ у взрослых составляет 10–32% [1, 15], у детей данные единичны [3].

В отечественной литературе понятия «токсический зоб» и «функциональная автономия щитовидной железы» часто являются синонимами [16]. В зарубежных источниках используется термин «токсический узловой зоб» [17].

ТУЗ у детей в дебюте заболевания может протекать как с жалобами, подозрительными в отношении тиреотоксикоза, так и без них (субклинический тиреотоксикоз).

В нашей группе у 76,2% детей основным клиническим симптомом было увеличение «объема шеи», специфические жалобы отмечались у 42,9% пациентов. При обследовании у 61,9% детей — повышение хотя бы одного из двух тиреоидных гормонов. Отрицательный титр АТрТТГ и данные сцинтиграфии ЩЖ позволили достоверно дифференцировать аутоиммунный и деструктивный тиреотоксикоз у всех обследуемых нами пациентов.

Отечественные авторы определяют следующие стадии функциональной автономии ЩЖ: компенсированная (эутиреоз), субкомпенсированная (субклинический гипертиреоз) и декомпенсированная (манифестный гипертиреоз) [1].

В серии описанных нами случаев на момент постановки диагноза 38,1% пациентов — в состоянии субклинического тиреотоксикоза, 61,9% — в состоянии манифестного тиреотоксикоза. У всех пациентов отмечался отрицательный титр АТрТТГ.

Клиническая значимость результатов

Единственным дооперационным методом оценки структурных изменений и установления цитологических параметров образований в ЩЖ является ТАБ, особенно при размерах узловых образований более 1 см. ТАБ является обязательной в первую очередь для оценки злокачественного потенциала узлового образования ЩЖ.

Цитологическое исследование пунктата узлового образования ЩЖ не позволяет надежно дифференцировать доброкачественную опухоль — фолликулярную аденому — от рака ЩЖ. Достоверно диагностировать потенциал злокачественности новообразований возможно только на основании послеоперационного гистологического исследования. У взрослых пациентов результаты ТАБ, свидетельствующие о фолликулярной неоплазии или подозрении на фолликулярную неоплазию (Bethesda IV), в 15–30% случаев в конечном итоге оказываются злокачественными образованиями [18], в детской практике описано до 58% злокачественных новообразований [19, 20].

В большинстве случаев ТУЗ — это доброкачественное образование с низким риском малигнизации [9]. Однако в связи с риском более агрессивного течения рака ЩЖ в детском возрасте гистологическое исследование помогает обнаружить случайную опухоль, расположенную в гиперфункционирующем узле. J.J. Smith и соавт. [21] и Y. Senuyrek Giles [22] показали, что при токсическом одноузловом зобе у взрослых в 12–18,3% случаев узлы оказались злокачественными. M. Niedziela и соавт. [15] оценили риск малигнизации при ТУЗ у детей (n=31), злокачественный процесс обнаружен в 29% случаев. По дан-

ным исследования Croon и соавт. [23], у детей и подростков риск малигнизации при ТУЗ отмечался в 11,3%.

В нашей серии наблюдений прооперировано 19 детей (гемитиреоидэктомия), ни в одном случае злокачественных образований и фолликулярных опухолей неопределенного риска злокачественности выявлено не было. При этом медиана стажа наблюдения от момента манифестации до момента радикального лечения — 0,34 года [0,2; 1,06].

По результатам нашей работы совпадение цитологического и гистологического результатов наблюдалось у 60% пациентов: при Bethesda II — в 55,6%, при Bethesda IV — 50%.

Следует отметить, что в нашей работе у каждого третьего ребенка (36,4%) при цитологическом заключении Bethesda I–II результаты послеоперационной гистологии свидетельствовали о фолликулярной аденоме (у 4 из 11 детей).

Несмотря на проведение гемитиреоидэктомии, после проведения оперативного лечения в течение последующих 3 мес у 15,7% пациентов развился послеоперационный гипотиреоз, потребовавший назначения заместительной терапии. После проведения РИТ у 1 пациента сохраняется эутиреоз, второму ребенку потребовалось назначение заместительной гормональной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТУЗ в детском возрасте — редкое заболевание. Консервативная терапия при данном заболевании направлена на купирование симптомов гипертиреоза.

Полученные нами на небольшой группе пациентов данные только в 10,5% случаев (2 пациента) выявили соответствие результатов цитологических и морфологических результатов.

Ни в одном случае не было обнаружено злокачественное образование или образование неопределенного риска злокачественности. Данное обследование было проведено у пациентов детского возраста с малым стажем динамического наблюдения.

РИТ может быть рассмотрена в качестве радикального метода лечения ТУЗ у детей и подростков при отсутствии признаков злокачественного роста узлового образования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Иванникова Т.Е., Безлепкина О.Б., Зубкова Н.А., Абдулхабилова Ф.М., Абросимов А.Ю., Дегтярев М.В. — концепция и дизайн исследования; Дегтярев М.В. — проведение сцинтиграфии; Абдулхабилова Ф.М., Абросимов А.Ю. — проведение гистологического исследования ткани щитовидной железы; Иванникова Т.Е. — написание текста; Иванникова Т.Е. — статистическая обработка данных; Безлепкина О.Б., Зубкова Н.А., Абдулхабилова Ф.М., Абросимов А.Ю., Дегтярев М.В. — редакция текста, внесение ценных замечаний. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Егорычева Е.К. Рецептор тиреотропного гормона гипофиза при функциональной автономии щитовидной железы: Дисс. ... канд. мед. наук. — М.; 2007. [Egorycheva EK. *Retseptor tireotropnogo gormona gipofiza pri funktsional'noi avtonomii shchitovidnoi zhelezy*. [dissertation]. Moscow; 2007. (In Russ.)].
- Miller JM. Plummer's Disease. *Med Clin North Am*. 1975;59(5):1203-1216. doi: [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)31968-X](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)31968-X)
- Hodax JK, Reinert SE, Quintos JB. Autonomously functioning thyroid nodules in patients <21 years of age: the rhode island hospital experience from 2003-2013. *Endocrine Practice*. 2016;22(3):328-337. doi: <https://doi.org/10.4158/EP15905.0R>
- Aghini-Lombardi F. The Spectrum of Thyroid Disorders in an Iodine-Deficient Community: The Pescopagano Survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):561-566. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.84.2.561>
- Goldstein R, Hart IR. Follow-up of Solitary Autonomous Thyroid Nodules Treated with 131I. *N Engl J Med*. 1983;309(24):1473-1476. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198312153092401>
- Wondisford F, Radvock S. *Clinical Management of Thyroid Disease*. Saunders; 2009. 440 p.
- Wong CKM, Wheeler MH. Thyroid Nodules: Rational Management. *World J Surg*. 2000;24(8):934-941. doi: <https://doi.org/10.1007/s002680010175>
- Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997;26(4):777-800. doi: [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70282-6](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70282-6)
- Erdoğan MF, Anil C, Özer D, et al. Is it useful to routinely biopsy hot nodules in iodine deficient areas? *J Endocrinol Invest*. 2003;26(2):128-131. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03345140>
- Falk SA. *Surgical treatment of hyperthyroidism* / In: Falk SA, editor. *Thyroid disease*. New York: Lippincott-Raven; 1997. P. 319-340.
- Алферова В.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д. Йодная обеспеченность в России и мире: что мы имеем на 2019 год? // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2019. — Т. 15. — №2. — С. 73-82. [Alferova VI, Mustafina SV, Rymar OD. Iodine status of the population in Russia and the world: what do we have for 2019? *Clin Exp Thyroidol*. 2019;15(2):73-82. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket10353>
- Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабилова Ф.М., Герасимов Г.А. *Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений* / Под. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.; 2012. [Troshina EA, Platonova NM, Abdulkhabirova FM, Gerasimov GA. *Iododeficient diseases in the Russian Federation: time for decision*. Dedov II, Mel'nichenko GA, editors. Moscow; 2012. (In Russ.)].
- Йододефицитные заболевания у детей и подростков: диагностика, лечение, профилактика. Научно-практическая программа*. М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка; 2005. 48 с. [Iododeficient diseases in children and adolescents: diagnosis, treatment, prophylaxis. Scientific-practical program. Moscow: Mezhdunarodnyi fond okhrany zdorov'ya materi i rebenka. 2005. 48 p. (In Russ.)].
- Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, et al. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. Boston, MA: Springer US; 2010. doi: <https://doi.org/10.1007/978-0-387-87666-5>
- Niedziela M, Breborowicz D, Trejster E, Korman E. Hot Nodules in Children and Adolescents in Western Poland from 1996 to 2000: Clinical Analysis of 31 Patients. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15(6). doi: <https://doi.org/10.1515/JPEM.2002.15.6.823>
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Эндокринология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. С. 616-624. [Dedov II, Mel'nichenko GA. *Endocrinology. National guide*. 2021. P. 616-624 (In Russ.)].
- Nygaard B, Faber J, Vejle A, et al. Transition of Nodular Toxic Goiter to Autoimmune Hyperthyroidism Triggered by 131I Therapy. *Thyroid*. 1999;9(5):477-481. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.1999.9.477>
- Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: A synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol*. 2008;36(6):425-437. doi: <https://doi.org/10.1002/dc.20830>
- Smith M, Pantanowitz L, Khalbuss WE, et al. Indeterminate Pediatric Thyroid Fine Needle Aspirations: A Study of 68 Cases. *Acta Cytol*. 2013;57(4):341-348. doi: <https://doi.org/10.1159/000351029>
- Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE, et al. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol*. 2012. doi: <https://doi.org/10.1002/cncy.21199>
- Smith JJ, Chen X, Schneider DF, et al. Toxic Nodular Goiter and Cancer: A Compelling Case for Thyroidectomy. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(4):1336-1340. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2725-4>
- Giles (Senyurek) Y, Fatih T, Harika B, et al. The risk factors for malignancy in surgically treated patients for Graves' disease, toxic multinodular goiter, and toxic adenoma. *Surgery*. 2008;144(6):1028-1037. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.08.022>
- Thomas CG, Croom RD. Current Management of the Patient with Autonomously Functioning Nodular Goiter. *Surg Clin North Am*. 1987;67(2):315-328. doi: [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(16\)44186-1](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(16)44186-1)

Рукопись получена: 22.03.2021. Одобрена к публикации: 09.04.2021. Опубликовано online: 27.04.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHORS INFO]

*Иванникова Татьяна Евгеньевна [Tatiana E. Ivannikova]; 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: 8933-5723; e-mail: ivannikovate@yandex.ru

Абдулхабилова Фатима Магомедовна, к.м.н. [Fatima M. Abdulkhabirova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8580-2421>; eLibrary SPIN: 2462-1115; e-mail: a-fatima@yandex.ru

Абросимов Александр Юрьевич, д.м.н., профессор [Alexandr U. Abrosimov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8284-9996>; eLibrary SPIN: 4089-9502; e-mail: nikitarusskikh@mail.ru

Зубкова Наталья Анатольевна, к.м.н. [Natalia A. Zubkova, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 5064-9992;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6097-7831>; e-mail: zunata2006@yandex.ru

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н., профессор [Olga B. Bezlepkina, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 3884-0945;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; e-mail: olgabezlepkina@mail.ru

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

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

ЦИТИРОВАТЬ

Иванникова Т.Е., Безлепкина О.Б., Абдулхабирова Ф.М., Абросимов А.Ю., Дегтярев М.В., Зубкова Н.А. Узловой токсический зоб у детей: особенности клинической картины, морфологические варианты // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т.67. — №2. — С. 102-110. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12738>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ivannikova TI, Bezlepkina OB, Abdulhabirova FM, Abrosimov AU, Degtyarev MV, Zubkova NA. Nodular toxic goiter in children: clinical features, morphological variants. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):102-110. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12738>

ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ У МУЖЧИН



© В.А. Филатова*, Р.В. Роживанов

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Сегодня проблема гиперандрогении изучается преимущественно по отношению к женщинам, у мужчин этот вопрос практически не затрагивается, в то же время гиперандрогения у них может быть ассоциирована с развитием ряда заболеваний.

ЦЕЛЬ. Охарактеризовать варианты физиологической гиперандрогении у мужчин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Сплошное одномоментное исследование 100 мужчин с гиперандрогенией. При проведении исследования оценивались объем и структура простаты, объем яичек; определялись уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), общего тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), с дальнейшим расчетом уровня свободного тестостерона по Vermeullen, и дигидротестостерона (ДГТ). По результатам анализа гормонального статуса пациентов с гиперандрогенией были сформированы 4 группы пациентов: 1-я — пациенты с повышенным уровнем общего тестостерона и ГСПГ; 2-я — пациенты с повышенным уровнем общего тестостерона и нормальным уровнем ГСПГ; 3-я — пациенты с повышенным уровнем общего тестостерона, ДГТ при нормальном уровне ГСПГ; 4-я — пациенты с повышенным уровнем ДГТ при нормальном уровне общего тестостерона и ГСПГ. Статистически значимыми считали различия между группами при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Возраст и объем простаты пациентов 1-й группы были статистически значимо выше, чем в остальных группах. Для этой группы, несмотря на высокий уровень общего тестостерона, не было характерно наличие жалоб на акне. Пациенты 2-й группы чаще жаловались на акне, но распространенность этого симптома даже в этой группе являлась статистически значимо более низкой, чем у пациентов 3-й группы. При этом частота встречаемости алопеции была статистически значимо ниже во 2-й группе, чем у пациентов как 3-й, так и 4-й групп. Пациенты 3-й группы имели самые яркие клинические проявления гиперандрогении. Для 4-й группы была характерна алопеция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Повышение уровня андрогенов может выявляться в любом возрасте. При этом у мужчин старшей возрастной группы повышение уровня общего тестостерона может быть обусловлено увеличением секреции ГСПГ и не сопровождаться повышением уровня свободного тестостерона. У молодых пациентов клинические проявления гиперандрогении могут отличаться: для пациентов с повышенным уровнем ДГТ характерна андрогенная алопеция; акне характерно для мужчин с повышенным уровнем общего и свободного тестостерона, а повышение ДГТ усугубляет эту проблему.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперандрогения; тестостерон; дигидротестостерон; мужчины.

FEATURES OF HYPERANDROGENISM IN MEN

© Varvara A. Filatova, Roman V. Rozhivanov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Today the problem of hyperandrogenism in women is a widely studied and discussed while same issue in relation to men is barely raised. In clinical practice, hyperandrogenism can be the cause of a number of diseases.

AIM: Provide characterization the variations of physiological hyperandrogenism in men.

MATERIALS AND METHODS: Continuous cross-sectional study of 100 men with hyperandrogenism. The study assessed the volume and structure of the prostate, the volume of the testicles; the levels of luteinizing hormone (LH), total testosterone, sex hormone binding globulin (SHBG) were determined with further calculation of the level of free testosterone according to Vermeullen, and dihydrotestosterone (DHT). Based on the results of the analysis of the hormonal status of patients with hyperandrogenism, 4 groups of patients were formed: 1-patients with increased total testosterone and SHBG levels; 2-patients with elevated total testosterone levels and normal SHBG levels; 3-patients with an increased level of total testosterone, DHT with a normal level of SHBG; 4-patients with an increased level of DHT with normal levels of total testosterone and SHBG. The difference between groups of patients was determined, a p -value < 0.05 was considered statistically significant.



RESULTS: The age and volume of the prostate in group 1 patients were statistically significantly higher than in the other groups. This group, despite the high level of total testosterone, was not characterized by complaints of acne. Group 2 patients complained of acne more often, but the prevalence of this symptom even in this group was statistically significantly lower than in group 3 patients. At the same time, the frequency of occurrence of alopecia was statistically significantly lower in group 2 than in patients of both groups 3 and 4. Patients of group 3 had the most striking clinical manifestations of hyperandrogenism. Group 4 was characterized by alopecia.

CONCLUSION: An increase of androgen levels can be detected at any age. At the same time, in men of the older age group, an increase in the level of total testosterone may be due to an increase in the secretion of SHBG and not be accompanied by an increase in the level of free testosterone. In young patients, the clinical manifestations of hyperandrogenism may differ: patients with elevated DHT levels are characterized by androgenic alopecia; acne is common in men with elevated total and free testosterone levels, and increased DHT exacerbates the problem.

KEYWORDS: *hyperandrogenism; testosterone; dihydrotestosterone; men.*

ОБОСНОВАНИЕ

Термин «гиперандрогения» подразумевает избыточный синтез андрогенных гормонов [1]. Несмотря на то что подобное состояние может развиваться у лиц обоего пола, в настоящее время это понятие используется преимущественно по отношению к женщинам. Сегодня проблема гиперандрогении у женщин — широко изучаемый и обсуждаемый вопрос, затрагивающийся на каждой конференции репродуктивного здоровья, в то время как по отношению к мужчинам этот вопрос практически не затрагивается.

Если рассматривать гиперандрогению как самостоятельную нозологическую единицу, то можно условно выделить физиологическую гиперандрогению — обусловленную гиперпродукцией тестостерона и/или дигидротестостерона (ДГТ) при нормальном уровне лютеинизирующего гормона (ЛГ) и патологическую — сопровождающуюся подавлением ЛГ, обусловленным серьезной сопутствующей соматической патологией надпочечников, яичек или приемом лекарственных средств с андрогенным эффектом, анаболических стероидов [2]. Отдельным видом гиперандрогении является повышение андрогенов у мужчин с андрогенпродуцирующими опухолями яичек или надпочечников [3, 4]. В нашем исследовании охарактеризованы варианты физиологической гиперандрогении у мужчин.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Охарактеризовать варианты физиологической гиперандрогении у мужчин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва. Исследование выполнено в период с сентября 2020 г. по январь 2021 г.

Изучаемые популяции

Формирование групп проводилось из пациентов, обратившихся за медицинской помощью в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ.

Критериями включения являлись мужской пол; возраст старше 18 лет; повышенные уровни общего тестостерона и/или ДГТ; нормальный уровень ЛГ.

Критериями не включения являлись новообразования гипоталамо-гипофизарной области, яичек, надпочечников; врожденная дисфункция коры надпочечников; использование любых препаратов из групп антиэстрогенов, эстрогенов, гестагенов, ингибиторов ароматазы, антиандрогенов, гонадотропинов, анаболических стероидов, ингибиторов стероидогенеза; алкоголизм/наркомания; сахарный диабет 1 и 2 типов; синдром гиперкортицизма.

Критерии исключения — не предусматривались.

Всего в исследование были включены 100 пациентов, возраст 26 (минимум 18; максимум 58) лет.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Выборка формировалась сплошным способом.

Дизайн исследования

Сплошное одномоментное исследование мужчин с повышенным уровнем общего тестостерона и/или ДГТ.

Методы

При проведении исследования оценивались объем и структура простаты, объем яичек с помощью УЗИ на аппарате Aplio 500 № 416508; определялись уровни ЛГ (норма 2,5–11,0 ЕД/л), общего тестостерона (норма 12,0–30,0 нмоль/л), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) (норма 12–65 нмоль/л), ДГТ (норма 250–990 пг/мл) на автоматическом анализаторе Vitros ECI (Johnson and Johnson (Великобритания)) методом усиленной хемилюминесценции. Уровень свободного тестостерона определялся расчетным методом по Vermeullen (норма 243–900 пмоль/л) [5]. Анализ гормонального статуса пациентов с гиперандрогенией позволил сформировать 4 группы пациентов по лабораторным признакам.

1. Пациенты с повышенным уровнем общего тестостерона и ГСПГ (n=12).
2. Пациенты с повышенным уровнем общего тестостерона и нормальным уровнем ГСПГ (n=15).
3. Пациенты с повышенным уровнем общего тестостерона, ДГТ при нормальном уровне ГСПГ (n=11).
4. Пациенты с повышенным уровнем ДГТ при нормальных уровнях общего тестостерона и ГСПГ (n=62).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Исследование пилотное. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Полученные данные обработаны с использованием пакета статистических программ STATISTICA 13.0 (StatSoft Inc., США) [6]. Различия между группами определялись с использованием U-критерия Манна–Уитни для количественных признаков и точного критерия Фишера — для качественных. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол № 17 от 28.10.2020).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении групп были выявлены статистически значимые различия в ряде показателей (табл. 1). Первая группа пациентов статистически значимо отличалась от остальных групп пациентов более старшим возрастом, также для этих пациентов было характерно наличие избыточной массы тела. Объем простаты мужчин этой группы статистически значимо превышал таковой у мужчин других групп. Кроме того, для этой группы пациентов, несмотря на высокий уро-

вень общего тестостерона (уровень свободного тестостерона был статистически значимо ниже по сравнению с таковым у пациентов 2-й и 3-й группы, но выше, чем у мужчин 4-й группы), не было характерно наличие жалоб на акне. Алопеция также встречалась редко.

Напротив, пациенты 2-й группы предъявляли жалобы на акне, но распространенность этого симптома даже в этой группе являлась статистически значимо более низкой, нежели у пациентов 3-й группы. При этом частота встречаемости алопеции была существенно ниже, чем у пациентов как 3-й, так и 4-й групп.

Пациенты с повышенным уровнем общего тестостерона и ДГТ (3-я группа) имели самые яркие клинические проявления гиперандрогении. Все пациенты из этой группы предъявляли жалобы на наличие акне, а также на усиленное выпадение волос на голове.

Для пациентов 4-й группы также была характерна алопеция. Жалобы на наличие акне присутствовали, но их частота статистически значимо различалась по сравнению с 1-й группой в сторону увеличения, а по сравнению с другими группами — в сторону уменьшения. Для мужчин 4-й группы были характерны статистически значимо меньшие уровни свободного тестостерона по сравнению с пациентами других групп.

Таблица 1. Характеристика групп пациентов с гиперандрогенией. Представлены медианы и границы интерквартильного отрезка

Параметр	1 гр. (n=12)	2 гр. (n=15)	3 гр. (n=11)	4 гр. (n=62)	1–2	1–3	1–4	2–3	2–4	3–4
Возраст	50 [46; 55]	23 [20; 25]	23 [21; 25]	27 [25; 28]	<0,001	<0,001	<0,001	0,83	<0,001	<0,001
ИМТ, кг/м ²	27,2 [26,3; 27,8]	24,2 [23,2; 26,4]	24,1 [22,9; 25,4]	24,8 [23,2; 27,1]	0,002	0,006	0,005	0,85	0,47	0,54
Билатеральный объем яичек, мл	20 [18; 22]	22 [19; 24]	21 [20; 23]	22 [20; 23]	0,34	0,41	0,22	0,79	0,92	0,77
Объем простаты, мл	26 [24; 29]	18 [16; 19]	20 [18; 22]	18 [17; 21]	<0,001	<0,001	<0,001	0,07	0,60	0,12
ЛГ, ЕД/л	3,7 [3,0; 4,5]	4,2 [3,3; 5,0]	4,0 [2,9; 4,6]	3,9 [3,1; 4,9]	0,51	0,83	0,61	0,44	0,69	0,49
ГСПГ, нмоль/л	79,4 [74,7; 91,1]	32,9 [26,7; 45,3]	30,6 [23,2; 38,1]	29,1 [23,4; 37,8]	<0,001	<0,001	<0,001	0,39	0,18	0,88
Общий тестостерон, нмоль/л	38,2 [36,1; 42,9]	36,2 [34,9; 38,2]	38,1 [34,9; 39,4]	15,8 [13,6; 19,3]	0,09	0,41	<0,001	0,21	<0,001	<0,001
Свободный тестостерон, пмоль/л	505 [421; 590]	929 [757; 1000]	1000 [910; 1100]	369 [288; 448]	<0,001	<0,001	<0,001	0,148	<0,001	<0,001
ДГТ, пг/мл	700 [645; 836]	789 [720; 890]	2805 [1980; 3621]	2496 [2208; 2896]	0,06	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,26
Акне, %	0	67	100	31	<0,001	<0,001	0,029	0,05	0,016	<0,001
Алопеция, %	25	13	82	93	0,63	0,012	<0,001	<0,001	<0,001	0,22
Изменения простаты объемные, %	8	0	0	0	<0,001	0,001	<0,001	1,0	1,0	1,0
Изменения простаты диффузные, %	25	13	18	18	0,63	1,0	0,69	1,0	1,0	1,0

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Оценить репрезентативность выборки по отношению к общей популяции не представляется возможным, поскольку формирование выборки проводилось сплошным методом из пациентов, наблюдавшихся только в федеральном научном центре.

Сопоставление с другими публикациями

В клинической практике гиперандрогения может быть причиной развития ряда заболеваний [7]. Повышение уровня тестостерона, ДГТ или генетически обусловленная чувствительность рецепторов к андрогенам может приводить к развитию такого заболевания, как андрогенная алопеция [8]. В нашем исследовании она была выявлена у мужчин с повышенным уровнем ДГТ вне зависимости от уровня тестостерона, что согласуется с современной концепцией влияния повышенного уровня ДГТ на развитие андрогенной алопеции [9]. Так, в исследовании Н. Schweikert и соавт. было продемонстрировано, что волосные фолликулы и кожа волосистой части головы больных андрогенной алопецией содержат ДГТ в более высоких концентрациях, чем образцы здоровых тканей [10]. При определении концентрации ДГТ и тестостерона у 52 пациентов обоих полов с ранней андрогенной алопецией статистически значимого повышения обнаружено не было, однако авторы выявили существенное увеличение соотношения ДГТ/тестостерон [11].

Еще одним заболеванием, в развитии которого большое значение может иметь гиперандрогения, является угревая болезнь [12]. Под воздействием андрогенов увеличивается объем кожного сала, в котором снижается концентрация незаменимой альфа-линоленовой кислоты — основного регулятора дифференцировки кератиноцитов протока сально-волосного фолликула, что проявляется появлением открытых и закрытых комедонов и создает благоприятные условия для размножения микрофлоры [13]. По результатам проведенного исследования акне было характерно для мужчин с повышенным уровнем общего и свободного тестостерона, при этом наличие повышенного уровня ДГТ приводило к увеличению распространенности акне, вплоть до 100% случаев. Однако эта ситуация не распространялась на мужчин из 1-й группы, поскольку у них повышенный уровень общего тестостерона, строго говоря, не был признаком гиперандрогении, а обусловлен повышением уровня ГСПГ. При этом уровень свободного тестостерона, который отражает степень андрогенной насыщенности организма, был статистически значимо ниже, чем наблюдаемый во 2-й и 3-й группах. Хотя уровень этого показателя статистически значимо превышал таковой в 4-й группе, величины уровня свободного тестостерона, полученные у мужчин как 1-й, так и 4-й групп, находились в пределах референсных значений. Повышение уровня ГСПГ характерно для мужчин старшей возрастной группы, при этом в пожилом возрасте у мужчин оно чаще приводит к развитию дефицита тестостерона [14]. В случае если у пациентов с возрастом секреция общего тестостерона не нарушается, то и повышение ГСПГ не приводит к дефициту свободного те-

стостерона — он остается в пределах референсных значений.

Характерным признаком пациентов 1-й группы также было увеличение объема предстательной железы, что может объясняться возрастом пациентов. Исследователями было продемонстрировано наличие ассоциации между возрастом мужчины и развитием доброкачественной гиперплазии предстательной железы [15]. У молодых пациентов, включенных в наше исследование, несмотря на повышенные уровни андрогенов, каких-либо изменений объема или структуры предстательной железы выявлено не было.

Клиническая значимость результатов

Полученные результаты имеют значение для клинической практики, поскольку позволяют производить дифференциальную диагностику различных вариантов гиперандрогении, что необходимо для персонализации лечения. Выявление при обследовании пожилых мужчин повышенного уровня общего тестостерона обуславливает необходимость оценки уровня ГСПГ с дальнейшим расчетом уровня свободного тестостерона, что при получении величин этого показателя, укладывающихся в референсный интервал, позволит исключить гиперандрогению у пациента.

Ограничения исследования

Ограничениями исследования являются проблемы с репрезентативностью выборки в отношении общей популяции (сформирована только из пациентов крупного федерального центра), а также использование в исследовании не прямого метода определения свободного тестостерона, а расчетной методики.

Направления дальнейших исследований

В продолжение проведенного исследования планируется изучить факторы риска, характерные для разных вариантов гиперандрогений, связанные со стероидогенезом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение уровня андрогенов может выявляться в любом возрасте. При этом у мужчин старшей возрастной группы повышение уровня общего тестостерона может не свидетельствовать о гиперандрогении, а обуславливаться увеличением секреции ГСПГ и не сопровождаться повышением уровня свободного тестостерона. У молодых пациентов клинические проявления гиперандрогении зависят от ее варианта. Так, для пациентов с повышенным уровнем ДГТ была характерна андрогенная алопеция. Акне было характерно для мужчин с повышенным уровнем общего и свободного тестостерона, хотя повышение ДГТ также усугубляло эту проблему.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Выражение признательности. Авторы выражают искреннюю благодарность пациентам, принявшим участие в проведении исследования.

Участие авторов. Филатова В.А. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов; написание статьи; Роживанов Р.В. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследо-

вания, внесение существенной правки в рукопись с целью повышения научной ценности 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. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: учебник. 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Литтерра; 2015. 416 с. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Fadeev VV. *Endokrinologiya: uchebnyk*. 3-e izd., pererab. i dop. Moscow; Litterra; 2015. 416 p. (In Russ.)].
2. Smit DL, de Ronde W. Outpatient clinic for users of anabolic androgenic steroids: an overview. *Neth J Med*. 2018;76(4):167.
3. Deruyver Y, Gabriel C, Debussche S, et al. An Excessive Testosterone Producing Testicular Leydig Cell Tumor as a Rare Cause of Secondary Acquired Erythrocytosis. *Urology*. 2020;142:e32-e35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urol.2020.03.037>
4. Aghazadeh M, Pastuszak AW, Johnson WG, et al. Elevated Dihydrotestosterone is Associated with Testosterone Induced Erythrocytosis. *J Urol*. 2015;194(1):160-165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.01.038>
5. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3666-3672. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.6079>
6. STATISTICA help [Internet]. 2019. STATISTICA automated neuronal networks overviews — network types. The multilayer perceptron neural networks. [cited 2019 Apr 11]. Available at: <http://documentation.statsoft.com/STATISTICAHelp.aspx?path=SANN/Overview/SANNNeuralNetworksAnOverview>
7. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams. Textbook of Endocrinology*. 13th edition (Chpt. 17, 18, 19 and 20). M.: GEOTAR-Med; 2011.
8. Lolli F, Pallotti F, Rossi A, et al. Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine*. 2017;57(1):9-17. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1280-y>
9. Trueb RM, Lee WS. *Male Alopecia: Guide to Successful Management*. Springer International Publishing AG; 2014.
10. Schweikert HU, Wilson JD. Regulation of Human Hair Growth by Steroid Hormones. I. Testosterone Metabolism in Isolated Hairs. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974;38(5):811-819. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-38-5-811>
11. Pardinas J, Whiting D, Katz HI, et al. Serum Androgens and Genetic Linkage Analysis in Early Onset Androgenetic Alopecia. *J Invest Dermatol*. 1999;113(2):277-279. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1999.00659.x>
12. Lucky AW. Hormonal correlates of acne and hirsutism. *Am J Med*. 1995;98(1):S89-S94. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80064-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80064-3)
13. Webster GF. Acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2002;325:475-479.
14. Krakowsky Y, Connors W, Morgentaler A. Serum Concentrations of Sex Hormone-binding Globulin Vary Widely in Younger and Older Men: Clinical Data from a Men's Health Practice. *Eur Urol Focus*. 2019;5(2):273-279. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.05.007>
15. Skillinge D, Langan R, Krafczyk M, McGarey M. Benign prostate hyperplasia: a clinical review. *Osteopath Fam Physician*. 2011;3(5):182-186. doi: <https://doi.org/10.1016/j.osfp.2011.04.002>

Рукопись получена: 04.02.2021. Одобрена к публикации: 30.03.2021. Опубликовано online: 29.04.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Филатова Варвара Андреевна [Varvara A. Filatova]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5664-2641>; eLibrary SPIN: 3282-3056; e-mail: varyaklever@gmail.com

Роживанов Роман Викторович, д.м.н [Roman V. Rozhivanov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; eLibrary SPIN: 8052-3310; e-mail: rozhivanov@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Филатова В.А., Роживанов Р.В. Особенности гиперандрогении у мужчин // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №2. — С.111-115. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12732>

TO CITE THIS ARTICLE:

Filatova VA, Rozhivanov RV. Features of hyperandrogenism in men. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):111-115. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12732>

НЕПОВТОРИМЫЙ В.И. КАНДРОР



Не бывает незаменимых, но есть неповторимые...

Это про Вилена Иосифовича Кандрора, человека, ученого, профессионала, нашего дорогого коллегу, с которым мы простились в этом году.

Возможно ли быть Интеллектом без высочайшего интеллекта, доброжелательности, чувства юмора? Нет, конечно. Профессор Кандор навсегда останется примером именно Интеллекта. Обладая энциклопедическими знаниями, Вилен Иосифович не «накапливал и хранил» их, а анализировал, развивал, приумножал и, что очень важно, — щедро ими делился. Фундаментальные исследования в области аутоиммунной патологии щитовидной железы профессора Кандрора золотыми буквами вписаны в историю эндокринологии. Книги, адаптированные переводы, лекции — нам, кто пришел в ЭНЦ в середине 90-х годов, очень повезло, что мы учились у него. До сих пор записи лекций сохранились, причем их содержание поражает своей актуальностью, несмотря на прошедшие годы. Просто Вилен Иосифович обладал одним из важнейших свойств ученого — научной прозорливостью, поэтому всегда был современен, а высказанные идеи и сейчас остаются основой для будущих изысканий.

Он был абсолютно доступен для разговора, обсуждения, дискуссии. Если нужен был совет, он давал его, причем не формально, а именно по делу. Запомнились блистательные выступления профессора Кандрора на ученых советах. Всегда — просто о сложном, никогда не обижая оппонента («Спасибо, если я правильно понимаю...»), но удивительным образом расставляя все точки над *i* таким образом, что становилось очевидным, кто «со щитом», а кто, увы...

Получить от профессора Кандрора одобрение идеи, статьи, книги — это можно было приравнять к получению знака качества. Не скрою, и я была в числе тех, кто пытался заслужить его уважение профессионала, сделать это было не просто. Я очень дорожу предисловием к одной из своих книг, которое было написано Виленом Иосифовичем, причем по его инициативе. Ему было дело до всего — от формулировок до сути, от аннотации аспиранта до монографии ученого. Вилен Иосифович не был равнодушным человеком, мы ощущали это на себе. Чувство юмора профессора — тема особая. И добрая ирония, и уместно рассказанный анекдот, умение посмеяться над собой — тоже пример блистательного умения жить и интересоваться жизнью во всех ее проявлениях. Он был красивым человеком. Тот случай, где форма и содержание — едины.

Важно, что Вилен Иосифович находил время (и делал это с удовольствием!) для общения с молодежью. Приведу ниже отрывок из его интервью, которое Вилен Иосифович дал студентке Первого меда – вуза, гимн которого переписать невозможно.



Каждый год приносит что-то новое и уникальное в историю первого МГМУ им. Сеченова. Многие меняются, но выпускники и студенты неизменно поют «Уходят в даль московских улиц ленты...», когда речь заходит о гимне их alma mater. К сожалению, припев знают все, а автора этих строк могут назвать единицы. Вилен Иосифович Кандрор с улыбкой вспоминает процесс создания гимна и делится им с нами, позволяя окупиться в студенческую жизнь 50-х годов.

Из интервью

КАК ВОЗНИКЛА ИДЕЯ СОЗДАНИЯ ГИМНА?

Это была идея... не гимна. Тогда шел 1951 год, я был на 3-м или 4-м курсе. Дело в том, что в те годы у нас была очень бурная литературно-эстрадная жизнь, скажем так. Вы знаете, наше время — это было время создания КВН, а до него на нашем курсе устраивались эстрадные представления, и нужна была заключительная песня. «Входная» песенка была, номера были, все было — а финальной еще не было. И в качестве точки нашего выступления мы как раз и написали тогдашнюю финалочку и нынешний гимн с моим другом Сашей Шабалиным. Мы, значит, с ним писали песню на лекции, естественно. Саша что-то свое карябал, я — свое, а потом мы представили наше творение на суд организатору капустников, и он сказал: «Знаете что, пусть слова первого будут куплетом, а второго — припевом». Так, Сашка написал: «Вспомни, друг, как в ночь перед экзаменом...», а я написал: «Уходят в даль московских улиц ленты...», потом мы с ним сочинили последний куплет — кстати, все почему-то поют совершенно неправильно, там было так: «Скоро жизнь откроет двери ИМ», а поют «НАМ», это неверно. Значит, это написали, но песенка получилась какая-то коротенькая, нужно было написать промежуточный куплет, что я и сделал. И когда она стала исполняться, мы не думали, что это будет гимн. Музыку придумала наша же сокурсница Неля Осипова, даже, на самом деле, не придумала, она хорошо брэнчала на фоне, а в то время была модной песня «Море в Гаграх, о пальмы в Гаграх», и что-то Неля с ней намудрила и предоставила мелодию к нашим стихам. Вот и вся история создания.

КАК ПОЛУЧИЛОСЬ ТАК, ЧТО ВЫ РЕШИЛИ ПОСТУПАТЬ В ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ?

Что может хотеть восемнадцатилетний пацан, что он знает вообще? Дело в том, что мой отец, хоть он был и не медиком, а биологом, занимался акклиматизацией человека, что было все-таки близко к медицине. Как раз в то время, когда нужно было принимать решение, я написал шуточные строки: «Осознав в 10-м классе, что ждать медаль — напрасный труд, на поступление был согласен в какой угодно институт, за исключением тех, однако, где торжествует Интеграл — он в математике собаку принципиально в рот не брал». Всем, вероятно, знакома такая философия — никаких гуманитарных вузов, потому что это точно не кусок хлеба, а специальность

иметь надо, против технических я сам бунтовал. Поэтому, если не физика и математика, если не гуманитарное направление, то что остается? Естественно — научное.

КАКАЯ КАФЕДРА СТАЛА ЛЮБИМОЙ?

Кафедра биохимии, я почти сразу записался в кружок. Там были достаточно тяжелые экспериментальные работы, некоторые из которых приходилось делать даже ночью. Все это я и мои товарищи находили очень увлекательным, так что в биохимическом корпусе мы почти жили.

В ИТОГЕ ВЫ НЕ РАЗОЧАРОВАЛИСЬ В СВОЕМ ВЫБОРЕ?

Я никогда не работал врачом, но со студенческих лет любил биохимию. Правда, при кафедре меня не оставили и я поступил в институт имени Эрисмана, всю жизнь проработал в лаборатории. Так что, несмотря на то, что в дипломе у меня «лечебное дело», я сразу стал экспериментатором и никогда не работал с людьми.

ЯВЛЯЕТЕСЬ ЛИ ВЫ АВТОРОМ УЧЕБНИКОВ И НАУЧНЫХ РАБОТ?

Компилятивные вещи писал, во всех изданиях Эндокринологического научного центра есть мои главы, но это несерьезно. У меня есть 4 монографии, что более существенно. Я всю жизнь занимался тиреотоксикозом, и в частности миокардом при тиреотоксикозе, у меня есть солидная монография, которая была моей докторской диссертацией — «Тиреотоксическое сердце». Учебные пособия также писал, однако очень много времени уделял переводам, смею утверждать, что большая часть литературы по эндокринологии, переведенной на русский язык, — это мое. Сейчас стараюсь следить за современными публикациями в научной и образовательной сферах, но, конечно, уже меньше, чем раньше, и только по своей очень узкой специальности.

«Уходят в даль московских улиц ленты...», подчас очень далеко ведут эти пути, но почему-то кажется, что где-то там, перед самым поворотом, Вилен Иосифович обернется и скажет слова, которые он адресовал молодежи, отвечая на последний вопрос интервью: **«Что бы Вы пожелали нынешним студентам?»**

Профессор Кандрор В.И.: «Ребята, живите весело — мой вам совет. Со временем убеждаешься, что жизнь очень стремительно проходит. Могу признаться, что первое ощущение того, как это быстро, пришло ко мне довольно рано — лет в сорок. Я вдруг подумал: «Почему меня не предупредили, что это все так быстро? Вот-вот это было — гуляли, веселились, песни пели, и вдруг уже ничего такого нет...». Поэтому живите весело, а значит — интересно!»

Е.А. Трошина

(использованы фрагменты интервью, взятого М.А. Тереховой)

