

TOM 67 №3 2021
2021 VOL. 67 ISS. 3

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

Problems of Endocrinology

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Научно-практический
рецензируемый журнал



Эндокринологический
научный центр



Российская
ассоциация эндокринологов



WWW.PROBL-ENDOJOURNALS.RU

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

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

«ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»

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

ИНДЕКСАЦИЯ:**РИНЦ**

(Российский индекс научного цитирования),
Web of Science
(Russian Science Citation Index – RSCI, BIOSIS Previews),

SCOPUS,

Chemical Abstracts,
EBSCOhost,
Ulrich's Periodicals Directory,
Google Scholar,
PubMed

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 Грайвороновский пр-д, дом 4

Зав. редакцией Е.В. Шереметьева

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

Сдано в набор 29.05.2021 г.
Подписано в печать 21.07.2021 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, №3

Май-Июнь

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 3 May-June 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 T A B L E O F C O N T E N T S

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ		EDITORIAL
М.М. Каландия, А.Ю. Токмакова, Г.Р. Галстян		Kalandiya M.M., Tokmakova A.Y., Galstyan G.R.
РОЛЬ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИРОВАНИЯ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИИ	4	THE ROLE OF GLYCATION END PRODUCTS IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF DIABETIC NEUROARTHROPATHY
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		CLINICAL ENDOCRINOLOGY
Ф.М. Абдулхабилова, О.Б. Безлепкина, Д.Н. Бровин, Т.А. Вадина, Г.А. Мельниченко, Е.В. Нагаева, Л.В. Никанкина, В.А. Петеркова, Н.М. Платонова, А.А. Рыбакова, Т.В. Солдатова, Е.А. Трошина, Т.Ю. Ширяева	10	Abdulkhabirova F.M., Bezlepkina O.B., Brovin D.N., Vadina T.A., Melnichenko G.A., Nagaeva E.V., Nikankina L.V., Peterkova V.A., Platonova N.M., Rybakova A.A., Soldatova T.V., Troshina E.A., Shiryaeva T.Y.
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ЗАБОЛЕВАНИЯ И СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ДЕФИЦИТОМ ЙОДА»		CLINICAL PRACTICE GUIDELINES “MANAGEMENT OF IODINE DEFICIENCY DISORDERS”
Т.А. Корб, В.Ю. Чернина, И.А. Блохин, О.О. Алешина, А.В. Воронцов, С.П. Морозов, В.А. Гомболевский	26	Korb T.A., Chernina V.Y., Blokhin I.A., Aleshina O.O., Vorontsov A.V., Morozov S.P., Gomboleviskiy V.A.
ВИЗУАЛИЗАЦИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ: В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)		ADRENAL IMAGING: ANATOMY AND PATHOLOGY (LITERATURE REVIEW)
Е.О. Мамедова, Л.С. Селиванова, К.А. Потапова, С.А. Бурякина, В.Н. Азизян, А.Ю. Григорьев, Ж.Е. Белая	37	Mamedova E.O., Selivanova L.S., Potapova K.A., Buryakina S.A., Azizyan V.N., Grigoriev A.Y., Belaya Z.E.
РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНОЙ ГОНАДОТРОПИНОМЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ СО ВТОРИЧНЫМ ЭРИТРОЦИТОЗОМ, У МУЖЧИНЫ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ		A RARE CASE OF A FUNCTIONING GONADOTROPH TUMOR ACCOMPANIED BY ERYTHROCYTOSIS IN AN ELDERLY MAN
БОЛЕЗНИ КОСТНОЙ И ЖИРОВОЙ ТКАНИ		BONES & ADIPOSE TISSUES DISEASES
Н.О. Ховасова, А.В. Наумов, О.Н. Ткачева, Е.Н. Дудинская	45	Khovasova N.O., Naumov A.V., Tkacheva O.N., Dudinskaya E.N.
ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕРИАТРИЧЕСКОГО И СОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ		CHARACTERISTICS OF GERIATRIC AND SOMATIC STATUS IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS
ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY
Н.А. Зубкова, А.А. Колодкина, Н.А. Макрецкая, П.Л. Окорочков, Т.В. Погода, Е.В. Васильев, В.М. Петров, А.Н. Тюльпаков	55	Zubkova N.A., Kolodkina A.A., Makretskaya N.A., Okorokov P.L., Pogoda T.V., Vasiliev E.V., Petrov V.M., Tiulpakov A.N.
КЛИНИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА 3 СЕМЕЙНЫХ СЛУЧАЕВ ГОНАДОТРОПИНЗАВИСИМОГО ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ, ОБУСЛОВЛЕННОГО МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ MKRN3		CLINICAL AND MOLECULAR GENETIC FEATURES OF 3 FAMILY CASES OF THE CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY, DUE TO MKRN3 GENE DEFECTS
Н.А. Макрецкая, М.В. Герасимова, Е.В. Васильев, Н.А. Зубкова, Н.Ю. Калинин, А.А. Колодкина, В.М. Петров, Т.В. Погода, А.В. Панова, Е.Б. Фролова, А.В. Поляков, А.Н. Тюльпаков	62	Makretskaya N.A., Gerasimova M.V., Vasiliev E.V., Zubkova N.A., Kalinchenko N.Y., Kolodkina A.A., Petrov V. M., Pogoda T.V., Panova A.V., Frolova E.B., Poliakov A.V., Tiulpakov A.N.
КЛИНИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛУЧАЕВ ИЗОЛИРОВАННОГО ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА, ОБУСЛОВЛЕННОГО ДЕФЕКТАМИ РЕЦЕПТОРА ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНА		CLINICAL AND MOLECULAR GENETIC FEATURES OF CASES OF ISOLATED HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM, ASSOCIATED WITH DEFECTS IN GNRHR GENES
Д.А. Хабибуллина, Н.Ю. Калинин, С.В. Егорова, Е.В. Васильев, В.М. Петров, А.Н. Тюльпаков	68	Khabibullina D.A., Kalinchenko N.Y., Egorova S.V., Vasiliev E.V., Petrov V.M., Tiulpakov A.N.
СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА КАК ПРОЯВЛЕНИЕ СИНДРОМА CHARGE		FAMILIAL CASE OF HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM AS THE CHARGE SYNDROME MANIFESTATION
Н.Ю. Калинин, З.К. Батырова, И.Б. Кострова, А.А. Колодкина, Е.В. Уварова, З.Х. Кумыкова, А.В. Асатунова, Г.Н. Хабас, А.Н. Тюльпаков	73	Kalinchenko N.Y., Batyrova Z.K., Kostrova I.B., Kolodkina A.A., Uvarova E.N., Kumyкова Z.K., Asaturova A.V., Khabas G.N., Tiulpakov A.N.
ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ НАРУШЕНИЙ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА 46,XY, ОБУСЛОВЛЕННЫХ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ DHH. РОЛЬ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ DHH В ФОРМИРОВАНИИ ПОЛА		CLINICAL FINDINGS IN TWO PATIENTS WITH DSD 46XY CAUSED BY NEW VARIANT OF THE DESERT HEDGEHOG GENE AND REVIEW OF THE LITERATURE OF THE ROLE OF DHH SIGNALING PATHWAY IN SEX DEVELOPMENT
РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY
О.Р. Григорян, Р.К. Михеев, А.Н. Куринова, М.О. Чернова, Д.В. Сазонова, Р.Р. Ахматова, Л.И. Ибрагимова, Ю.С. Абсатарова, Е.В. Шереметьева, Е.И. Дегтярева, Е.Н. Андреева	78	Grigoryan O.R., Mikheev R.K., Kurinova A.N., Chernova M.O., Sazonova D.V., Akhmatova R.R., Ibragimova L.I., Absatarova Y.S., Sheremetyeva E.V., Degtyareva E.I., Andreeva E.N.
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ		COMPARATIVE IMPACT ANALYSIS OF RISK FACTORS ON THE COURSE AND OUTCOMES OF PREGNANCY WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

РОЛЬ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИРОВАНИЯ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИИ



© М.М. Каландия*, А.Ю. Токмакова, Г.Р. Галстян

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП, стопа Шарко) является серьезным осложнением сахарного диабета, генез которого не окончательно изучен. Данная патология в большинстве случаев поздно диагностируется, что приводит к развитию тяжелых деформаций стопы вплоть до потери опороспособности конечности. Не существует единственной гипотезы формирования стопы Шарко, но есть факторы, предрасполагающие к ее развитию, а также ряд вероятных провоцирующих событий. Избыточное образование и накопление конечных продуктов гликирования (КПГ) может играть важную роль в патогенезе этого осложнения СД. КПГ — различные соединения, образующиеся в результате реакции между углеводами и свободными аминогруппами белков, липидов и нуклеиновых кислот без участия ферментов. Существуют различные факторы, которые приводят к накоплению КПГ в организме человека. Выделяют эндогенные и экзогенные факторы. К первым относятся определенные заболевания, такие как сахарный диабет, почечная недостаточность, ускоряющие процессы гликирования. К экзогенным факторам, приводящим к образованию продуктов липоокисления и гликоокисления, относятся табачный дым и длительная термическая обработка пищи.

В данном обзоре представлена информация о роли КПГ в развитии и прогрессировании осложнений у пациентов с сахарным диабетом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; стопа Шарко; ДНОАП; остеоартропатия; конечные продукты гликирования.

THE ROLE OF GLYCATION END PRODUCTS IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF DIABETIC NEUROARTHROPATHY

© Mariya M. Kalandiya*, Alla Yu. Tokmakova, Gagik R. Galstyan

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Diabetic neuroarthropathy (DNOAP, Charcot's foot) is a serious complication of diabetes mellitus, the genesis of which is not fully understood. In most cases, this pathology is diagnosed late, which leads to the development of severe deformities of the foot, up to the loss of support ability of the limb. There is no single hypothesis for the formation of Charcot's foot, but there are factors predisposing to its development, as well as a few likely provoking events. Excessive formation and accumulation of end products of glycation may play an important role in the pathogenesis of this complication of diabetes. End products of glycation (AGE) are a variety of compounds formed as a result of a non-enzymatic reaction between carbohydrates and free amino groups of proteins, lipids and nucleic acids. There are various factors that lead to the accumulation of AGE in the human body. Allocate endogenous and exogenous factors. The former include certain diseases, such as diabetes mellitus, renal failure, which accelerate glycation processes. Exogenous factors leading to the formation of lipo-oxidation and glyco-oxidation products include tobacco smoke and prolonged heat treatment of food.

This review provides information on the role of glycation end products in the development and progression of complications in patients with diabetes mellitus.

KEYWORDS: diabetes mellitus; Charcot foot; DNOAP; osteoarthropathy; advanced glycation end products.

Сахарный диабет (СД) — одно из самых распространенных хронических заболеваний в современном мире, которое достигает масштабов эпидемии. По данным IDF (International Diabetes Federation), им страдают 463 млн человек, а к 2030 г. прогнозируется увеличение числа больных до 578 млн [1]. Прогресс медицинской науки в целом и эндокринологии в частности ведет к увеличению продолжительности жизни пациентов с СД, что, в свою очередь, приводит к росту числа лиц с выраженными микро- и макрососудистыми осложнениями данного заболевания [2].

Наиболее частым из них признается нейропатия, которой, по некоторым данным, страдают до 60% пациентов с диабетом [3]. В последнее время появляется все больше данных о распространенности нейропатии у лиц с предиабетом (нарушением гликемии натощак или нарушением толерантности к глюкозе) [4, 5]. В работе, проведенной Yi-ChenLin, было выявлено, что изменения в аксонах начинаются у пациентов еще на стадии предиабета. Следовательно, скрининг полинейропатии должен проводиться уже на данном этапе нарушений углеводного обмена [6]. Исследование KORA F4, целью которого была оценка

распространенности нейропатии у лиц при предиабете, показало, что из 46 больных нейропатия встречалась в 23,4% случаев [7]. Однако SeigoKuris и соавт., исследуя распространенность нейропатии среди населения Японии, не обнаружили поражения периферических нервов у группы пациентов с предиабетом, как и у лиц с нормальным углеводным обменом, в отличие от больных с уже установленным СД [8].

В ряде случаев диабетической нейропатии развивается характерное поражение костей и суставов, называемое диабетической нейроостеоартропатией (ДНОАП), или стопой Шарко [9]. Под ДНОАП понимают поражение костей и суставов неинфекционного генеза на фоне нарушения периферической иннервации с признаками асептического воспаления в острой фазе заболевания [10]. По данным литературы, частота ДНОАП в популяции пациентов с диабетом составляет около 0,16% [11], а у больных с диабетической нейропатией может достигать 29%. В других исследованиях частоту ДНОАП оценили в 0,08% в популяции лиц с СД и в 13% — у лиц с высоким риском диабета и периферической нейропатией [12, 13]. Также данные о распространенности этого осложнения диабета зависят от метода диагностики поражения костно-суставной системы и длительности заболевания диабетом исследуемой группы. Miller D.S. и соавт., обследуя неоднородную группу больных и ориентируясь только на клинические признаки артропатии, выявили ДНОАП в 5,9% случаев [14]. В другом исследовании изучение группы лиц с длительно текущим СД 1 типа с помощью сцинтиграфии выявило двустороннее поражение костей стоп у 75% обследованных [15].

К причинам столь различных данных о частоте ДНОАП можно отнести отсутствие обширных популяционных исследований и затруднение в постановке данного диагноза, вызванное недостаточным уровнем настороженности у медицинского персонала в отношении ранних признаков заболевания. Значимую роль в частоте выявления ДНОАП играют такие факторы, как возможность раннего обращения к врачу, доступность рентгенографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Также стоит отметить, что чем более специализирована клиника или центр, в которых проводятся исследования, тем выше частота диагностики данного осложнения СД [15, 16].

Данные о распространенности ДНОАП варьируют в широких пределах ввиду влияния различных факторов (медицинских, организационных), которые отличаются в разных системах здравоохранения.

Несмотря на существование двух основных теорий, объясняющих патогенез стопы Шарко, полного понимания и раскрытия сути механизма развития патологических процессов при ДНОАП все еще нет [17, 10].

Первая теория, нейроваскулярная, объясняет возникновение остеоартропатии активацией остеокластов и, как следствие, развитием локальной остеопении в результате патологического артериовенозного шунтирования крови через сосудистое русло костной ткани. Согласно второй теории, нейротравматической, основной механизм патологического процесса заключается в моторной нейропатии, которая вследствие слабости связочного аппарата приводит к увеличению амплитуды движений в суставах, их нестабильности и повреждению при незначительных травмах [18, 19].

Помимо того, что кость теряет плотность, она становится менее эластичной по причине нарушения свойств коллагеновых волокон, в результате чего скелет стопы становится менее устойчивым к повреждениям. Данное обстоятельство приводит к тому, что даже незначительная механическая травма может стать причиной фрагментации костей, вывихов и подвывихов суставов. Дополнительное влияние на патологический процесс оказывает отсутствие болевой чувствительности, в связи с чем нагрузка на пораженную конечность не ограничивается. Это приводит к повторным повреждениям связочного аппарата, следствием чего является запуск воспалительного процесса.

Воспалительная реакция, возникающая в ответ на какое-либо повреждение, вызывает усиление лизиса кости за счет повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β , IL-6, TNF- α [17]. Однако до сих пор неясно, является ли это причиной или следствием продолжающегося процесса костной резорбции. В исследовании, проведенном Jansen и соавт., было обнаружено, что у пациентов с ДНОАП венозно-артериальный поток IL-6 в пораженной стопе, в отличие от здоровой, увеличивается. Это позволяет предположить, что IL-6 локально продуцируется именно на месте воспаления [20].

Цитокины — это группа регуляторных пептидов, продуцируемых клетками организма. Ключевыми из них являются IL-1, IL-6, TNF, а также хемокины.

Они стимулируют развитие воспалительной реакции при внедрении патогенов и повреждение тканей, тем самым способствуя выведению чужеродного агента [21, 22].

Повышение экспрессии RANKL (полипептида лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа- β) из остеобластов может происходить за счет провоспалительных цитокинов [23].

RANKL, связываясь с рецептором RANK на поверхности остеокласта, способствует активации факторов транскрипции (NF- κ B), что, в свою очередь, приводит к образованию остеокласта из его предшественника [24].

Для поддержания баланса в процессе костного ремоделирования остеобластами вырабатывается остеопротегерин, являющийся антагонистом RANKL. Однако у пациентов с ДНОАП преобладают процессы костной резорбции, которые связаны с выявленными полиморфизмами в гене *OPG*, приводящие к изменению соотношения *OPG*/RANKL [25].

Помимо вышеперечисленных факторов, важную роль в формировании микро- и макрососудистых осложнений СД играют конечные продукты гликирования (КПГ). КПГ представляют собой различные соединения, которые образуются в результате реакции между углеводами и свободными аминокислотами белков, липидов и нуклеиновых кислот без участия ферментов [26]. В процессе образования КПГ принято выделять несколько стадий. Первый этап — образование основания Шиффа, первичного продукта реакции моносахарида с аминокислотой, и обратимая перестройка его в более стабильные продукты Амадори. Далее образуются карбонильные интермедиаты, которые являются промежуточными продуктами гликирования и обладают более высокой реакционной способностью с аминокислотами. Заключительный этап гликирования — образование различных

по структуре КПГ из продуктов Амадори и карбонильных соединений [27].

Существуют различные факторы, которые приводят к накоплению КПГ в организме человека. Выделяют эндогенные и экзогенные факторы [28, 29]. К первым относятся определенные заболевания, такие как СД, почечная недостаточность, которые ускоряют процессы гликирования. К экзогенным факторам, приводящим к образованию продуктов липоокисления и гликоокисления, относятся табачный дым и длительная термическая обработка пищи [30, 31].

КПГ накапливаются в костях, хрящах, мышцах, сухожилиях, связках и нервах, где они негативно влияют на биомеханические свойства тканей. Неферментативному гликированию в большей степени подвергаются белки внеклеточного матрикса с длительным периодом полураспада, к которым относится коллаген [32, 33].

Содержание коллагена в организме распределено следующим образом: до 50% всего коллагена содержится в костной ткани, остальная часть входит в состав соединительной ткани, кожи, стенок сосудов, хрящей и т.д. [34]. В зависимости от роли коллагена, которую он играет в том или ином органе, в разных тканях преобладают различные типы коллагена. На данный момент известно 19 типов, отличающихся между собой функциями, локализацией и первичной структурой пептидных цепей [35]. Фибриллы, в состав которых входят коллагены 1, 2, 3-го типов, составляют основу соединительной ткани организма (хрящи, кости, сухожилия) [34].

В волокнах коллагена образуются ферментативные и неферментативные межмолекулярные поперечные связи. Поперечные связи регулируются лизинггидроксилазой и лизилоксидазой. Эти соединения могут образовываться только в определенных точках молекулы коллагена (лизин или гидроксилизин) и способствуют прочности костей при сохранении соответствующей эластичности [36].

При накоплении КПГ в волокнах коллагена происходит образование неферментативных поперечных связей белков внутриклеточного и межклеточного матрикса без участия ферментативных реакций, в результате чего коллаген становится жестким и менее восприимчивым к протеолитическому расщеплению [37, 28].

В развитии диабетических осложнений важная роль отводится КПГ, содержание которых увеличивается в зонах повреждения сосудов органов мишеней СД. Происходит это в результате снижения интенсивности внутриклеточного протеолиза [38, 39].

Достоверным фактором развития осложнений диабета является пентозидин — наиболее часто определяемый КПГ. Содержание пентозидина в значительной степени коррелирует с общим содержанием КПГ в кости [40]. В работе, проведенной Saito и соавт., в костях крыс с СД отмечалось увеличение пентозидиновых сшивок, которое отрицательно влияло на механические свойства кости. [41]. В исследовании Schwartz и соавт. было продемонстрировано наличие связи между высоким уровнем пентозидина мочи и повышенным фактором риска переломов у пожилых пациентов с СД 2 типа [42]. Проспективное когортное исследование группы женщин в пери- и постменопаузе показало, что уровни пентозидина в моче являются значимым предиктором малотравматичного перелома

позвонков [43]. У женщин в постменопаузе с СД 2 типа и переломами позвоночника наблюдалось повышение уровня пентозидина [44]. Анализ образцов, полученных при биопсии гребня подвздошной кости у пациентов с СД 1 типа, показал, что содержание пентозидина в костях у больных с переломом было значительно увеличено по сравнению с людьми без костных повреждений [45]. Стоит учитывать, что вышеуказанные состояния не являются следствием пониженной минеральной плотности кости. Хрупкость костей у пациентов с диабетом связана с повышенным уровнем неферментативно сшитых КПГ в молекулах коллагена, которые снижают прочность кости.

Метаболизм КПГ включает в себя не только их образование и выведение, но и связывание их с рецепторами RAGE (receptors for advanced glycatedend-products). При взаимодействии КПГ со своими рецепторами происходит активация различных сигнальных систем [46]. RAGE — мультилиганд трансмембранного гликопротеина 1 типа, структура которого схожа с иммуноглобулином. Он состоит из внеклеточного, внутриклеточного и трансмембранного домена. Лигандами RAGE, помимо самих КПГ, являются белки семейства S-100, β -амилоид [47].

Рецептор КПГ экспрессируется на мембранах моноцитов, фибробластов, остеобластов, нейронов и т.д. [48, 49].

В процессе взаимодействия с RAGE КПГ запускают активацию вторичных мессенджеров, к которым относится протеинкиназа C. Передача сигналов RAGE нацелена на перемещение NF- κ B в ядро клетки, который увеличивает транскрипцию ряда белков, в том числе молекулы межклеточной адгезии-1, E-селектина, эндотелина-1, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и провоспалительных цитокинов [50]. Результатом данного процесса становится эндотелиальная дисфункция [51].

Результатом взаимодействия КПГ с их рецепторами является усиление образования активных форм кислорода путем активации НАДФ. Они образуются в митохондриях и в малых количествах являются физиологичными. Однако при избыточном накоплении АФК развивается окислительный стресс, а это, в свою очередь, вызывает деструктивные процессы в клетках (повреждение мембранных структур, окисление белков, повреждение ДНК). Оксид азота, являющийся субстратом для образования одного из АФК (пероксинитрита), участвует в регуляции метаболизма костной ткани, ингибируя остеокласты и индуцируя в низких концентрациях апоптоз в клетках-предшественниках остеокластов, но стимулирует костный метаболизм в высоких концентрациях [52, 53]. При сравнении плазмы крови здоровых людей с пациентами, страдающими СД с нейроостеоартропатией Шарко или без нее, было выявлено пониженное количество антиоксидантов у лиц с ДНОАП [19].

Считается, что КПГ играют важную роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений при СД. Сосудистые стенки теряют свою эластичность и становятся жесткими за счет гликирования коллагеновых цепей в артериолах, что является причиной фиброза миокарда и, как следствие, диастолической дисфункции [54].

Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) также подвержены гликированию. Полученные из моноцитов макрофаги поглощают гликированные ЛПНП, тем самым стимулируя образование пенистых клеток, которые,

в свою очередь, участвуют в формировании атеросклеротической бляшки [55].

Мишенью для КПП-опосредованного повреждения также являются клубочки почек. Существуют механизмы разрушения эндогенных КПП, к которым относятся внеклеточный протеолиз, а также опосредованное КПП-рецептором (RAGE1) внутриклеточное поглощение и деструкция макрофагами. Поглощенные макрофагами КПП выводятся почками [55]. На фоне СД образующиеся сшитые КПП не восприимчивы к расщеплению. В связи с этим они накапливаются в тканях и приводят к утолщению базальной мембраны клубочков почек, гломерулосклерозу и тубулоинтерстициальному фиброзу [56, 57].

Метилглиоксаль, образующийся в результате гликолиза, способствует накоплению КПП. Его синтез увеличивается при СД. Данное вещество метаболизируется ферментом глиоксалазой 1 [58]. В исследовании, проведенном Giacco и соавт., было обнаружено, что у мышей с «нокаутным» геном, кодирующим глиоксалазу 1, появлялись признаки диабетической нефропатии через 6 мес. Животные со сверхэкспрессией этого фермента, напротив, были защищены от негативных последствий гипергликемии, демонстрируя минимальные почечные изменения [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диабетическая нейроостеоартропатия является серьезным осложнением СД, генез которого не окончательно изучен. Избыточное образование и накопление КПП могут играть важную роль в патогенезе этого осложнения СД. Более подробное изучение этого вопроса позволит разработать методы предупреждения формирования костно-суставной патологии у лиц с нарушенным углеводным обменом.

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.

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

- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271-281. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
- Токмакова А.Ю., Доронина Л.П., Галстян Г.Р., Сенюшкина Е.С., Митиш В.А. Отдаленные результаты комплексной терапии больной сахарным диабетом 2 типа и двусторонней нейроостеоартропатией. Раны и раневые инфекции // Журнал им. проф. Б.М. Костюченко. — 2018. — Т. 5. — №1. С. 39-49. [Tokmakova AY, Doronina LP, Galstyan GR, Senyushkina ES, Mitish VA. The complex therapy long-term results for patients with the 2nd degree diabetes and the bilateral neuroosteoarthropathy. Wounds and Wound Infections. *The Prof. B. M. Kostyuchenok Journal.* 2018;5(1):39-49. (in Russ.))] doi: <https://doi.org/10.25199/2408-9613-2018-5-1-39-49>
- Tesfaye S, Selvarajah D, Gandhi R, et al. Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests: Evidence from magnetic resonance imaging. *Pain.* 2016;157:S72-S80. doi: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000465>
- Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Prevalence of polyneuropathy in prediabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: The Monica/Kora Augsburg surveys S2 and S3. *Diabetes Care.* 2008;31(3):464-469. doi: <https://doi.org/10.2337/dc07-1796>
- Callaghan BC, Xia R, Banerjee M, et al. Metabolic syndrome components are associated with symptomatic polyneuropathy independent of glycemic status. *Diabetes Care.* 2016;39(5):801-807. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-0081>
- Lin YC, Lin CSY, Chang TS, et al. Early sensory neurophysiological changes in prediabetes. *J Diabetes Investig.* 2020;11(2):458-465. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13151>
- Bongaerts BWC, Rathmann W, Heier M, et al. Older subjects with diabetes and prediabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1141-6. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0744>
- Kirisu S, Sasaki H, Kishimoto S, et al. Clinical polyneuropathy does not increase with prediabetes or metabolic syndrome in the Japanese general population. *J Diabetes Investig.* 2019;10(6):1565-1575. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13058>
- Kloska A, Korzon-Burakowska A, Malinowska M, et al. The role of genetic factors and monocyte-to-osteoclast differentiation in the pathogenesis of Charcot neuroarthropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108337>
- Rogers LC, Frykberg RG, Armstrong DG, et al. The Charcot foot in diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(9):2123-2129. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-0844>
- Armstrong DG, Peters EJG. Charcot's arthropathy of the foot. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2002;92(7):390-394. doi: <https://doi.org/10.7547/87507315-92-7-390>
- Frykberg RG, Belczyk R. Epidemiology of the Charcot Foot. *Clin Podiatr Med Surg.* 2008;25(1):17-28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2007.10.001>
- Salini D, Harish K, Minnie P, et al. Prevalence of Charcot arthropathy in Type 2 diabetes patients aged over 50 years with severe peripheral neuropathy: A retrospective study in a Tertiary Care South Indian Hospital. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(1):107-111. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_257_17
- Miller DS, William Miller WF. Lichtman, Diabetic neuropathic arthropathy of feet. Published online 1965: 530.
- McEwen LN, Ylitalo KR, Herman WH, Wrobel JS. Prevalence and risk factors for diabetes-related foot complications in Translating Research into Action for Diabetes (TRIAD). *J Diabetes Complications.* 2013;27(6):588-592. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.08.003>
- Younis B Bin, Shahid A, Arshad R, et al. Charcot osteoarthropathy in type 2 diabetes persons presenting to specialist diabetes clinic at a tertiary care hospital. *BMC Endocr Disord.* 2015;15(1):1-5. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-015-0023-4>
- Jeffcoate WJ, Game F, Cavanagh PR. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes. *Lancet.* 2005;366(9502):2058-2061. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67029-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67029-8)
- Baker N, Green A, Krishnan S, et al. Microvascular and C-fiber function in diabetic charcot neuroarthropathy and diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care.* 2007;30(12):3077-3079. doi: <https://doi.org/10.2337/dc07-1063>
- Trieb K. The Charcot foot: Pathophysiology, diagnosis and classification. *Bone Jt J.* 2016;98-B(9):1155-1159. doi: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.98B9.37038>
- Jansen RB, Christensen TM, Bülow J, et al. Markers of Local Inflammation and Bone Resorption in the Acute Diabetic Charcot Foot. *J Diabetes Res.* 2018;2018. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/5647981>
- Dinarelli CA. Proinflammatory cytokines. *Chest.* 2000;118(2):503-508. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.118.2.503>

22. GROSE SWAR. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Wound Heal Process Phases Promot*. Published online 2003:73-93.
23. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys*. 2008;473(2):139-146. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abbb.2008.03.018>
24. Mountzios G, Dimopoulos MA, Bamias A, et al. Abnormal bone remodeling process is due to an imbalance in the receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)/osteoprotegerin (OPG) axis in patients with solid tumors metastatic to the skeleton. *Acta Oncol (Madr)*. 2007;46(2):221-229. doi: <https://doi.org/10.1080/02841860600635870>
25. Silva I, Branco JC. RANK/RANKL/OPG: Literature review. *Acta Reumatol Port*. 2011;36(3):209-218.
26. Mascarenhas JV, Jude EB. The Charcot Foot as a Complication of Diabetic Neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2014;14(12):1-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0561-6>
27. Wautier JL, Schmidt AM. Protein glycation: A firm link to endothelial cell dysfunction. *Circ Res*. 2004;95(3):233-238. doi: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000137876.28454.64>
28. Ziemann SJ, Kass DA. Advanced glycation endproduct crosslinking in the cardiovascular system: Potential therapeutic target for cardiovascular disease. *Drugs*. 2004;64(5):459-470. doi: <https://doi.org/10.2165/00003495-200464050-00001>
29. Bastien P. Aged Human Skin is More Susceptible than Young Skin to Accumulate Advanced Glycoxidation Products Induced by Sun Exposure. *J Aging Sci*. 2013;01(03):1-5. doi: <https://doi.org/10.4172/2329-8847.1000112>
30. Fishman SL, Sonmez H, Basman C, et al. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: A review. *Mol Med*. 2018;24(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0060-3>
31. Koyama Y, Takeishi Y, Arimoto T, et al. High Serum Level of Pentosidine, an Advanced Glycation End Product (AGE), is a Risk Factor of Patients with Heart Failure. *J Card Fail*. 2007;13(3):199-206. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.11.009>
32. Bidasee KR, Zhang Y, Shao CH, et al. Diabetes Increases Formation of Advanced Glycation End Products on Sarco(endo)plasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase. *Diabetes*. 2004;53(2):463-473. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2.463>
33. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and cardiovascular disease. *Expert Rev Mol Med*. 2009;11(March):1-13. doi: <https://doi.org/10.1017/S146239940900101X>
34. Potekhina Y. Collagen Structure and Function. *Russ Osteopath J*. 2016;1(2):87-99. doi: <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2016-1-2-87-99>
35. Bishop JE, Rhodes S, Laurent GJ, Low RB. Increased collagen synthesis and decreased collagen degradation in right ventricular hypertrophy induced by pressure overload. Published online 1994:1581-1585.
36. Saito M, Soshi S, Fujii K. Effect of hyper- and microgravity on collagen post-translational controls of MC3T3-E1 osteoblasts. *J Bone Miner Res*. 2003;18(9):1695-1705. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.9.1695>
37. Shiraki M, Urano T, Kuroda T, et al. The synergistic effect of bone mineral density and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism (C677T) on fractures. *J Bone Miner Metab*. 2008;26(6):595-602. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-008-0878-9>
38. Kanazawa I. Interaction between bone and glucose metabolism. *Endocr J*. 2017;64(11):1043-1053. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0323>
39. Portero-otín M, Pamplona R, Ruiz MC, Cabisco E, Prat J, Bellmunt MJ. Diabetes Induces an Impairment in the Proteolytic Activity Against Oxidized Proteins and a Heterogeneous Effect in Nonenzymatic Protein Modifications in the Cytosol of Rat Liver and Kidney. :2215-2220.
40. Karim L, Tang SY, Sroga GE, et al. Differences in non-enzymatic glycation and collagen cross-links between human cortical and cancellous bone. *Osteoporos Int*. 2013;24(9):2441-2447. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2319-4>
41. Saito M, Fujii K, Mori Y, et al. Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *Osteoporos Int*. 2006;17(10):1514-1523. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0155-5>
42. Schwartz A V, Garner P, Hillier TA, et al. Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2380-2386. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2498>
43. Shiraki M, Kuroda T, Tanaka S, et al. Nonenzymatic collagen cross-links induced by glycoxidation (pentosidine) predicts vertebral fractures. *J Bone Miner Metab*. 2008;26(1):93-100. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-007-0784-6>
44. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):1013-1019. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1270>
45. Farlay D, Armas LAG, Gineyts E, et al. Nonenzymatic Glycation and Degree of Mineralization Are Higher in Bone from Fractured Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Bone Miner Res*. 2016;31(1):190-195. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2607>
46. Schmidt AM, Yan S Du, Yan SF, et al. The biology of the receptor for advanced glycation end products and its ligands. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*. 2000;1498(2-3):99-111. doi: [https://doi.org/10.1016/S0167-4889\(00\)00087-2](https://doi.org/10.1016/S0167-4889(00)00087-2)
47. Lee EJ, Park JH. Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE), Its Ligands, and Soluble RAGE: Potential Biomarkers for Diagnosis and Therapeutic Targets for Human Renal Diseases. *Genomics Inform*. 2013;11(4):224. doi: <https://doi.org/10.5808/gi.2013.11.4.224>
48. Ott C, Jacobs K, Haucke E, et al. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biol*. 2014;2(1):411-429. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.12.016>
49. Xue J, Manigrasso M, Scalabrin M, et al. Change in the Molecular Dimension of a RAGE-Ligand Complex Triggers RAGE Signaling. *Structure*. 2016;24(9):1509-1522. doi: <https://doi.org/10.1016/j.str.2016.06.021>
50. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, et al. Advanced glycation end products: Sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*. 2006;114(6):597-605. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621854>
51. Wautier JL, Wautier MP, Schmidt AM, et al. Advanced glycation end products (AGEs) on the surface of diabetic erythrocytes bind to the vessel wall via a specific receptor inducing oxidant stress in the vasculature: A link between surface-associated AGEs and diabetic complications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(16):7742-7746. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.91.16.7742>
52. Nilforoushan D, Gramoun A, Glogauer M, et al. Nitric oxide enhances osteoclastogenesis possibly by mediating cell fusion. *Nitric Oxide - Biol Chem*. 2009;21(1):27-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2009.04.002>
53. Nowak WN, Borys S, Kusińska K, et al. Number of circulating pro-angiogenic cells, growth factor and anti-oxidative gene profiles might be altered in type 2 diabetes with and without diabetic foot syndrome. *J Diabetes Investig*. 2014;5(1):99-107. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12131>
54. Hegab Z. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2012;4(4):90. doi: <https://doi.org/10.4330/wjc.v4.i4.90>
55. Stirban A, Gawlowski T, Roden M. Vascular effects of advanced glycation endproducts: Clinical effects and molecular mechanisms. *Mol Metab*. 2014;3(2):94-108. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2013.11.006>
56. Saremi A, Howell S, Schwenke DC, et al. Advanced glycation end products, oxidation products, and the extent of atherosclerosis during the VA diabetes trial and follow-up study. *Diabetes Care*. 2017;40(4):591-598. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1875>
57. Oldfield MD, Bach LA, Forbes JM, et al. Advanced glycation end products cause epithelial-myofibroblast transdifferentiation via the receptor for advanced glycation end products (RAGE). *J Clin Invest*. 2001;108(12):1853-1863. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI11951>
58. Rabbani N, Thornalley PJ. Glyoxalase 1 modulation in obesity and diabetes. *Antioxidants Redox Signal*. 2019;30(3):354-374. doi: <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7424>
59. Giacco F, Du X, D'Agati VD, et al. Knockdown of glyoxalase 1 mimics diabetic nephropathy in nondiabetic mice. *Diabetes*. 2014;63(1):291-299. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-0316>

Рукопись получена: 02.07.2021. Одобрена к публикации: 04.07.2021. Опубликовано online: 12.07.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

***Каландия Мария Малхазовна**, аспирант [Mariya M. Kalandiya, PhD student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9422-2111>; eLibrary SPIN: 5172-6651; e-mail: marika525@mail.ru

Токмакова Алла Юрьевна, д.м.н. [Alla Yu. Tokmakova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2474-9924>;
eLibrary SPIN: 7479-7043; e-mail: alla-tokmakova@yandex.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 9815-7509,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ

Каландия М.М., Токмакова А.Ю., Галстян Г.Р. Роль конечных продуктов гликирования в развитии и прогрессировании диабетической нейроостеоартропатии // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №3. — С. 4-9.
doi: <https://doi.org/> <https://doi.org/10.14341/probl12778>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kalandiya MM, Tokmakova AY, Galstyan GR. The role of glycation end products in the development and progression of diabetic neuroarthropathy. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(3):4-9. doi: <https://doi.org/> <https://doi.org/10.14341/probl12778>

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ЗАБОЛЕВАНИЯ И СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ДЕФИЦИТОМ ЙОДА»



© Ф.М. Абдулхабилова, О.Б. Безлепкина, Д.Н. Бровин, Т.А. Вадина, Г.А. Мельниченко, Е.В. Нагаева, Л.В. Никанкина, В.А. Петеркова, Н.М. Платонова, А.А. Рыбакова*, Т.В. Солдатова, Е.А. Трошина, Т.Ю. Ширяева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода, — йододефицитные заболевания — широкий термин, включающий в себя не только нарушение структуры щитовидной железы, но и состояния, связанные с дефицитом тиреоидных гормонов.

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.

Данные клинические рекомендации включают в себя алгоритмы диагностики и лечения диффузного нетоксического зоба и узлового/многоузлового зоба у взрослых и детей. Кроме того, настоящие клинические рекомендации содержат информацию о способах адекватной эпидемиологической оценки йододефицитных заболеваний с помощью таких маркеров, как процентное соотношение зоба у школьников, медианная концентрация йода в моче, уровень неонатального тиреотропного гормона, медиана тиреоглобулина у детей и взрослых, а также об основных методах и группах эпидемиологических исследований йододефицитных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинические рекомендации; йодный дефицит; диффузный нетоксический зоб; узловой нетоксический зоб.

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES “MANAGEMENT OF IODINE DEFICIENCY DISORDERS”

© Fatima M. Abdulkhairova, Olga B. Bezlepina, Dmitry N. Brovin, Tatyana A. Vadina, Galina A. Melnichenko, Elena V. Nagaeva, Larisa V. Nikankina, Valentina A. Peterkova, Nadezhda M. Platonova, Anastasia A. Rybakova*, Tatyana V. Soldatova, Ekaterina A. Troshina, Tatyana Yu. Shiryaeva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Iodine deficiency disorders is a sweeping term that includes structural and functional impairment of the thyroid gland. These clinical guidelines include algorithms for the diagnosis and treatment of euthyroid goiter and nodular/ multinodular goiter in adults and children. In addition, these clinical guidelines contain information on methods for an adequate epidemiological assessment of iodine deficiency disorders using such markers as the percentage of goiter in schoolchildren, the median urinary iodine concentration, the level of neonatal TSH, the median thyroglobulin in children and adults. As well from these clinical guidelines, you can get to know the main methods and groups of epidemiological studies of iodine deficiency disorders.

KEYWORDS: guidelines; iodine deficiency disorders; euthyroid goiter; multinodular goiter.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения
ДНЗ — диффузный нетоксический (эутиреоидный) зоб
ЙД — йодный дефицит
ЙДЗ — йододефицитные заболевания
МТЗ — многоузловой токсический зоб
ТТГ — тиреотропный гормон
СТ4 — свободный тироксин
СТ3 — свободный трийодтиронин
ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия
УЗ — узловой или многоузловой зоб
УЗИ — ультразвуковое исследование
УТЗ — узловой токсический зоб
ФА — функциональная автономия
ЩЖ — щитовидная железа
I — йод

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Йододефицитные заболевания — патологические состояния, обусловленные дефицитом йода, которые могут быть предотвращены посредством обеспечения населения необходимым количеством йода.

Нетоксический зоб — заболевание, характеризующееся диффузным или узловым увеличением щитовидной железы (ЩЖ) без нарушения ее функции.

Диффузный нетоксический (эутиреоидный) зоб — увеличение ЩЖ без нарушения ее функции, определяемое пальпаторно или методом ультразвукового исследования (УЗИ).

Спорадический зоб — диффузное увеличение ЩЖ, обусловленное, как правило, врожденными (генетическими) или приобретенными дефектами синтеза гормонов ЩЖ.



Эндемический зоб — увеличение ЩЖ, обусловленное дефицитом йода, у части населения, проживающего в определенном регионе.

Узловой или многоузловой зоб — собирательное клиническое понятие, объединяющее все пальпируемые очаговые образования в ЩЖ, которые имеют различные морфологические характеристики.

Узловой или многоузловой коллоидный зоб — заболевание ЩЖ, возникающее в результате очаговой пролиферации тиреоцитов и накопления коллоида.

Узловой или многоузловой токсический зоб — состояние, при котором стойкая патологическая гиперпродукция тиреоидных гормонов обусловлена формированием в ЩЖ автономно функционирующих тиреоцитов.

Функциональная автономия ЩЖ — независимый от влияния тиреотропного гормона гипофиза захват йода и продукция тироксина тиреоцитами.

Дефицит йода — потребление йода ниже рекомендованной суточной потребности организма в мкг для каждой возрастной группы (90 мкг у детей и 150 мкг у взрослых).

Йодированная соль — поваренная соль, содержащая фиксированное количество солей йода (йодат калия), используемая для массовой профилактики йододефицитных заболеваний.

Кретинизм — крайняя степень задержки умственного и физического развития, связанная с недостатком тиреоидных гормонов во внутриутробном периоде.

Кластерный анализ — математическая процедура, позволяющая на основе схожести количественных значений нескольких признаков, свойственных каждому объекту (например, испытуемого) какого-либо множества, сгруппировать эти объекты в определенные классы, или кластеры. Главное назначение кластерного анализа — разбиение множества исследуемых объектов и признаков на однородные в соответствующем понимании группы или кластера.

Неонатальный скрининг на гипотиреоз — система раннего выявления недостаточности ЩЖ у новорожденных.

Тиреотоксикоз — клинический синдром, обусловленный длительным избытком гормонов ЩЖ в организме

и их токсическим действием на различные органы и ткани. Синдром тиреотоксикоза развивается как при заболеваниях ЩЖ, так и при заболеваниях других органов и патологических состояниях.

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

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Йододефицитные заболевания (ЙДЗ) — термин, объединяющий состояния и нарушения, вызванные йодным дефицитом (ВОЗ, 2007 г.).

ЙДЗ объединяют не только патологию ЩЖ, развившуюся вследствие дефицита йода, но и патологические состояния, обусловленные дефицитом тиреоидных гормонов. Спектр ЙДЗ представлен в таблице 1.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

I является обязательным структурным компонентом гормонов ЩЖ, которые, в свою очередь, обеспечивают полноценное развитие и функционирование человеческого организма. Основными природными источниками I для человека являются продукты растительного и животного происхождения, питьевая вода, воздух. Суточная потребность в данном элементе составляет:

- 90 мкг — для детей до 5 лет;
- 120 мкг — для детей с 5 до 12 лет;
- 150 мкг — для детей с 12 лет и взрослых;
- 250 мкг — для беременных и кормящих женщин.

Недостаток I в почве приводит к снижению содержания этого микроэлемента в продуктах питания, производимых в этой местности, а потребляющие их люди страдают от йододефицита [1, 2]. Дефицит I обладает многочисленными негативными последствиями в отношении развития и формирования организма человека. Известно, что наибольшую опасность представляет недостаточное поступление I в организм на этапе внутриутробного развития и в раннем детском возрасте. Изменения, вызванные йододефицитом (ЙД) в эти периоды

Таблица 1. Спектр йододефицитной патологии (ВОЗ, 2001 г.)

Внутриутробный период	Аборты. Мертворождение. Врожденные аномалии. Повышение перинатальной смертности. Повышение детской смертности. Неврологический кретинизм (умственная отсталость, глухонмота, косоглазие). Микседематозный кретинизм (умственная отсталость, гипотиреоз, карликовость). Психомоторные нарушения
Новорожденные	Неонатальный гипотиреоз
Дети и подростки	Нарушения умственного и физического развития
Взрослые	Зоб и его осложнения. Йодиндуцированный тиреотоксикоз
Все возрасты	Зоб. Гипотиреоз. Нарушения когнитивной функции. Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах

Таблица 2. Роль тиреоидных гормонов в формировании центральной нервной системы

Этап	Срок гестации	ЦНС	Тиреоидные гормоны
I	До 12–15 нед	Закладка основных структур головного мозга	Матери
II	15–40 нед	Формирование ЦНС, созревание нейронов, миелинизация, синаптогенез	Матери и плода
III	Постнатальный период	Миелинизация ЦНС, формирование мозжечка, зубчатого гиппокампа	Новорожденного

жизни, проявляются необратимыми дефектами в интеллектуальном и физическом развитии детей. В таблице 2 отражена роль I как субстрата для выработки тиреоидных гормонов, играющих ключевую роль в формировании центральной нервной системы [3, 4].

Однако весь спектр йододефицитной патологии широк и простирается от репродуктивных нарушений до специфических заболеваний ЩЖ, включая функциональную автономию и йодиндуцированный тиреотоксикоз как одно из самых тяжелых проявлений ЙДЗ в регионах с различным уровнем ЙД в питании [5].

На ранних стадиях развития зоба (у детей, подростков и молодых людей) происходит компенсаторная гипертрофия тиреоцитов. Несомненно, что все реакции адаптации стимулируются и контролируются тиреотропным гормоном (ТТГ). Однако, как было показано во многих работах, уровень ТТГ при диффузном нетоксическом зобе (ДНЗ) не повышается. В ходе ряда исследований *in vivo* и *in vitro* были получены новые данные об ауторегуляции ЩЖ I и аутокринными ростовыми факторами. По современным представлениям, повышение продукции ТТГ или повышение чувствительности к нему тиреоцитов имеет лишь второстепенное значение в патогенезе йододефицитного зоба. Основная роль при этом отводится аутокринным ростовым факторам, таким как инсулиноподобный ростовой фактор 1-го типа, эпидермальный ростовой фактор и фактор роста фибробластов, которые в условиях снижения содержания I в ЩЖ оказывают мощное стимулирующее воздействие на тиреоциты [6]. Экспериментально было показано, что при добавлении в культуру тиреоцитов калия йодида** наблюдалось снижение ТТГ-индуцируемого цАМФ (циклического аденозинмонофосфата), опосредованное экспрессией мРНК инсулиноподобным ростовым фактором 1-го типа, с полным ее прекращением при значительном увеличении дозы калия йодида**. Хорошо известно, что I сам по себе не только является субстратом для синтеза тиреоидных гормонов, но и регулирует рост и функцию ЩЖ. Пролиферация тиреоцитов находится в обратной зависимости от интратиреоидного содержания I. Высокие дозы I ингибируют его поглощение, его органификацию, синтез и секрецию тиреоидных гормонов, поглощение глюкозы и аминокислот. I, поступая в тиреоцит, вступает во взаимодействие не только с тирозильными остатками в тироглобулине, но и с липидами. Образованные в результате этого соединения (йодолактоны и йодальдегиды) служат основными физиологическими блокаторами продукции аутокринных ростовых факторов. В ЩЖ человека идентифицировано много различных йодолактонов, которые образуются за счет взаимодействия мембранных поли-

ненасыщенных жирных кислот (арахидоновой, докозагексаеновой и др.) с I в присутствии лактопероксидазы и перекиси водорода. В условиях хронической йодной недостаточности возникает снижение образования йод-липидов — веществ, сдерживающих пролиферативные эффекты аутокринных ростовых факторов (инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа, фактора роста фибробластов, эпидермального ростового фактора) [7]. Кроме того, при недостаточном содержании I происходит повышение чувствительности этих аутокринных ростовых факторов к ростовым эффектам ТТГ, снижается продукция трансформирующего фактора роста- β , который в норме служит ингибитором пролиферации, активизируется ангиогенез. Все это приводит к увеличению ЩЖ, образованию йододефицитного зоба. В целом развитие ДНЗ может зависеть и от многих других факторов, которые до конца не изучены. Помимо йодного дефицита, к другим причинам, имеющим отношение к развитию зоба, относят курение, прием некоторых лекарственных средств, экологические факторы. Имеют значение также пол, возраст, наследственная предрасположенность. При эндемическом зобе генетическая предрасположенность может реализоваться только при наличии соответствующего внешнего фактора — ЙД в окружающей среде [8].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По данным ВОЗ, в условиях ЙД живут более 2 млрд человек, среди них почти у 700 млн человек выявлен эндемический зоб. В Российской Федерации не существует территорий, на которых население не подвергалось бы риску развития ЙДЗ. Считается, что район свободен от ЙД, если средняя концентрация I в моче у населения превышает 100 мкг/л. Среднее потребление I населением РФ намного ниже рекомендуемого и составляет 40–80 мкг в сутки. В эндемичных районах частота зоба у детей допубертатного возраста превышает 5% [9]. Распространенность диффузного эндемического зоба в различных регионах России варьирует от 5,2 до 70% и в среднем по стране составляет 31% [10–14]. ДНЗ преимущественно встречается у детей, подростков и лиц молодого возраста. Более чем в 50% случаев он развивается до 20-летнего возраста, причем у женщин зоб развивается в 2–3 раза чаще, чем у мужчин. Как правило, риск развития ДНЗ многократно возрастает в те периоды, когда повышенная потребность в I (детский возраст, пубертатный период, беременность, кормление грудью) не восполняется адекватно [15]. Применение йодированной соли во многих случаях способно ликвидировать

йодный дефицит [16]. Для оценки степени тяжести ЙД и успеха профилактических программ необходимо проведение четко спланированных репрезентативных популяционных исследований. Критерии оценки тяжести ЙД и методы эпидемиологических исследований представлены в дополнительной информации.

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E01.0 Диффузный (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью.

E01.1 Многоузловой (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью.

E01.2 Зоб (эндемический), связанный с йодной недостаточностью, неуточненный.

E01.8 Другие болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния.

E02 Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности.

E04.0 Нетоксический диффузный зоб.

E04.1 Нетоксический одноузловой зоб.

E04.2 Нетоксический многоузловой зоб.

E04.8 Другие уточненные формы нетоксического зоба.

E04.9 Нетоксический зоб неуточненный.

E07.9 Болезнь щитовидной железы неуточненная.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ЙД в питании приводит к развитию следующих заболеваний ЩЖ:

- ДНЗ;
- узловой/многоузловой нетоксический зоб (УЗ);
- тиреотоксикоз вследствие функциональной автономии ЩЖ/токсической аденомы ЩЖ;
- субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая симптоматика может либо отсутствовать, либо проявляться косметическим дефектом или синдромом сдавления трахеи, пищевода, что зависит от степени увеличения объема ЩЖ. При загрудинном зобе больших размеров может отмечаться деформация шеи, а иногда, за счет компрессионного синдрома, набухание шейных вен. Пальпаторно могут определяться узловые образования, иногда слегка болезненные за счет перерастяжения капсулы ЩЖ.

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

Критерии установления диагноза диффузного зоба: на основании патогномоничных данных:

1. анамнестических данных;
2. физикального обследования;
3. лабораторных исследований;
4. инструментального обследования.

Критерии установления диагноза узлового/многоузлового зоба: на основании патогномоничных данных:

1. анамнестических данных;
2. физикального обследования;
3. лабораторных исследований;
4. инструментального обследования.

2.1. Жалобы и анамнез

2.1.1. Диффузный зоб

Нетоксический зоб небольших размеров обычно протекает бессимптомно. Как правило, зоб является случайной находкой. В подавляющем большинстве случаев в условиях легкого и умеренного ЙД небольшое увеличение ЩЖ обнаруживают лишь при целенаправленном обследовании. В условиях тяжелого ЙД зоб может достигать гигантских размеров. При сборе анамнеза рекомендуется оценивать местные признаки (изменение голоса, дисфагия и др.), клинические признаки нарушения функции ЩЖ, медицинский анамнез вмешательств на ЩЖ, семейный анамнез, включая наличие УЗ и медуллярного рака у родственников, предшествующее облучение области головы и шеи, проживание в условиях ЙД. На фоне ДНЗ в дальнейшем также может развиваться УЗ и сформироваться функциональная автономия ЩЖ, которая служит одной из основных причин развития тиреотоксикоза в йододефицитных регионах.

2.1.2. Узловой/многоузловой зоб

Нетоксический зоб небольших размеров обычно протекает бессимптомно. Как правило, зоб является случайной находкой. В подавляющем большинстве случаев в условиях легкого и умеренного йодного дефицита небольшое увеличение ЩЖ обнаруживают лишь при целенаправленном обследовании. При сборе анамнеза рекомендуется оценивать местные признаки (изменение голоса, дисфагия и др.), признаки нарушения функции ЩЖ, медицинский анамнез вмешательств на ЩЖ, семейный анамнез, включая наличие узлового зоба и медуллярного рака у родственников, предшествующее облучение области головы и шеи, проживание в условиях йодного дефицита.

2.2. Физикальное обследование

2.2.1. Диффузный зоб

Для оценки степени увеличения ЩЖ методом пальпации ВОЗ (2001) рекомендована следующая классификация [17]:

0-я (нулевая) степень — зоба нет (объем каждой доли не превышает объем дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого);

1-я степень — зоб пальпируется, но не виден при нормальном положении шеи. Сюда же относятся узловые образования, не приводящие к увеличению самой железы;

2-я степень — зоб четко виден при нормальном положении шеи.

Важно отметить, что не всегда определяемые пальпаторно размеры ЩЖ совпадают с истинными, например, по причинам анатомических особенностей строения шеи, низкого расположения самой ЩЖ или загрудинного зоба. Если по результатам пальпации сделан вывод об увеличении размеров ЩЖ или о наличии узловых образований, пациенту показано проведение УЗИ ЩЖ.

- УЗИ ЩЖ **не рекомендуется** как скрининговый тест [18].
Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

2.2.2. Узловой/многоузловой зоб

При пальпации может определяться увеличение ЩЖ. Классификация размеров зоба (ВОЗ, 2001) представлена выше. Если по результатам пальпации сделан вывод об увеличении размеров ЩЖ или о наличии узловых образований, пациенту показано проведение УЗИ ЩЖ.

- УЗИ ЩЖ **не рекомендуется** как скрининговый тест [18–20].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

2.3.1. Диффузный зоб

- Исследование уровня ТТГ в крови **рекомендуется** пациентам с диффузным зобом для оценки функционального состояния ЩЖ [21–24].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

- При повышении ТТГ **рекомендуется**: исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови, определение содержания антител к тиреопероксидазе в крови, определение содержания антител к тиреоглобулину в сыворотке крови с целью дифференциальной диагностики гипотиреоза [21–24].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

- При снижении уровня ТТГ **рекомендуется**: исследование уровня СТ4 сыворотки крови, исследование уровня СТ3 в крови, определение содержания антител к рецептору ТТГ в крови для дифференциальной диагностики тиреотоксикоза [21–24].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

Комментарии. Гипотиреоз вследствие йодной недостаточности характерен для районов с тяжелым йД (потребление менее 20 мкг/сут). В районах с легким и умеренным йД гипотиреоз по причине йодного дефицита не встречается.

2.3.2. Узловой/многоузловой зоб

- Исследование уровня ТТГ в крови **рекомендуется** пациентам с узловым зобом для оценки функционального состояния ЩЖ [21–24].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

- При снижении уровня ТТГ **рекомендуется**: исследование уровня СТ4 сыворотки крови, исследование уровня свободного трийодтиронина (СТ3) в крови, определение содержания антител к рецептору ТТГ в крови для дифференциальной диагностики тиреотоксикоза [21–24].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

- Рекомендуется** исследование уровня кальцитонина в крови для исключения медуллярного рака при узловом нетоксическом зобе [25–27].

Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств 2.

- Исследование уровня тиреоглобулина в крови при исходной диагностике узлового зоба **не рекомендуется** [28, 29].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 4.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

2.4.1. Диффузный зоб

- Пациенту с подозрением на диффузный зоб **рекомендуется** УЗИ ЩЖ и лимфатических узлов шеи для подтверждения наличия диффузного зоба [30–32]. При проведении УЗИ объем ЩЖ подсчитывают с учетом ширины (Ш), длины (Д) и толщины (Т) каждой доли и коэффициента поправки на эллипсоидность по следующей формуле:

$$V_{\text{щж}} = [(Ш \times Д \times Т \times \pi) + (Ш \times Д \times Т \times \pi)] \times 0,479.$$

Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств 2.

Комментарии. У взрослых диффузный зоб диагностируют, если объем железы по данным УЗИ превышает 18 мл у женщин и 25 мл у мужчин.

Для оценки зоба у детей используются, как правило, данные пальпации или нормативы, принятые для эпидемиологических исследований, где объем ЩЖ сопоставляется с площадью поверхности тела ребенка (см. табл. 8).

2.4.2. Узловой/многоузловой зоб

- УЗИ ЩЖ и лимфатических узлов шеи **рекомендуется** пациентам с подозрением на узловой зоб для подтверждения или опровержения наличия у пациента диффузного и/или узлового зоба [19, 20, 30, 31, 33]. При проведении УЗИ объем ЩЖ подсчитывают с учетом ширины (Ш), длины (Д) и толщины (Т) каждой доли и коэффициента поправки на эллипсоидность по следующей формуле:

$$V_{\text{щж}} = [(Ш \times Д \times Т \times \pi) + (Ш \times Д \times Т \times \pi)] \times 0,479.$$

Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств 2.

- Рекомендуется** описание узловых образований по расположению, контуру, размерам, структуре, эхогенности и васкуляризации, что отражается в протоколе описания УЗИ [19, 20, 33, 34].

Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств 2.

- В настоящее время для описания узлов **рекомендуется** использование системы EU-TIRADS (European Thyroid Association thyroid image reporting and data system) [35–40].

Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств 1.

Комментарии. Классификация EU-TIRADS используется для того, чтобы определить дальнейшую тактику ведения пациентов, у которых выявили узловые изменения в щитовидной железе.

Классификация EU-TIRADS:

- ✓ *EU TIRADS 1* — узлов нет (риск малигнизации отсутствует);
- ✓ *EU TIRADS 2* — риск малигнизации $\approx 0\%$, тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) не показана (кроме проведения ТАБ с лечебной целью);

- ✓ *EU TIRADS 3* — риск малигнизации 2–4%, ТАБ показана при узлах более 20 мм;
- ✓ *EU TIRADS 4* — риск малигнизации 6–17%, ТАБ показана при узлах более 15 мм;
- ✓ *EU TIRADS 5* — риск малигнизации 26–87%, ТАБ показана при узлах более 10 мм; при узлах менее 10 мм возможно проведение ТАБ или активное наблюдение.

Комментарии. Изначально классификация EU TIRADS была разработана для взрослых, однако, учитывая схожие ультразвуковые признаки, может использоваться и у детей.

- **Рекомендуется** ТАБ при наличии подозрительных узловых образований в щитовидной железе [20, 37, 38, 41, 42].

Уровень убедительности рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств 2.

- ТАБ узловых образований 1 см и менее **не рекомендуется**, если результаты УЗИ не подозрительны и нет высокого риска агрессивных форм рака ЩЖ по данным анамнеза [19, 20, 31, 41, 42].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 3.

- В связи с отсутствием статистических данных по риску малигнизации у детей **рекомендуется** ТАБ всех узловых образований более 1 см [43, 44].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 4.

- Для определения тактики ведения пациентам с узловым зобом **рекомендуется** использование шести стандартных категорий заключений современной международной цитологической классификации Бетесда (The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology 2009; 2017 гг.) (табл. 3) [41, 42].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

Комментарии. Заключение, содержащие только описательную часть, а также заключения без конкретного цитологического диагноза («атипичных клеток не обнаружено», «данных за рак нет» и т.п.) расцениваются как неинформативные. В этих ситуациях необходимо проконсультировать готовые цитологические препараты у другого независимого морфолога или повторить ТАБ в специализированном лечебном учреждении.

Комментарии. Заключение цитологического исследования должно включать одну из диагностических категорий, которое позволит клиницисту поставить клинический диагноз и определить оптимальную лечебную тактику в отношении каждого конкретного больного.

Комментарии. В детском возрасте классификация Бетесда также удобна для использования. Однако более высокий риск выявления рака ЩЖ при наличии узловых образований меняет отношение к категории «доброкачественные изменения» и «фолликулярная неоплазия» (табл. 4) [43].

- **Рекомендуется** повторная пункция ЩЖ и цитологическое исследование микропрепарата ТАБ [43, 44, 45] у детей с категорией Бетесда II при увеличении объема узлового образования более чем на 50% или на 20% по двум из трех размеров и появлении подозрительных УЗ-признаков согласно EU TIRADS.

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

- **Рекомендуется** гемитиреоидэктомия, если размеры узлового образования более 3 см у детей при II категории и любом размере при IV категории в связи со снижением диагностической ценности ТАБ у таких детей и высоким риском злокачественного процесса [43–45].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 4.

Таблица 3. Рекомендуемые диагностические категории и рекомендации по тактике ведения по классификации Бетесда (2017).

Диагностические категории	Тактика ведения
I — неинформативный пунктат	Повторная ТАБ
II — доброкачественные изменения	Наблюдение
III — атипия неопределенного значения (или изменения фолликулярного эпителия неясного значения)	Повторная ТАБ/молекулярно-генетическое исследование/гемитиреоидэктомия
IV — фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию	Молекулярно-генетическое исследование/гемитиреоидэктомия
V — подозрение на злокачественную опухоль	Гемитиреоидэктомия или тиреоидэктомия
VI — злокачественная опухоль	Гемитиреоидэктомия или тиреоидэктомия

Таблица 4. Сравнение риска малигнизации по классификации Бетесда у взрослых и детей по категориям II и IV

Диагностические категории	Онкологический риск, взрослые, %	Онкологический риск, дети, %
II — доброкачественные изменения	0–3	8
IV — фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию	15–30	30

2.5. Иные диагностические исследования

2.5.1. Диффузный зоб

- Спиральная компьютерная томография шеи и магнитно-резонансная томография шеи **рекомендуются** при гигантском зобе и/или загрудинном зобе для исключения синдрома компрессии, а также при наличии злокачественного образования ЩЖ при подозрении на региональные метастазы [21, 31, 46].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

2.5.2. Узловой/многоузловой зоб

- Сцинтиграфия ЩЖ **рекомендована** пациентам с узловым/многоузловым зобом при подозрении на функциональную автономию ЩЖ. Обычно проводится при уровне ТТГ, находящемся в нижнем квартиле [47–52].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

Комментарии. Наиболее часто для сцинтиграфии ЩЖ используется натрия пертехнетат [^{99m}Tc], йобенгуан [1123], реже натрия йодид [1131]. Натрия пертехнетат [^{99m}Tc] имеет короткий период полураспада (6 ч), что значительно уменьшает дозу облучения. При функциональной автономии изотоп накапливает активно функционирующий узел, при этом окружающая тиреоидная ткань находится в состоянии супрессии. В ряде случаев автономия может носить диффузный характер за счет диссеминации автономно функционирующих участков по всей ЩЖ.

- Рекомендуется** сцинтиграфия ЩЖ в раннем детском возрасте при подозрении на эктопию или аплазию ЩЖ [53, 54, 55].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 4.

- Спиральная компьютерная томография шеи, магнитно-резонансная томография шеи **рекомендуются** для диагностики загрудинного зоба, уточнения расположения зоба по отношению к окружающей ткани, определения смещения или сдавления трахеи и пищевода [21, 31, 46, 56].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

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

3.1. Диффузный зоб

3.1.1. Консервативное лечение

- На первом этапе лечения подавляющему большинству детей, подростков и взрослых людей (моложе 40 лет) **рекомендуется** назначение калия йодида** в дозе 100–200 мкг в день [57–59].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

Комментарии. Целью лечения ДНЗ является нормализация или уменьшение объема ЩЖ.

На сегодняшний день существует три варианта консервативной терапии ДНЗ:

- монотерапия калия йодидом**;
- терапия левотироксином натрия**;
- комбинированная терапия калия йодидом** и левотироксином натрия**.

Основными преимуществами монотерапии калия йодидом** являются ее этиотропный характер (йододефицитный зоб — практически единственное заболевание в эндокринологии, при котором осуществима этиотропная терапия), безопасность, отсутствие необходимости в подборе дозы и в проведении частых гормональных исследований.

Терапия левотироксином натрия** или комбинированная терапия являются предпочтительными при большом объеме ЩЖ или отсутствии эффекта от монотерапии калия йодидом**. Доза препарата должна быть такой, чтобы уровень ТТГ был снижен до нижней границы нормальных значений. Однако при выборе такой тактики терапии существует риск развития медикаментозного тиреотоксикоза, необходимость подбора дозы, что требует частых исследований.

Длительность терапии 6–12 мес, далее при достижении цели лечения обязательно использование йодированной соли в питании.

- Пациентам с ДНЗ старше 40 лет **рекомендуется** динамическое наблюдение с ежегодным определением уровня ТТГ и проведением УЗИ щитовидной железы 1 раз в 12 мес [60–63].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 3.

Комментарии. Применение препаратов калия йодида** в данной возрастной группе не показано с учетом возможного риска индукции развития и декомпенсации функциональной автономии ЩЖ.

- При выявлении диффузного зоба впервые во время беременности **рекомендуется** назначение калия йодида** в дозе 250 мкг [64–68].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

Комментарии. При этом следует помнить, что даже при достаточном потреблении I в период беременности объем ЩЖ закономерно несколько увеличивается.

- Если до беременности женщина получала комбинированную терапию (левотироксин натрия** + калия йодид**), то во время беременности **рекомендуется** ее продолжать [66, 69–71].

Уровень убедительности рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств 2.

3.1.2. Хирургическое лечение

- Операция при ДНЗ **рекомендуется** при его гигантском размере и/или при явлениях компрессии окружающих органов [72, 73].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 4.

3.1.3. Иное лечение

- При ДНЗ и больших объемах ЩЖ может рекомендоваться также радиойодтерапия с введением тиротропина альфа. Лечение радиоактивным нуклидом натрия йодидом [1311] вызывает редукцию до 50%

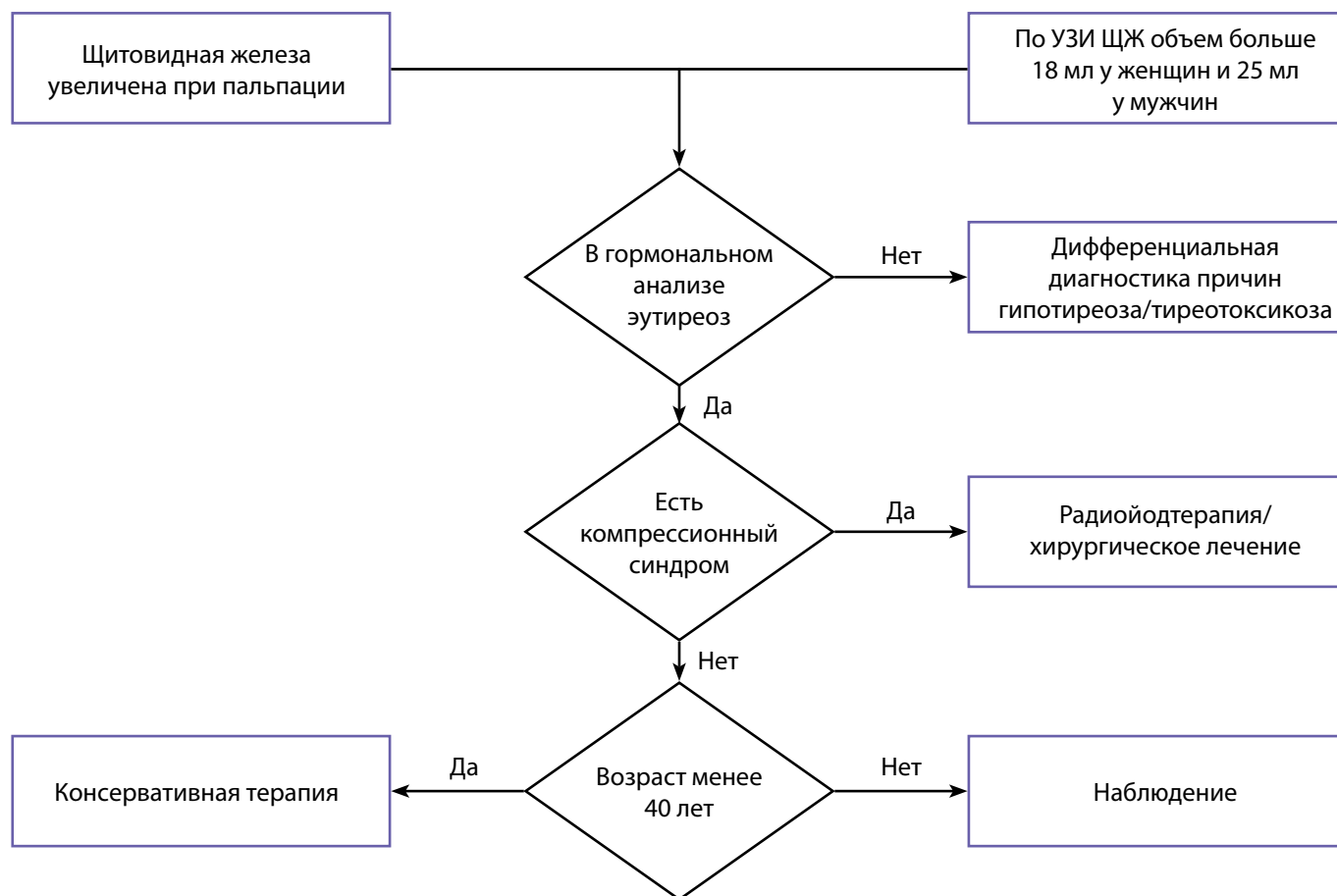


Рисунок 1. Схема ведения пациентов при диффузном зобе.

объема щитовидной железы [74–76]. На рисунке 1 представлена схема ведения пациентов при ДНЗ.

Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств 1.

3.2. Узловой/многоузловой зоб

3.2.1. Консервативное лечение

Методов консервативного лечения узлового нетоксического зоба не существует.

- У пациентов с узловым коллоидным зобом при отсутствии нарушения функции ЩЖ, косметического дефекта и синдрома сдавления **рекомендуется** динамическое наблюдение: УЗИ ЩЖ, исследование уровня ТТГ крови 1 раз в 6–12 мес [19, 20, 31].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

3.2.2. Хирургическое лечение

- Оперативное лечение УЗ **рекомендуется** [20, 31, 45, 48, 77]:
 - ✓ при злокачественных образованиях ЩЖ или подозрении на них по результатам проведенной ТАБ;
 - ✓ загрудинном узловом или многоузловом зобе, вызывающих локальный компрессионный синдром;
 - ✓ узловым/многоузловым токсическим зобом;
 - ✓ косметическом дефекте, снижающем качество жизни.

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

Комментарии. Если в качестве метода лечения УТЗ/МТЗ выбрана операция, у пациентов с манифестным тиреотоксикозом необходимо достижение эутиреоза на фоне терапии антитиреоидными препаратами. Операцией выбора при МТЗ является тиреоидэктомия. Операцией выбора при УТЗ является гемитиреоидэктомия пораженной доли ЩЖ.

После неадекватных по объему операции по поводу УТЗ/МТЗ методом выбора лечения тиреотоксикоза является радиойодтерапия.

3.2.3. Иные виды лечения

- Пациентам с узловым/многоузловым токсическим зобом **рекомендована** радиойодтерапия [48, 78, 79].

Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств 2.

Комментарии. Длительное консервативное лечение антитиреоидными препаратами целесообразно лишь в случаях невозможности выполнить радикальное лечение (пожилой возраст, наличие тяжелой сопутствующей патологии). Предварительное лечение антитиреоидными препаратами перед проведением радиойодтерапии при УТЗ/МТЗ должно обсуждаться для пациентов, имеющих повышенный риск развития осложнений в связи с усилением тиреотоксикоза, включая пожилых пациентов и тех, у кого имеются заболевания сердечно-сосудистой системы или тяжелый тиреотоксикоз. Для лечения УТЗ/МТЗ применяют достаточно высокие дозы

йобенгуана [I123] (350–450 Гр), поскольку он поглощается только автономными участками и частота развития гипотиреоза значительно ниже, чем при терапии ДТЗ. Целью лечения является деструкция автономно функционирующей ткани с восстановлением эутиреоза. Наблюдение пациентов после радиойодтерапии подразумевает определение СТ4 и ТТГ 1 раз в 1–2 мес. Если тиреотоксикоз сохраняется в течение 6 мес после лечения, рекомендовано повторное выполнение радиойодтерапии.

- У детей из-за опасности мутагенного воздействия на окружающую ткань ЩЖ, а также в связи с более частым выявлением карциномы в автономном узле **рекомендуется** оперативное вмешательство при УТЗ/МТЗ [45, 80, 81].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 4.

Комментарии. Резекция может быть отсрочена при доброкачественных результатах ТАБ и отсутствии тиреотоксикоза.

Комментарии. Проведение радиойодтерапии доброкачественного по ТАБ УТЗ (Бетесда II) возможно при высоком риске хирургического вмешательства, отказе родителей и ребенка от оперативного вмешательства (достигшего 15 лет при получении информированного согласия, при завершении пубертатного периода: замедлении роста, снижении митотической активности и основного обмена).

- **Рекомендуется** проведение чрескожных инъекций #этанол** для некоторых форм узлового зоба. В солидные образования вводится 95% #этанол** в дозе 0,5–1 мл на 1 мл объема узла. В кистозные образования после аспирации жидкости вводится 3–5 мл #этанол**. Инъекции проводятся 1–2 раза в неделю и лечение, в зависимости от размера солидного образования, как правило, заканчивается после

3–4 инъекций. Показаниями к данному виду лечения служат кистозные узлы ЩЖ и узловые образования с большим жидкостным компонентом, вызывающие косметический дефект шеи, если результаты ТАБ полностью исключают опухолевый процесс [82–84]. На рисунке 2 представлена схема ведения пациентов с УЗ.

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 4.

Комментарии. Не показаны чрескожные инъекции этанола**:

- при солидных «холодных» образованиях;
- при одноузловом токсическом зобе с размером узловых образований объемом более 5 мл или МТЗ.

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ

Специфических реабилитационных мероприятий в отношении данных пациентов не разработано.

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

- **Рекомендуется** достижение оптимального уровня потребления I населением: 90 мкг/день в возрасте 0–59 мес, 120 мкг/день в возрасте 6–12 лет, 150 мкг/день для подростков и взрослых и 200 мкг/день для беременных и кормящих женщин [16, 17, 85, 86, 87].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

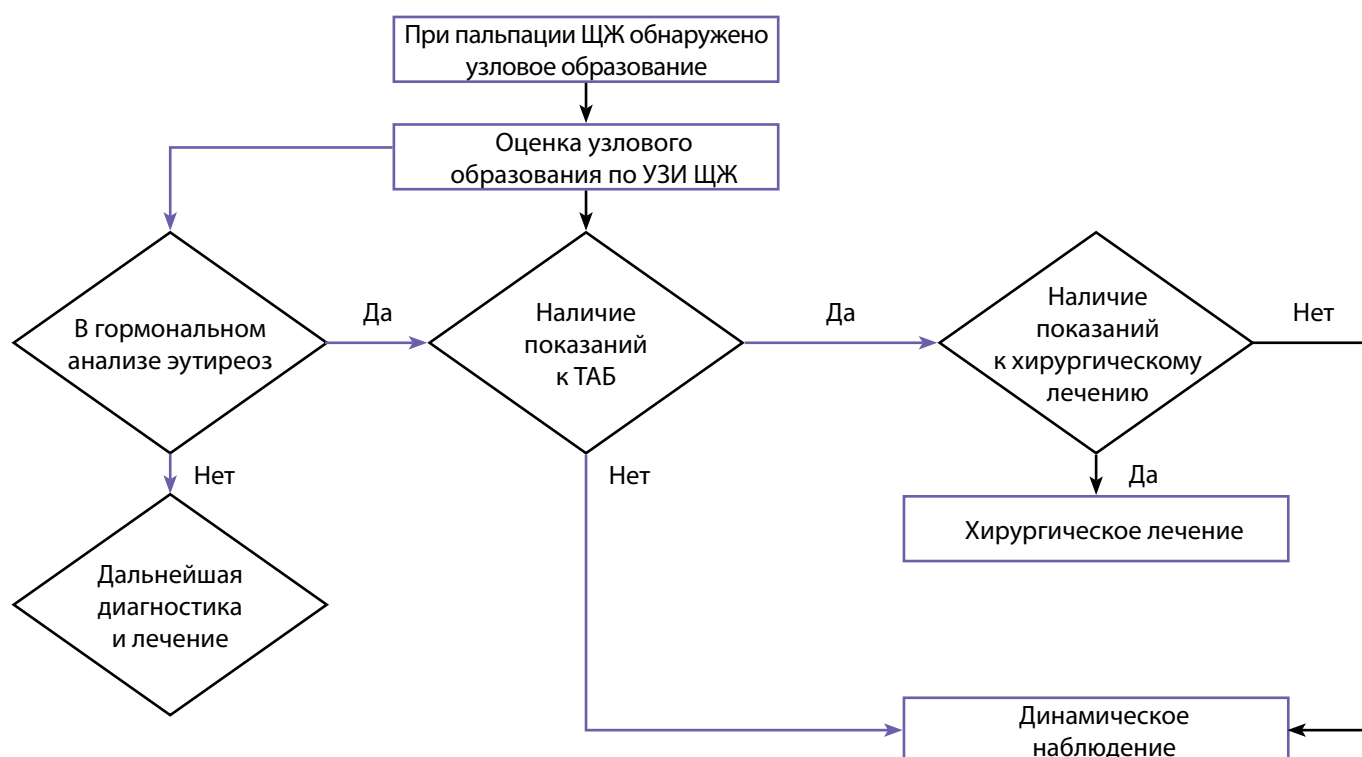


Рисунок 2. Схема ведения пациентов при узловом/многоузловом зобе.

- В определенных группах риска (беременность, кормление грудью, детский возраст до 2 лет) **рекомендуется** проведение индивидуальной и групповой йодной профилактики [16, 17, 85, 86, 88].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств 5.

Комментарии. Профилактика в масштабе определенных групп повышенного риска по развитию ЙДЗ осуществляется путем приема фармакологических средств, содержащих физиологическую дозу калия йодида**.

Комментарии. Всеобщее йодирование соли рекомендовано ВОЗ в качестве универсального, высокоэффективного метода массовой йодной профилактики. Всеобщее йодирование соли означает, что практически вся соль для употребления человеком (т.е. продающаяся в магазинах и используемая в пищевой промышленности) должна быть йодирована. Для достижения оптимального потребления I (150 мкг/сут для взрослых) ВОЗ и Международный совет по контролю за ЙДЗ рекомендуют добавление в среднем 20–40 мг I на 1 кг соли. В РФ постановлением главного санитарного врача рекомендовано добавление в среднем 40 ± 15 мг I на кг соли. В качестве йодирующей добавки рекомендовано использовать йодат калия. Применение йодированной соли во многих случаях способно ликвидировать йодный дефицит.

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Госпитализация плановая. Помощь стационарная.

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию (стационар):

- подготовка к проведению оперативного вмешательства.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

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

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

7.1. Эпидемиологическая оценка йододефицитных заболеваний

7.1.1. Исследование медианной концентрации I в моче

В настоящее время экскреция йода с мочой рассматривается как основной эпидемиологический показатель, характеризующий йодную обеспеченность того или иного региона. Этот показатель является высокочувствительным, быстро реагирует на изменения в потреблении йода и поэтому имеет важнейшее значение не только для оценки эпидемиологической ситуации, но и для осуществления контроля программ профилактики йододефицитных заболеваний.

С мочой выводится 80–90% потребляемого с пищей йода. Концентрация йода в разовой порции мочи хорошо коррелирует с уровнем йода в суточной моче и отражает поступление йода в организм непосредственно на момент исследования. Так как уровень йода в моче у конкретного лица меняется не только ежедневно, но и в течение дня, данные определения йода можно использовать только для оценки йодной обеспеченности популяции в целом. Этот метод пригоден только для эпидемиологических исследований. В связи с очень неравномерным распределением уровня йода в образцах мочи предпочтительнее оценивать медиану, а не среднее значение.

Критерии оценки потребления йода населением, основанные на медианной концентрации йода в моче, представлены в таблице 5.

Выбор репрезентативной группы для оценки потребления йода в популяции обеспечивается путем проведения *кластерного исследования*. Наиболее эффективным и обоснованным с практической точки зрения является проведение исследования на базе школ. При планировании и подготовке работы на основании списка всех школ данного региона тем или иным методом определяются 30 кластеров. В каждом кластере проводится исследование не менее 30 образцов мочи. Для стран с большим населением или имеющих на своей территории несколько

Таблица 5. Критерии оценки потребления йода населением, основанные на медианной концентрации йода в моче у детей школьного возраста

Медианная концентрация йода в моче, мкг/сут	Потребление йода	Эпидемиологическая ситуация в регионе
<20	Недостаточное	Тяжелый йодный дефицит
20–49	Недостаточное	Йодный дефицит средней тяжести
50–99	Недостаточное	Йодный дефицит легкой степени
100–199	Адекватное	Нормальная йодная обеспеченность
200–299	Превышает норму	Риск развития йодиндуцированного тиреотоксикоза
>300	Избыточное	Риск развития неблагоприятных последствий для здоровья (йодиндуцированный гипотиреоз, аутоиммунные заболевания щитовидной железы)

Таблица 6. Основные методы эпидемиологических исследований

<i>(Основной принцип — «30 кластеров + не менее 30 образцов мочи из каждого кластера»)</i>	
1. Кластерные, пропорциональные количеству населения исследования:	
- исследования на базе школ;	
- «подворовые» обходы.	
2. Альтернативные методы (например, первичное обследование в школах регионов, не имеющих никаких данных о ситуации с ЙДЗ; для географически неоднородных регионов и т.д.)	

Таблица 7. Основные группы для эпидемиологических исследований

- Дети школьного возраста (8–10 лет) — основная группа.
- Новорожденные (при условии уже проведенного первичного скринингового исследования йодной обеспеченности в регионе)

различных экологических зон проводится несколько независимых исследований. Проведение репрезентативного 30-кластерного исследования является дорогостоящим и трудоемким, поэтому для мониторинга программ профилактики ЙДЗ достаточно обследовать контрольные районы, в которых исходно наблюдался тяжелый или средней тяжести йодный дефицит. В каждом из контрольных районов методом рандомизации определяются не менее 3 школ. В каждой из выбранных школ исследуется не менее 30 образцов мочи и соли, используемой в семьях учеников. На фоне проведения профилактических мероприятий такие исследования в контрольных районах проводятся один раз в 2 года.

В таблицах 6 и 7 суммированы основные методы эпидемиологических исследований и группы населения, наиболее приемлемые для проведения таких исследований.

7.2. Определение частоты зоба в популяции

Изменения объема ЩЖ, как правило, связаны с уровнем поступления йода в организм, однако изменение объема железы в ответ на изменившееся потребление йода происходит в течение нескольких месяцев или даже нескольких лет. На степень увеличения ЩЖ оказывают влияние степень йодного дефицита, длительность проживания в условиях нехватки йода, профилактические мероприятия, пол, возраст и т.д.

Таким образом, в настоящее время распространенность зоба как критерий оценки йодной обеспеченности практически перестал учитываться. Это связано в первую очередь с тем, что основной акцент смещен на контроль за выполнением программы всеобщего йодирования соли. Распространенность зоба является косвенным показателем уровня потребления йода и выраженности йодного дефицита и меняется спустя достаточно длительный срок после нормализации потребления йода. Кроме того, в настоящее время отсутствуют общепринятые нормативы рассчитываемого при помощи УЗИ объема ЩЖ у детей. Определение частоты зоба в популяции имеет опреде-

ленное значение для оценки степени тяжести йодного дефицита, которое проводится до начала профилактических мероприятий. В этом случае наиболее целесообразным является определение частоты зоба у детей 8–10 лет. У детей младше 8 лет определение объема ЩЖ представляет определенные технические сложности, а у детей более старшего возраста увеличение объема ЩЖ может быть обусловлено началом пубертатного периода. Для оценки степени увеличения ЩЖ методом пальпации рекомендована классификация ВОЗ (см. пункт 2.2). Чувствительность и специфичность метода пальпации для оценки степени зоба довольно низкие. Поэтому для точного определения размеров и объема ЩЖ в рамках эпидемиологического исследования рекомендуется проведение УЗИ с подсчетом объема ЩЖ (см. пункт 2.4). У ребенка объем ЩЖ зависит от степени физического развития, поэтому перед исследованием измеряются рост и вес ребенка и по специальной шкале или по формуле вычисляется площадь поверхности тела. У детей объем ЩЖ сопоставляется с нормативными показателями (в зависимости от площади поверхности тела, табл. 8).

Представленные в таблице показатели верхних пределов нормальных значений объема ЩЖ базируются на результатах обследования детей, проживающих в йодообеспеченных регионах. Общепринятых стандартов для объема ЩЖ у детей в настоящее время не существует, что вызывает определенные разногласия при трактовке результатов. Принятые нормативы объема щитовидной железы у детей ВОЗ рекомендует использовать только при проведении эпидемиологических исследований. В клинической практике данные нормативы не применяются, оценка зоба у детей в практическом здравоохранении проводится методом пальпации.

7.3. Другие показатели, используемые для оценки йодной обеспеченности

В литературе можно встретить рекомендации о целесообразности определения концентрации ТТГ

Таблица 8. Нормативные показатели объема щитовидной железы у детей для эпидемиологических исследований (верхний предел нормальных значений — 97 перцентиль) (ВОЗ, 1997) [89]

Площадь поверхности тела, м ²	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7
Мальчики	4,7	5,3	6,0	7,0	8,0	9,3	10,7	12,2	14,0	15,8
Девочки	4,8	5,9	7,1	8,3	9,5	10,7	11,9	13,1	14,3	15,6

Таблица 9. Эпидемиологические критерии оценки степени тяжести йододефицитных заболеваний

Критерии	Отсутствие йододефицита	Степень тяжести йодного дефицита		
		легкая	средняя	тяжелая
% зоба у школьников (пальпация или УЗИ)	<5	5,0–19,9	20,0–29,9	>30,0
Медианная концентрация I в моче, мкг/л	>100	50–99	20–49	<20
Частота ТТГ >5 мЕ/л при неонатальном скрининге, %	<3	3,0–19,9	20,0–39,9	>40,0
Медиана тиреоглобулина у детей и взрослых, нг/мл	<10	10,0–19,9	20,0–39,9	>40,0

и тиреоглобулина для оценки степени тяжести ЙДЗ. Концентрация ТТГ является индикатором для выявления неонатального гипотиреоза, но его эффективность как критерия ЙДЗ в старших возрастных группах спорна. Причиной повышения ТТГ могут явиться заболевания ЩЖ, прием ряда медикаментов и др. Кроме того, у взрослых из эндемичных районов уровни ТТГ могут быть более низкими, чем из йодобеспеченных, за счет формирования автономно функционирующей ткани ЩЖ.

В таблице 9 суммированы все эпидемиологические критерии, в той или иной степени используемые для оценки выраженности йодного дефицита.

Для того чтобы судить об исходной тяжести ЙД, необходимо иметь как минимум два параметра.

В том случае, если в регионе уже проводятся мероприятия по йодной профилактике, для оценки их эффективности достаточно оценивать уровень экскреции йода с мочой и учитывать количество семей, использующих в питании йодированную соль.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Порядок обновления клинических рекомендаций. Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 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.

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

ПРИЛОЖЕНИЕ

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнено ультразвуковое исследование щитовидной железы	2	A
2	Выполнено исследование уровня тиреотропного гормона в крови	5	C
3	Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия узловых образований щитовидной железы при наличии показаний	2	B
4	Выполнено исследование уровня кальцитонина в крови при узловых образованиях щитовидной железы	2	A
5	Выполнена оценка пункта узлового образования с использованием шести категорий классификации Бетесда	5	C
6	Выполнено МСКТ/МРТ шеи при подозрении на компрессионный синдром	5	C
7	Выполнена сцинтиграфия щитовидной железы при подозрении на функциональную автономию щитовидной железы	5	C
8	Выполнено назначение консервативной терапии при диффузном зобе при наличии показаний	5	C
9	Выполнено хирургическое лечение при наличии показаний	5	C
10	Выполнена терапия радиоактивным йодом при наличии показаний	1	A

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hetzel B. Iodine deficiency disorders (idd) and their eradication. *Lancet*. 1983;322(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, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet*. 2008;372(9645):1251-1262. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61005-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61005-3)
- Таранушенко Т.Е. Йододефицитные заболевания у детей. Дисс. ... док. мед. наук. — Красноярск; 1999. [Taranushenko TE. *Iododeficiency diseases in children*. [dissertation] Krasnoyarsk; 1999. (in Russ.)].
- Коваленко Т.В. Здоровье и развитие детей, рожденных в условиях зобной эндемии. Дисс. ... док. мед. наук. — Ижевск; 2000. [Kovalenko TV. *Zdorov'e i razvitiye detej, rozhdennyh v usloviyah zobnoj jendemii*. [dissertation] Izhevsk; 2000. (in Russ.)].
- 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. *Clinical and experimental thyroidology*. 2015;11(1):12-21. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket2015112-21>
- Hintze G, Koebberling J. Treatment of iodine deficiency goiter with iodine, levothyroxine or a combination of both. *Thyroidology*. 1992;4:37-40.
- Gartner R, Dugrillon A, Bechtner G. Evidence that iodolactones are the mediators of growth inhibition by iodine on the thyroid. *Acta Med Austriaca*. 1996;23(1-2):47-51.
- Трошина Е.А. Диффузный эутиреоидный зоб. Алгоритмы лечения и профилактика препаратами йода. Лекция // Проблемы эндокринологии. — 2014. — Т. 60. — №5 — С. 49-56. [Troshina EA. Diffuse euthyroid goiter. The algorithms of treatment and prophylaxis with iodine preparations. A lecture. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(5):49-56. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460549-56>
- Шапкина Л.А. Зобная эндемия в Приморском крае: клинико-эпидемиологические и экологические аспекты. Дисс. ... канд. мед. наук. — Приморский край; 2005. [Shapkina LA. *Zobnaja jendemija v Primorskom krae: kliniko-jepidemiologicheskie i jekologicheskie aspekty*. [dissertation] Primorsky Krai; 2005. (in Russ.)].
- Малиевский О.А. Диффузный нетоксический зоб у детей в Республике Башкортостан: распространенность, структура, лечение, профилактика. Дисс. ... док. мед. наук. — Уфа; 2001. [Malievskij OA. *Difuznyj netoksicheskiy zob u detej v Respublike Bashkortostan: rasprostranennost', struktura, lechenie, profilaktika*. [dissertation] Ufa; 2001. (in Russ.)].
- Кичикова Ж.Д. Клинико-морфологические особенности эндемического зоба у жителей Калмыкии. Дисс. ... канд. мед. наук. — Элиста; 2002. [Kichikova ZhD. *Kliniko-morfologicheskie osobennosti jendemicheskogo zoba u zhitelej Kalmykii*. [dissertation] Elista; 2002. (in Russ.)].
- Свинарев М.Ю. Эндемический зоб и некоторые показатели антитиреоидного аутоиммунитета (по материалам обследования детей Хвалынского района Саратовской области). Дисс. ... канд. мед. наук. — Саратов; 1995. [Svinarev MYu. *Jendemicheskij zob i nekotorye pokazateli antitireoidnogo autoimmuniteta (po materialam obsledovaniya detej Hvalynskogo rajona Saratovskoj oblasti)*. [dissertation] Saratov; 1995. (in Russ.)].
- Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А., Панфилов К.О. Аналитический обзор результатов 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>
- Кияев А.В. Диффузный нетоксический зоб у детей пубертатного возраста (эпидемиология, этиология, диагностика, профилактика и лечение). Дисс. ... канд. мед. наук. — Екатеринбург; 2002. [Kijayev AV. *Difuznyj netoksicheskiy zob u detej pubertatnogo vozrasta (jepidemiologija, jetiologija, diagnostika, profilaktika i lechenie)*. [dissertation] Yekaterinburg; 2002. (in Russ.)].
- Walker SP, Wachs TD, Meeks Gardner J, et al. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet*. 2007;369(9556):145-157. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60076-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60076-2)
- Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. WHO, United Nations Children's Fund, International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. 3rd ed. Geneva, 2007. P. 1-97.
- WHO, UNICEF and ICCIDD. *Assessment of Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination*. Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT, 2001.
- Uppal A, White MG, Nagar S, et al. Benign and malignant thyroid incidentalomas are rare in routine clinical practice: A Review of 97,908 Imaging Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(9):1327-1331. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0292>
- Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: Executive Summary of Recommendations. *Endocr Pract*. 2010;16(3):468-475. doi: <https://doi.org/10.4158/EP.16.3.468>
- Walsh JP. Managing thyroid disease in general practice. *Med J Aust*. 2016;205(4):179-184. doi: <https://doi.org/10.5694/mja.16.00545>
- Трошина Е.А. Зоб. — М.: Медицинское информационное агентство; 2012. [Troshina EA. *Zob*. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2012. (in Russ.)].
- Braverman L. Iodine and the Thyroid: 33 Years of Study. *Thyroid*. 1994;4(3): 351-356. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.1994.4.351>
- Eastman CJ. Screening for thyroid disease and iodine deficiency. *Pathology*. 2012;44(2):153-159. doi: <https://doi.org/10.1097/PAT.0b013e32834e8e83>
- Costante G, Meringolo D, Durante C, et al. Predictive Value of Serum Calcitonin Levels for Preoperative Diagnosis of Medullary Thyroid Carcinoma in a Cohort of 5817 Consecutive Patients with Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):450-455. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1590>
- Chambon G, Alovisetti C, Idoux-Louche C, et al. The Use of Preoperative Routine Measurement of Basal Serum Thyrocalcitonin in Candidates for Thyroidectomy due to Nodular Thyroid Disorders: Results from 2733 Consecutive Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):75-81. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0162>
- Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of Routine Measurement of Serum Calcitonin on the Diagnosis and Outcome of Medullary Thyroid Cancer: Experience in 10,864 Patients with Nodular Thyroid Disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):163-168. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030550>
- Rink T, Dembowski W, Schroth HJ, et al. Impact of serum thyroglobulin concentration in the diagnosis of benign and malignant thyroid diseases. *Nuklearmedizin*. 2000;39(5):133-138.
- Gray JL, Singh G, Uttley L, Balasubramanian SP. Routine thyroglobulin, neck ultrasound and physical examination in the routine follow up of patients with differentiated thyroid cancer—Where is the evidence? *Endocrine*. 2018;62(1):26-33. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1720-3>
- Guth S, Theune U, Aberle J, et al. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(8):699-706. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x>
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- Zimmermann M, Saad A, Hess S, et al. Thyroid ultrasound compared with World Health Organization 1960 and 1994 palpation criteria for determination of goiter prevalence in regions of mild and severe iodine deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2000;143(6):727-731. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1430727>
- Horvath E, Majlis S, Rossi R et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;

- 94(5):1748-1751. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1724>
33. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 2011;260(3):892-9. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.11110206>
34. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6:225-237. doi: <https://doi.org/10.1159/000478927>
35. Russ G, Lebouilleux S, Leenhardt L, Hegedüs L. Thyroid Incidentalomas: Epidemiology, Risk Stratification with Ultrasound and Workup. *Eur Thyroid J*. 2014;3(3):154-163. doi: <https://doi.org/10.1159/000365289>
36. Bonavita JA, Mayo J, Babb J, et al. Pattern Recognition of Benign Nodules at Ultrasound of the Thyroid: Which Nodules Can Be Left Alone? *Am J Roentgenol*. 2009;193(1):207-213. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.08.1820>
37. Brito JP, Gionfriddo MR, Al Nofal A, et al. The Accuracy of Thyroid Nodule Ultrasound to Predict Thyroid Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1253-1263. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2928>
38. Na DG, Baek JH, Sung JY, et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System Risk Stratification of Thyroid Nodules: Categorization Based on Solidity and Echogenicity. *Thyroid*. 2016;26(4):562-572. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0460>
39. Wei X, Li Y, Zhang S, Gao M. Meta-analysis of thyroid imaging reporting and data system in the ultrasonographic diagnosis of 10,437 thyroid nodules. Eisele DW, ed. *Head Neck*. 2016;38(2):309-315. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.23878>
40. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2009;19(11):1159-65. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0274>
41. Paschke R, Cantara S, Crescenzi A, et al. European Thyroid Association Guidelines regarding Thyroid Nodule Molecular Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnostics. *Eur Thyroid J*. 2017;6:115-129. doi: <https://doi.org/10.1159/000468519>
42. Детская тиреологическая. / Под ред. Габора Синнаи; перевод с англ. под редакцией Петерковой В.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Detskaja tireologija. Ed. by Gabor Sinnai; Translation by Peterkova VA. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (in Russ.)].
43. Brovin D, Peterkova V, Anikiev A, et al. The Value of Cytological, Histological and US Examination to Determine of Management Children with Nodular Goiter. *Horm Res Paediatr*. 2018;90(1):88.
44. Francis GL, Waguespack SG, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Pediatric Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;25(7):716-759.
45. Hoffman MR, Meadows SE, Langlois JP. Clinical inquiries. What is the best approach to goiter for euthyroid patients? *J Fam Pract*. 2007;56:479-480.
46. Schroeder PR, Ladenson PW. Toxic Nodular Goiter. In: *Clinical Management of Thyroid Disease*. Elsevier; 2009:203-219. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-4745-2.00014-6>
47. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21(6):593-646. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0417>
48. Weetman AP. Radioiodine treatment for benign thyroid diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(6):757-764. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02841.x>
49. Hoermann R. Treatment Regimens in Toxic and Diffuse Goiters in Iodine Deficiency. *Comprehensive Handbook of Iodine*. 2009;9:789-800. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374135-6.00081>
50. Toft AD. Subclinical Hyperthyroidism. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(7):512-516. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc010145>
51. Ianni F, Perotti G, Prete A, et al. Thyroid scintigraphy: an old tool is still the gold standard for an effective diagnosis of autonomously functioning thyroid nodules. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(4):233-236. doi: <https://doi.org/10.3275/8471>
52. Dutta D, Kumar M, Thukral A, et al. Medical management of thyroid ectopia: report of three cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013; 5(3):212-215. doi: <https://doi.org/10.4274/Jcrpe.1103>
53. Tunkel DE, Domenech EE. Radioisotope Scanning of the Thyroid Gland Prior to Thyroglossal Duct Cyst Excision. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 1998;124(5):597-599. doi: <https://doi.org/10.1001/archotol.124.5.597>
54. Sood A, Sood V, Sharma DR, et al. Thyroid scintigraphy in detecting dual ectopic thyroid: A review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-007-0672-2>
55. Medeiros-Neto G. Multinodular Goiter. 2016 [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285569/> [Accessed 20 May 2020].
56. Grussendorf M, Reiners C, Paschke R, Wegscheider K. Reduction of Thyroid Nodule Volume by Levothyroxine and Iodine Alone and in Combination: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2786-2795. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0356>
57. Wilders-Truschnig MM, Warnkroß H, Leb G, et al. The effect of treatment with levothyroxine or iodine on thyroid size and thyroid growth stimulating immunoglobulins in endemic goitre patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;39(3):281-286. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1993.tb02367.x>
58. Фадеев В.В. Современные принципы лечения эутиреоидного зоба // *Трудный пациент*. — 2010. [Fadeev VV. Sovremennye principy lecheniya jeutireoidnogo zoba. *Trudnyj pacient*. Oct. 2010 (in Russ.)].
59. Ghaznavi S, Lithgow K, Agrawal V, Paschke R. Nontoxic Goiter. In: *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. Vol. 39. Elsevier; 2018:524-528. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.96012-4>
60. DeMaeyer EM, Lowenstein FW, Thilly CW. World Health Organization. *The control of endemic goiter*. 1979.
61. Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, et al. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(1):87-92. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.2271040.x>
62. Kouame P, Koffi M, Ake O, et al. Management strategies for endemic goiter in developing countries. *Med Trop (Mars)*. 1999;59(4):401-410.
63. Трошина Е.А. Современные стандарты, регламентирующие применение калия йодида у беременных и кормящих женщин. // *Гинекология*. — 2013. — Т. 15. — №4. — С. 48-52. [Troshina EA. Current recommendations and standards governing the use of potassium iodide for pregnant and lactating women (clinical lecture). *Gynecology*. 2013;15(4):48-52. (in Russ.)].
64. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы во время беременности (диагностика, лечение, профилактика). Пособие для врачей. — М.: МедЭкспертПресс; 2003. [Mel'nicenko GA, Fadeev VV, Dedov II. *Zabolevaniya shhitovidnoj zhelezy vo vremja beremennosti (diagnostika, lechenie, profilaktika). Posobie dlja vrachej*. Moscow: MedJekspertPress; 2003. (in Russ.)].
65. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-389. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
66. Pearce EN, Lazarus JH, Moreno-Reyes R, Zimmermann MB. Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women: an overview of current knowns and unknowns. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(3):918S-923S. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.110429>
67. Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr*. 2007;10(12A):1606-1611. doi: <https://doi.org/10.1017/S1368980007361004>
68. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):605-619. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr024>
69. Hintze G, Köbberling J. Treatment of iodine deficiency goiter with iodine, levothyroxine or a combination of both. *Thyroidology Clinical and Experimental*. 1992;4(1):37-40.
70. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal Thyroid Deficiency during Pregnancy and Subsequent Neuropsychological Development of the Child. *N Engl J Med*. 1999;341(8):549-555. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199908193410801>

71. Liu Q, Djuricin G, Prinz RA. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Surgery*. 1998;123(1):2-7. doi: [https://doi.org/10.1016/S0039-6060\(98\)70221-1](https://doi.org/10.1016/S0039-6060(98)70221-1)
72. Bellantone R, Lombardi CP, Bossola M, et al. Total thyroidectomy for management of benign thyroid disease: Review of 526 cases. *World J Surg*. 2002;26(12):1468-1471. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6426-1>
73. Le Moli, Wesche, Tiel-van Buul, Wiersinga. Determinants of longterm outcome of radioiodine therapy of sporadic non-toxic goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(6):783-789. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00734.x>
74. Lee Y-Y, Tam K-W, Lin Y-M, et al. Recombinant human thyrotropin before ¹³¹I therapy in patients with nodular goitre: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(5):702-710. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12654>
75. Weetman AP. Radioiodine treatment for benign thyroid diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(6):757-764. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02841.x>
76. Sorensen JR, Watt T, Cramon P, et al. Quality of life after thyroidectomy in patients with nontoxic nodular goiter: A prospective cohort study. *Head Neck*. 2017;39(11):2232-2240. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.24886>
77. Erdoğan MF, Küçük NÖ, Anl C, et al. Effect of radioiodine therapy on thyroid nodule size and function in patients with toxic adenomas. *Nucl Med Commun*. 2004;25(11):1083-1087. doi: <https://doi.org/10.1097/00006231-200411000-00003>
78. Rokni H, Sadeghi R, Moosavi Z, et al. Efficacy of different protocols of radioiodine therapy for treatment of toxic nodular goiter: systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Endocrinol Metab*. 2014;12(2):e14424. doi: <https://doi.org/10.5812/ijem.14424>
79. 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>
80. Schwab KO, Pfarr N, van der Werf-Grohmann N, et al. Autonomous Thyroid Adenoma: Only an Adulthood Disease? *J Pediatr*. 2009;154(6):931-933. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.12.019>
81. Paracchi A, Ferrari C, Livraghi T, et al. Percutaneous intranodular ethanol injection: A new treatment for autonomous thyroid adenoma. *J Endocrinol Invest*. 1992;15(5):353-362. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03348753>
82. Goletti O, Monzani F, Lenziardi M, et al. Cold thyroid nodules: A new application of percutaneous ethanol injection treatment. *J Clin Ultrasound*. 1994;22(3):175-178. doi: <https://doi.org/10.1002/jcu.1870220305>
83. Monzani F. Percutaneous aspiration and ethanol sclerotherapy for thyroid cysts. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(3):800-802. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.78.3.800>
84. World Health Organization, UNICEF, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2007.
85. WHO. *Iodine and health. Eliminating iodine deficiency disorders safely through salt iodization*. Geneva: WHO publ. 1994. P. 1-7.
86. Haldimann M, Alt A, Blanc A, Blondeau K. Iodine content of food groups. *J Food Compos Anal*. 2005;18(6):461-471. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2004.06.003>
87. Pearce EN, Lazarus JH, Moreno-Reyes R, Zimmermann MB. Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women: an overview of current knowns and unknowns. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(3):918S-923S. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.110429>
88. Nikiforov YE, Othori NP, Hodak SP, et al. Impact of Mutational Testing on the Diagnosis and Management of Patients with Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules: A Prospective Analysis of 1056 FNA Samples. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):3390-3397. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1469>
89. Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(2):231-237. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.2.231>

Рукопись получена: 15.04.2021. Одобрена к публикации: 16.04.2021. Опубликовано online: 24.06.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Рыбакова Анастасия Андреевна [Anastasia A. Rybakova, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1248-9099>; eLibrary SPIN: 8275-6161; e-mail: aamamykina@gmail.com; тел. +79169569991

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

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н., проф. [Olga B. Bezlepkina, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; eLibrary SPIN: 3884-0945; e-mail: Olgabezlepkina@mail.ru

Бровин Дмитрий Николаевич, к.м.н. [Dmitry N. Brovin, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3734-6510>;

eLibrary SPIN: 2518-9054; e-mail: brovin-dn@yandex.ru

Вади́на Татьяна Алексеевна, к.м.н. [Tatiana A. Vadina, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3876-6354>;

eLibrary SPIN: 8006-9139; e-mail: klimenkopediatr@mail.ru

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

Нагаева Елена Витальевна, к.м.н. [Elena V. Nagaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6429-7198>;

eLibrary SPIN: 4878-7810; e-mail: nagaeva_ev@mail.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1120-8240>;

eLibrary SPIN: 2794-0008; e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; eLibrary SPIN: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н. [Nadezhda M. Platonova, MD, ScD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>;

eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

Солдатов Татьяна Васильевна, к.м.н. [Tatiana V. Soldatova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-3118>;

eLibrary SPIN: 1305-8829; e-mail: tatmoscow@yandex.ru

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

Ширяева Татьяна Юрьевна, к.м.н. [Tatiana Y. Shiryayeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2604-1703>;

eLibrary SPIN: 1322-0042; e-mail: tasha-home@list.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Абдулхабилова Ф.М., Безлепкина О.Б., Бровин Д.Н., Вадина Т.А., Мельниченко Г.А., Нугаева Е.В., Никанкина Л.В., Петеркова В.А., Платонова Н.М., Рыбакова А.А., Солдатова Т.В., Трошина Е.А., Ширяева Т.Ю. Клинические рекомендации «Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода» // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №3. — С. 10-25. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12750>

TO CITE THIS ARTICLE:

Abdulkhabirova FM, Bezlepkina OB, Brovin DN, Vadina TA, Melnichenko GA, Nagaeva EV, Nikankina LV, Peterkova VA, Platonova NM, Rybakova AA, Soldatova TV, Troshina EA, Shiryayeva TY. Clinical practice guidelines «Management of iodine deficiency disorders». *Problems of Endocrinology*. 2021;67(3):10-25. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12750>

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ: В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)



© Т.А. Корб^{1*}, В.Ю. Чернина¹, И.А. Блохин¹, О.О. Алешина¹, А.В. Воронцов², С.П. Морозов¹, В.А. Гомболевский¹

¹Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

В представленном обзоре рассмотрены нормальная анатомия надпочечников и особенности современных методов их визуализации, которые необходимы для оценки как доброкачественных, так и злокачественных новообразований. В частности, рассмотрены одни из наиболее распространенных образований, такие как аденома, феохромоцитома, метастатическое поражение и аденокортикальный рак. Для этого был проведен анализ релевантных отечественных и зарубежных источников литературы, датируемых сроками с 1991 г. по январь 2021 г.

Во многих случаях образования надпочечников имеют отличительные особенности, которые позволяют охарактеризовать их с помощью неинвазивных методов. В некоторых случаях возможно заподозрить злокачественную природу и вовремя направить пациента на необходимые инвазивные исследования. Компьютерная томография, особенно с применением внутривенного контрастного усиления, представляет собой основной метод визуализации, поскольку в большинстве случаев позволяет предположить нозологическую форму образования. Магнитно-резонансная томография остается высокочувствительным методом с точки зрения выявления опухоли, динамического наблюдения за размерами, однако метод малоспецифичен для определения злокачественного потенциала образования. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография также является дополнительным методом и используется в основном в обнаружении злокачественных опухолей, их дифференциальной диагностике, выявлении метастазов и рецидивов после хирургического лечения. Ультразвуковое исследование играет ограниченную роль, тем не менее, имеет большое значение в диагностике у детей, особенно новорожденных. Такие перспективные методы, как радиомика и двухэнергетическая КТ, позволяют расширить возможности визуализации и улучшить диагностическую точность. Поскольку образования надпочечников часто случайно выявляются при визуализации, выполняемой по другим причинам, важно правильно их интерпретировать. Этот обзор дает читателю широкое представление того, чем различные методы визуализации могут быть полезны при оценке патологии надпочечников и на что следует обращать внимание рентгенологам и врачам-клиницистам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: надпочечники; инциденталомы надпочечников; новообразования надпочечников; диагностическая визуализация.

ADRENAL IMAGING: ANATOMY AND PATHOLOGY (LITERATURE REVIEW)

© Tatiana A. Korb^{1*}, Valeria Yu. Chernina¹, Ivan A. Blokhin¹, Olga O. Aleshina¹, Alexander V. Vorontsov², Sergey P. Morozov¹, Victor A. Gombolevskiy¹

¹Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Health Care Department, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

This literature review focuses on the normal adrenal gland anatomy and typical imaging features necessary to evaluate benign and malignant lesions. In particular, adenoma, pheochromocytoma, metastases and adrenocortical carcinoma were discussed as some of the most common lesions. For this purpose, a review of relevant local and international literature sources up to January 2021 was conducted.

In many cases, adrenal incidentalomas have distinctive features allowing characterization using noninvasive methods. It is possible to suspect a malignant nature and promptly refer the patient for the necessary invasive examinations in some cases. Computed tomography, especially with intravenous contrast enhancement, is the primary imaging modality because it enables differential diagnosis. Magnetic resonance tomography remains a sensitive method in lesion detection and follow-up but is not very specific for determining the malignant potential. Positron emission computed tomography also remains an additional method and is used mainly for differential diagnosis of malignant tumors, detecting metastases and recurrences after surgical treatment. Ultrasound has a limited role but is nevertheless of great importance in the pediatric population, especially newborns. Promising techniques such as radiomics and dual-energy CT can expand imaging capabilities and improve diagnostic accuracy. Because adrenal lesions are often incidentally detected by imaging performed for other reasons, it is vital to interpret such findings correctly. This review should give the reader a broad overview of how different imaging modalities can evaluate adrenal pathology and guide radiologists and clinicians.

KEYWORDS: adrenal gland; adrenal incidentalomas; adrenal lesions; diagnostic imaging.



ВВЕДЕНИЕ

Случайно выявленные образования надпочечников более 1 см в диаметре принято называть «инциденталомы» (от англ. «случай», «побочное обстоятельство»). Широкое использование визуализации, включая ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию (КТ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ-КТ), и магнитно-резонансную томографию (МРТ), резко увеличило частоту выявления образований надпочечников. Если у пациента в анамнезе нет злокачественных новообразований и эндокринных нарушений, такие образования в большинстве случаев являются доброкачественными и нефункционирующими аденомами [1]. Тем не менее дифференциальная диагностика доброкачественной и злокачественной природы поражения надпочечников может быть сложной задачей, имеющей решающее значение, особенно для онкологических пациентов.

Частота выявления инциденталом надпочечников, диагностируемых при КТ, составляет до 7% [1–3]. Это может быть связано с высокой распространенностью применения метода, а также возможностью визуализировать надпочечники при исследовании грудной и брюшной полостей. Согласно результатам вскрытий, образования надпочечников являются также одними из наиболее распространенных опухолей, выявляемых не менее чем у 3% людей старше 50 лет [4]. Методы визуализации позволяют не только выявить образования, но и охарактеризовать их морфологическую структуру, при необходимости вовремя направить на инвазивные исследования. Рентгенологи должны помнить о преимуществах и недостатках каждого метода визуализации, избегать неправильной интерпретации, особенно при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований.

Целью данной работы была оценка особенностей методов визуализации новообразований надпочечников, необходимых для точной характеристики наиболее частых их поражений.

Был проведен анализ релевантных отечественных и зарубежных источников литературы по базам данных eLIBRARY, PubMed, Web of Science с использованием ключевых слов: «надпочечники», «образования надпочечников», «инциденталомы надпочечников», «визуализация надпочечников», «УЗИ», «КТ», «МРТ», «ПЭТ-КТ», «adrenal gland», «adrenal mass», «adrenal incidentaloma», «adrenal imaging», «ultrasonic diagnostics», «CT», «MRI», «PET-FDG». Были проанализированы 80 научных работ за период с 1991 г. по январь 2021 г. В итоговый обзор были включены 57 англоязычных статей, 5 русскоязычных статей. При обнаружении нескольких статей с общей темой и похожими результатами в обзор включалось наиболее позднее исследование.

В данном обзоре рассмотрены нормальная лучевая анатомия надпочечников, особенности методов их визуализации, а также дифференциальная диагностика наиболее частых образований надпочечников (аденома, феохромоцитома, вторичное поражение, аденокортикальный рак).

НОРМАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Надпочечники располагаются в забрюшинном пространстве в толще околопочечной жировой клетчатки, над верхним полюсом соответствующей почки. Надпочечники состоят из двух морфофункционально самостоятельных эндокринных желез — мозгового и коркового веществ, имеющих различное эмбриональное происхождение.

В период внутриутробного развития плода надпочечники быстро развиваются в течение первых 3 мес. С 12 до 18 нед развития вес надпочечников увеличивается в 7 раз [5]. При рождении размеры их значительно больше, чем у взрослых (примерно от половины до трети размера почек), а вес составляет в среднем 10 г. К 20 годам масса каждого надпочечника увеличивается в 1,5 раза по отношению к массе надпочечника новорожденного и достигает своих максимальных размеров.

По данным УЗИ нормальные надпочечники обычно хорошо видны у новорожденных детей. Это связано не только с большими размерами надпочечников по сравнению с почками, но и с малым количеством забрюшинной жировой ткани и небольшим расстоянием от датчика [6]. При сканировании в В-режиме надпочечники визуализируются с четкими, ровными контурами, треугольной и полулунной формы, с дифференцировкой на однородный гиперэхогенный мозговой и однородный гипозоногенный корковый слои [7]. У подростков и взрослых обследование надпочечников проводится в нескольких положениях пациента и датчика для оптимальной визуализации. Однако оценка может быть затруднена или невозможна в случае жировой дистрофии печени (нормальная печень является хорошим акустическим окном при оценке правой надпочечниковой области), большого количества газа в кишечнике и желудке (левая надпочечниковая область) и ожирения (плохая проходимость ультразвуковой волны) [6].

На аксиальных срезах КТ и МРТ каждый надпочечник представляет собой структуру переменной формы (линейной, треугольной, Y- или V-образной), длиной до 4,5 см, высотой в среднем до 2 см и толщиной около 1 см [8] (рис. 1). С помощью данных методов надпочечники могут быть визуализированы даже у детей первых лет жизни, так как толщина ножек надпочечников превышает толщину ножек диафрагмы.

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Ультразвуковое исследование

УЗИ — это метод выбора при оценке состояния надпочечников у новорожденных и детей младшего возраста. Из-за доступности, относительно низкой стоимости и неинвазивности этот метод также часто используется для оценки надпочечников у подростков и взрослых. Кроме того, УЗИ рекомендуется пациентам с артериальной гипертензией или недостаточностью надпочечников, а также при мониторинге опухолей надпочечников, имеющих доброкачественную природу по данным КТ или МРТ. УЗИ с применением В-режима и эластографии позволяет отличить солидную опухоль от кист надпочечников, в отличие от КТ, при которой дифференцировать эти образования возможно только с применением контрастного усиления [6].

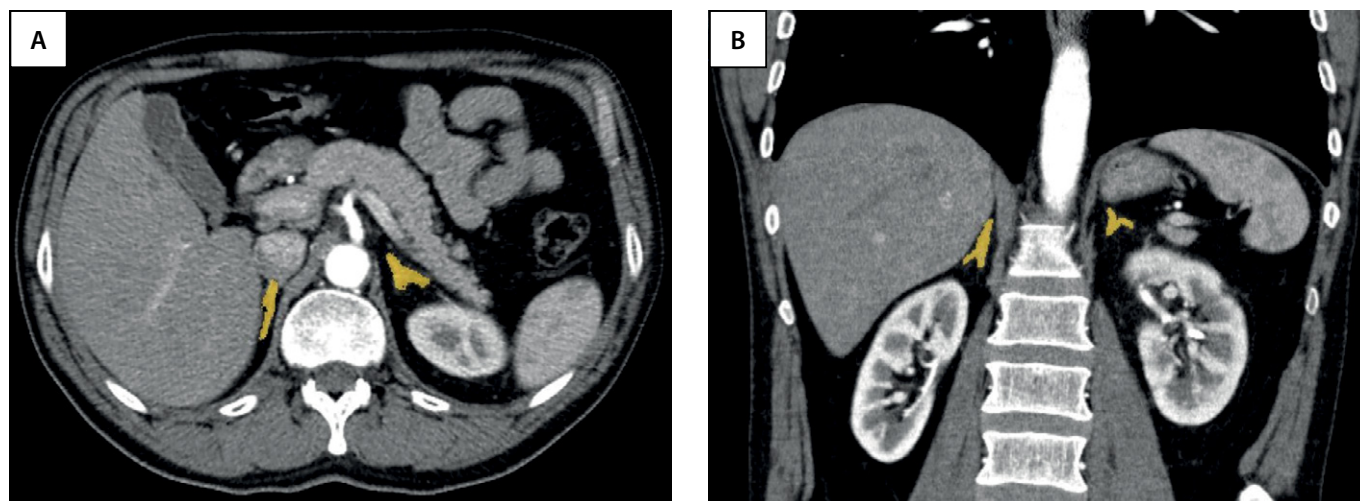


Рисунок 1. Нормальные надпочечники на КТ-изображениях с внутривенным контрастным усилением в аксиальной (А) и коронарной (В) проекциях.

Данный метод имеет ряд ограничений. Визуализация надпочечников зависит от таких факторов, как ширина акустического окна, качество оборудования и опыт врача. Сложность визуализации может быть связана с тем, что при оценке данной области отмечается высокий уровень естественного эхосигнала, почти равного уровню окружающей жировой клетчатки [6].

УЗИ с контрастным усилением улучшает визуализацию сосудистого снабжения даже при небольших опухолях надпочечников, но не позволяет дифференцировать злокачественные и доброкачественные новообразования надпочечников [9]. Оценка характера контрастирования в группе доброкачественных поражений надпочечников показала наличие различий между узловой гиперплазией и аденомами. При узловой гиперплазии контрастирование начинается на периферии образования, а при аденомах преобладает смешанный или центральный характер [10].

При обследовании взрослых пороговый средний диаметр поражения надпочечников, доступный для визуализации, составляет 10 мм. Однако в литературе отмечается, что очаговые поражения диаметром 5 мм можно визуализировать через брюшной доступ, а поражения диаметром 2–3 мм — через эндоскопический [11]. Тем не менее некоторые опухоли с максимальным диаметром менее 20 мм в левом надпочечнике могут плохо визуализироваться при трансабдоминальном УЗИ. Это зависит от их локализации в надпочечнике, а также от анатомических и физиологических условий.

Компьютерная томография

КТ является одним из ведущих методов диагностики новообразований надпочечников. КТ является наиболее частым методом при выявлении инциденталом надпочечников, что может быть связано с включением надпочечников в зону сканирования не только при исследовании органов брюшной полости, но и при исследовании грудной клетки. Применение данного метода позволяет не только диагностировать образования надпочечников, но и в большинстве случаев предположить морфологическую природу.

Согласно обновленной версии рекомендаций Американского радиологического общества (ACR, American

College of Radiology) от 2017 г. по алгоритму ведения пациентов с инциденталомами надпочечников, о злокачественном потенциале новообразования необходимо судить по размеру поражения, характеру роста при динамическом наблюдении и онкологическому анамнезу (рис. 2) [12]. Так, если инциденталома имеет диагностические признаки доброкачественных новообразований, таких как миелолипома (наличие макроскопического жира), кисты или кровоизлияния (отсутствие накопления контрастного препарата, разница в плотности пре- и постконтрастных изображений до 10 единиц Хаунсфилда (Hounsfield units, HU)), то дообследование или динамическое наблюдение не требуется. При этом было установлено, что даже инциденталомы надпочечников с плотностью больше +10 HU у пациентов без отягощенного онкологического анамнеза в большинстве случаев являются доброкачественными [13].

Образование больше 4 см, не имеющее доброкачественных признаков, необходимо соотносить с онкологическим анамнезом и рассмотреть вопрос о резекции и проведении ПЭТ-КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ). В случае если при нативной КТ образование надпочечников по плотности больше +10 HU, целесообразны сканирование с внутривенным болюсным контрастным усилением и использование специального протокола. Рекомендуется протокол с уменьшенной дозой облучения для дальнейшей характеристики образования надпочечников, поскольку он оценивает как плотность, так и характеристики контрастирования в одном исследовании.

Вне зависимости от содержания внутриклеточного жира для доброкачественных аденом характерно быстрое накопление контрастного вещества и быстрое его вымывание. Злокачественные образования могут также быстро накапливать контрастное вещество, но значительно медленнее его вымывают. Поэтому в протоколе важно учитывать получение портально-венозной фазы на 60–90 с и поздней отсроченной фазы на 15-й минуте от момента внутривенного введения контрастного препарата инъектором. В исследовании Sangwaiya M.J. и соавт. было доказано, что отсроченная фаза даже на 10-й минуте показывает низкую чувствительность (76,8%) для характеристики аденом [14]. Соответственно,

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИНЦИДЕНТАЛОМАМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Случайно выявленное при КТ или МРТ исследования образование (≥ 1 см)

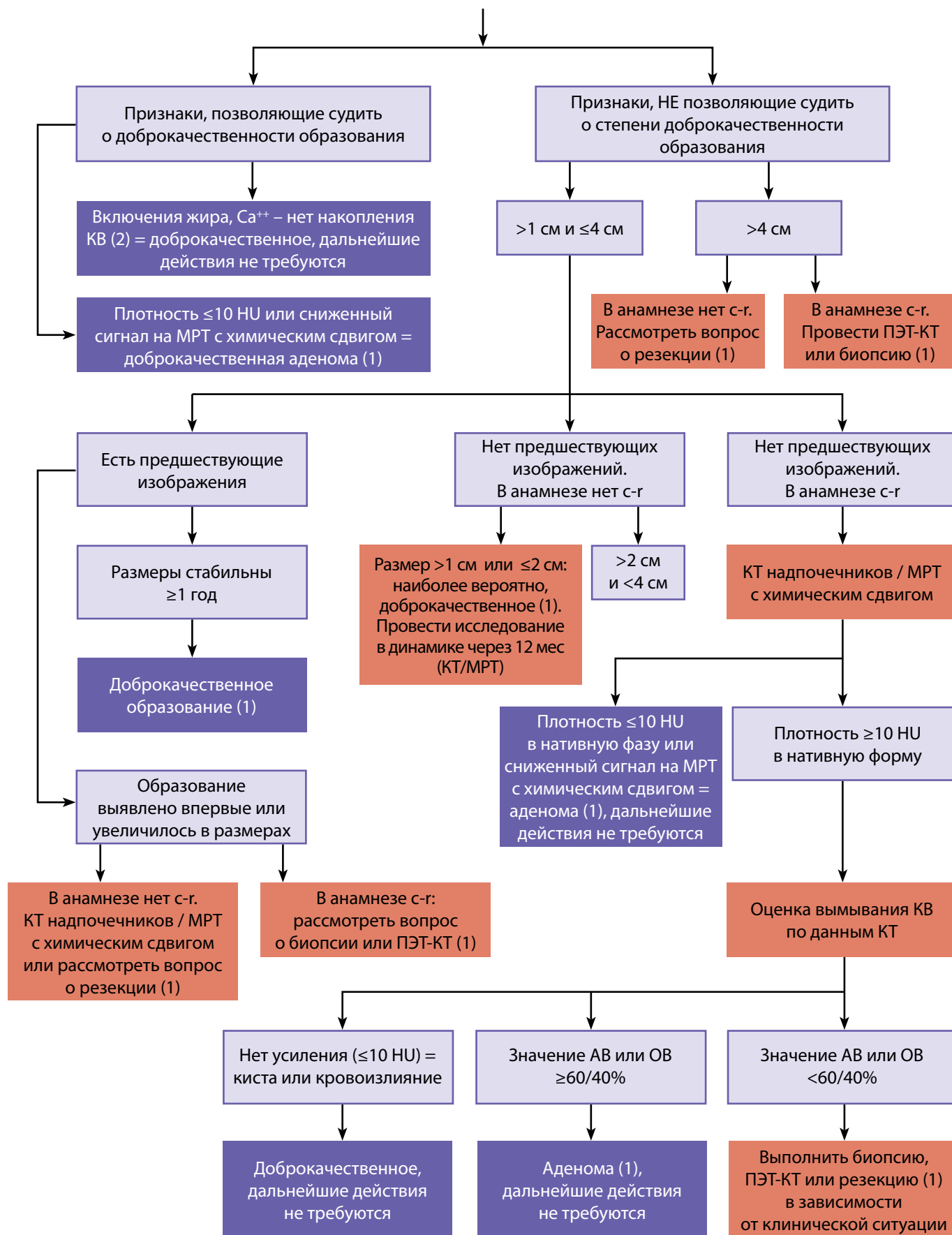


Рисунок 2. Алгоритм ведения пациентов с инциденталомами надпочечников.

АВ — абсолютное вымывание; ОВ — относительное вымывание; КВ — контрастное вещество.

(Источник: Чернина В.Ю., Блохин И.А., Николаев А.Е. и др. Тактика ведения инциденталом. Раздел 2. Поджелудочная железа, надпочечники, почки / Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». — Вып. 36. — М., 2019. — 40 с.)

и применение отсроченной фазы до 5 мин в стандартном протоколе для брюшной полости является недостаточным временем вымывания внутривенного контрастного вещества из доброкачественных образований.

Расчет абсолютного процента вымывания контрастного вещества проводится по формуле:

значение HU в венозную фазу – значение HU в позднюю отсроченную фазу × 100% / значение HU в венозную фазу – значение HU в нативную фазу.

Расчет относительного процента вымывания контрастного вещества проводится по формуле:

значение HU в венозную фазу – значение HU в позднюю отсроченную фазу × 100% / значение HU в венозную фазу.

Расчет показателей абсолютного и относительно процента вымывания контрастного вещества при исследовании надпочечников имеет высокую диагностическую ценность при дифференциальной диагностике аденом от злокачественных образований. Для расчетов в повседневной практике может быть применен специализированный онлайн-калькулятор, разработанный Department of Radiology USC (University of Southern California), доступный по ссылке https://pcheng.org/calc/adrenal_ct.html

Двухэнергетическая КТ (ДЭКТ) является перспективным методом диагностики, который может расширить возможности оценки образований надпочечников и потенциально снизить потребность в дополнительных исследованиях. Метод заключается в переключении напряжения на рентгеновской трубке с последующей дополнительной постобработкой данных. В недавней работе Nagayama Y. и соавт. данный метод позволил точно дифференцировать аденомы надпочечников и метастазы [15].

Следует отметить, что в текущих рекомендациях ACR не учитывался тот факт, что значения HU могут существенно различаться между томографами, а разница может превышать указанные +10 HU [16]. Эти различия зависят от многих факторов, в частности, от производителя и стажа работы аппарата, напряжения рентгеновской трубки, калибровки и толщины срезов при сканировании. Так, результаты исследования Stadler A. и соавт. продемонстрировали, что могут быть существенные расхождения в значениях HU (до 12 HU) при оценке плотности образований надпочечников в зависимости от типа томографа и настроек протокола [17]. Несмотря на то что измерение плотности образований на КТ позволяет в большинстве случаев дифференцировать образования, использование порогового значения HU не может считаться универсальным и влиять на выбор тактики ведения пациентов.

В крупном скрининговом исследовании рака легкого NLST (National Lung Screening Trial) было показано, что из 17 309 пациентов у 419 (2,4%) человек была выявлена патология надпочечников, при этом в 1,2% находка была клинически значимой [18]. В аналогичной программе скрининга рака легких в Италии общая распространенность образований надпочечников была достаточно высокой и составила 4,4% [2]. В условиях большого потока скрининговых исследований рентгенологи могут пропустить инциденталомы надпочечников. Поэтому решением этого вопроса может быть применение алгоритма

машинного обучения для помощи рентгенологу в выявлении случайных образований надпочечников.

В течение 2020 г. весь мир был вовлечен в пандемию, вызванную коронавирусной инфекцией (COVID-19). Данное заболевание в первую очередь поражает легкие, в некоторых случаях приводит к дыхательной недостаточности. Однако возможно вовлечение и других органов, включая надпочечники. У пациентов, умерших от тяжелой формы COVID-19, в надпочечниках были выявлены такие изменения, как некроз, жировая дегенерация, кровоизлияние и тромбозы [19]. Это, в свою очередь, влияет на плотность надпочечников и тем самым может затруднять диагностику.

Позитронно-эмиссионная компьютерная томография

ПЭТ-КТ — это комбинированный метод, который помогает дифференцировать доброкачественные образования надпочечников от злокачественных и необходим для выявления рецидива или метастазов у онкологических больных [20]. Результаты метаанализа показывают, что большинство образований надпочечников можно охарактеризовать с помощью ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ с высокой чувствительностью (0,97), специфичностью (0,91) и точностью (0,98) [21]. Данный метод позволяет определить точную анатомическую локализацию областей повышенной метаболической активности и произвести их измерения.

Согласно обновленной версии рекомендаций ACR от 2017 г., онкологических больных при наличии образования надпочечника более 4 см или увеличении размеров ранее выявленного образования следует направить на ПЭТ-КТ, так как высока вероятность метастатического поражения [12].

Магнитно-резонансная томография

По данным МРТ нормальные надпочечники в режимах T1 и T2 имеют сигнал от низкого до среднего по отношению к сигналу печени и скелетных мышц. В режимах с подавлением сигнала от жира визуализация нормальных надпочечников наилучшая, так как их сигнал гиперинтенсивнее, чем от подавленной жировой ткани. Также это может быть полезно, если образование содержит жировые включения или кровоизлияние. Точность МРТ может быть повышена, если использовать гадолиниевые контрастные препараты. После введения контрастного вещества 90% аденом демонстрируют гомогенное усиление, в то время как 60% злокачественных образований — гетерогенное [22]. Для аденом характерно контрастное усиление в ранний период, однако интенсивность сигнала даже после контрастного усиления в большинстве случаев одинакова как для аденом, так и злокачественных образований, что не является абсолютным диагностическим критерием [22].

Диффузионно-взвешенная визуализация (diffusion-weighted imaging, DWI) — важный дополнительный инструмент при оценке патологических состояний в брюшной полости. Однако с помощью DWI и измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) невозможно отличить доброкачественные поражения надпочечников от злокачественных, а также выявить атипичные аденомы [23].

МРТ с химическим сдвигом остается важным инструментом для дополнительной оценки образований надпочечников, выявленных с помощью других методов

визуализации, особенно для пациентов с аллергией на йодсодержащий препарат, а также у детей и беременных женщин. Метод заключается в оценке относительной потери сигнала от надпочечника в противофазу по сравнению с фазой, что является достаточным для того, чтобы предположить природу образования. На сегодняшний день используются два способа количественной оценки снижения интенсивности сигнала [22]. Суть первого способа количественной оценки сводится к расчету соотношения сигнала от надпочечника к сигналу другого органа, чаще всего к сигналу селезенки. Данное сплено-адренальное соотношение (ASR, spleno-adrenal ratio) отражает процент снижения сигнала от образования надпочечника по сравнению с селезенкой и может быть рассчитано по следующей формуле:

*(индекс сигнала образования надпочечника
в противофазу / индекс сигнала селезенки
в противофазу) /*

*(индекс сигнала образования надпочечника в фазу /
индекс сигнала селезенки в фазу) × 100%.*

Второй способ количественной оценки снижения интенсивности сигнала заключается в подсчете индекса интенсивности сигнала (SII, signal intensity index), который рассчитывается по формуле:

*(индекс сигнала образования надпочечника
в фазу – индекс сигнала образования надпочечника
в противофазу) / индекс сигнала образования
надпочечника в фазу × 100%.*

Для расчетов в повседневной практике может быть применен специализированный онлайн-калькулятор, разработанный Department of Radiology USC (University of Southern California), доступный по ссылке https://pcheng.org/calc/adrenal_mri.html

Sebro R. и соавт. провели исследование, доказывающее, что МРТ более чувствительна (в 33% случаев) для обнаружения аденом с низкой плотностью (менее 20–30 HU), чем КТ без контрастного усиления [24]. Но в то же время было показано, что КТ с контрастным усилением превосходит МРТ (100% против 77,5%) [25].

С помощью МРТ возможно отличить доброкачественные новообразования надпочечников, которые содержат внутриклеточный жир (аденома), макроскопический жир (миелолипома) или жидкостной компонент (кисты, псевдокисты). Также метод позволяет провести дифференциальную диагностику между аденомами и метастазами, заподозрить карциному [26].

Радиомика

Радиомика — относительно новая область науки, направленная на получение «невидимых» количественных характеристик медицинской визуализации, основанных на интенсивности, форме, объеме и текстуре. Одним из методов в этой области является текстурный анализ — инструмент для оценки неоднородностей тканей, невидимых человеческому глазу.

Текстурный анализ по данным КТ представляет собой неинвазивный инструмент для характеристики образований надпочечников. Результаты исследования Yu H. и соавт. показали, что некоторые параметры текстуры являются важным критерием в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований. В частности, такие параметры, как энтропия

и стандартное отклонение, имели наиболее высокие показатели чувствительности (до 73–95%) и специфичности (до 86–100%) [27]. Работа Zhang G.M. и соавт. продемонстрировала, что особые параметры текстуры позволяют дифференцировать аденому от феохромоцитомы с точностью до 81% [28]. Эти же авторы в другом своем исследовании сообщили о точности до 77% при отличии метастазов от доброкачественных образований надпочечников [29].

Кроме того, были проведены исследования, где оценивалась точность текстурного анализа по данным МРТ и ПЭТ-КТ для оценки образований надпочечников. Так, комбинированное использование параметра SUVmax и параметров текстурного анализа по данным ПЭТ-КТ может значительно повысить диагностические характеристики для выявления метастазов: чувствительность, специфичность и точность составили 100, 84,6 и 94,3% соответственно [30].

Результаты исследования Schieda N. и соавт. продемонстрировали, что использование текстурного анализа и химического сдвига по данным МРТ также достигает высокой диагностической точности, чем эти методы по отдельности [31]. Чувствительность и специфичность в диагностике метастазов надпочечников при светлоклеточном раке почки от аденом надпочечников составили 93,3% и 86,21% соответственно.

В свою очередь, были опубликованы данные, где сравнивалась эффективность текстурного анализа и данных рентгенологов при оценке образований надпочечников больших размеров (4–10 см) по данным КТ [32]. При этом показатель точности текстурного анализа оказался выше точности показателей рентгенологов (82% против 68,5%).

Возможность получения дополнительных данных при стандартных методах визуализации позволит улучшить диагностическую точность и тактику ведения пациентов с образованиями надпочечников.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОБРАЗОВАНИЙ

Аденома надпочечников

Аденома — самая распространенная опухоль надпочечников, частота выявляемости которой составляет 75% среди всех инциденталом [1]. Это доброкачественная опухоль без потенциала злокачественной трансформации, возникающая из коркового слоя надпочечников и состоящая из клеток с внутрицитоплазматическим жиром. Наличие жировых включений является ключевым элементом в дифференциальной диагностике злокачественных новообразований. Большие аденомы могут иметь кистозные компоненты, кальцинаты и геморрагические участки [33].

Типичная аденома имеет размер менее 3 см, что затрудняет ее обнаружение с помощью УЗИ, при котором она выглядит как однородное и гипоехогенное солидное образование с четкими контурами, гиповаскулярное при цветном доплеровском исследовании и гиповаскулярное при УЗИ с контрастированием [34, 35]. Хотя размер не является окончательным показателем доброкачественности, в нескольких исследованиях сообщалось, что средний диаметр аденомы составляет 2–2,5 см, максимум до 3 см. Другие исследования включали более крупные диаметры аденомы (до 4–6 см) [36, 37].

При нативной КТ аденома обычно представляет собой четко очерченное округлое или овальное образование, плотность которого равна или немного ниже плотности нормальной ткани надпочечников (до +10 HU, из-за высокого содержания жира) [25].

Для аденомы с низким содержанием липидов требуется проведение КТ с контрастным усилением, где оцениваются такие характеристики, как абсолютное и относительное вымывание контрастного препарата. Если абсолютное вымывание больше 60% или относительное вымывание больше 40% через 15 мин после введения контрастного вещества, то это указывает на аденому. Чувствительность и специфичность этих показателей для дифференциальной диагностики аденомы составляют 88 и 96% для абсолютного вымывания и 83 и 93% для относительного вымывания соответственно [38].

Накопление ФДГ при ПЭТ-КТ является важным критерием при дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных образований. Однако при аденоме надпочечников может отмечаться повышенное накопление ФДГ, вероятно, обусловленное гормональной активностью этой доброкачественной опухоли [39].

По данным МРТ (независимо от выбранного режима визуализации) аденомы надпочечников имеют четкие, ровные контуры, как правило, однородной структуры, с промежуточной или низкой интенсивностью сигнала по сравнению со скелетными мышцами или печенью; в аденомах больших размеров могут происходить кровоизлияния, что приводит к появлению гиперинтенсивных участков на T1-взвешенном изображении [40].

Важным компонентом МР-протокола надпочечников является химический сдвиг. При использовании этого метода большинство аденом надпочечников демонстрируют потерю интенсивности сигнала на изображениях: снижение интенсивности сигнала более чем на 20% считается диагностическим признаком аденомы [33].

Чувствительность МРТ для аденом плотностью 10–20 HU составляет почти 100%, в то время как для аденом с низким содержанием жира и плотностью больше 30 HU — значительно ниже (13–75%) [41].

Оценка вымывания контрастного вещества при МРТ не демонстрирует такую же диагностическую точность, как при КТ [33]. Таким образом, КТ остается золотым стандартом, особенно при оценке аденом с низким содержанием липидов.

Феохромоцитома

Феохромоцитома происходит из мозгового вещества надпочечников и проявляется избыточной выработкой катехоламинов и связанными с ней клиническими симптомами (головная боль, повышенное потоотделение, учащенное сердцебиение), при этом примерно 10% феохромоцитом протекают бессимптомно [42]. Чаще феохромоцитома является доброкачественной, хотя 10% этих поражений могут быть злокачественными [43]. Злокачественные образования распознаются по локальной инфильтрации или метастазам, обычно поражающим кости, печень, лимфатические узлы, легкие и головной мозг. Размеры феохромоцитом варьируют от 1,2 до 15 см, средний размер — 5,5 см [44].

При подозрении на феохромоцитому первым этапом диагностики является лабораторное обследование.

Диагностика феохромоцитомы при визуализации часто является сложной задачей из-за ее разнообразного внешнего вида (связанного с некрозом, фиброзом, кистозной, жировой дегенерацией и кальцификацией), который может имитировать другие заболевания [45].

По данным УЗИ феохромоцитомы неоднородны, инкапсулированы, с гиперваскуляризацией при цветном доплеровском исследовании и ранним артериальным паттерном при УЗИ с контрастным усилением [46].

По данным КТ феохромоцитомы больших размеров могут иметь солидные, кистозные, кальцинированные и/или некротические компоненты. Более мелкие опухоли (менее 7 см) чаще однородной структуры [44]. По данным КТ с контрастным усилением абсолютное и относительное вымывания контрастного вещества аналогичны аденомам. Следовательно, феохромоцитомы невозможно надежно отличить от аденом с помощью данного метода [45, 47].

Методом выбора при локализации феохромоцитом является сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином (MIBG) [20]. В обзоре литературы Asha Kandathil и соавт. подтверждались высокие чувствительность и специфичность данного метода (94–95%) [48]. Однако авторы представили и противоречивые данные. Так, были продемонстрированы примеры со схожей чувствительностью ПЭТ/КТ и MIBG-сцинтиграфии (76,8% против 75%), а также отдельные случаи большей точности ПЭТ/КТ. В случаях, когда результаты лабораторных исследований не могут поставить точный диагноз, а МРТ противопоказана, метод ПЭТ-КТ может помочь в установке диагноза до гистологической верификации.

По данным МРТ может отмечаться бугристый, полициклический контур опухоли при первично-множественном поражении надпочечника, часто выявляется неоднородность внутренней структуры [40]. В режиме T2 примерно в 35% случаев феохромоцитомы могут иметь однородный изоинтенсивный или минимально гиперинтенсивный сигнал по отношению к селезенке и в редких случаях (11%) — изоинтенсивный по отношению к спинномозговой жидкости [44]. В режиме T1 феохромоцитомы обычно изоинтенсивны относительно мышц и гипоинтенсивны относительно печени. На изображениях с противофазой потери интенсивности сигнала не отмечается (в отличие от типичной аденомы) [33]. Однако в некоторых случаях феохромоцитомы могут содержать микроскопический жир, что приводит к потере сигнала на МРТ с химическим сдвигом, имитируя аденомы [43].

Метастазы надпочечников

Многие злокачественные опухоли часто метастазируют в надпочечники, что связано с их богатым кровоснабжением. Наиболее часто в надпочечники метастазирует рак легких, за которым следуют рак молочной железы, толстой кишки, меланомы, рак почки и гепатоцеллюлярная карцинома. Метастазы встречаются как односторонние, так и двусторонние, приблизительно в равном соотношении (49 и 51%) [49]. Метастазы клинически не проявляются, но в некоторых случаях (3–8%) обширное двустороннее поражение может вызвать надпочечниковую недостаточность [50]. Метастазы надпочечников не имеют специфических признаков при визуализации по данным КТ без контрастного усиления или МРТ.

По данным КТ метастазы в надпочечниках выглядят как очаговые образования плотностью больше +10 HU, возможны кальциноз и участки кровоизлияния. После введения контрастного вещества наблюдаются неравномерное периферическое накопление и медленное вымывание, что позволяет их дифференцировать от аденом [51].

Недавний метаанализ Wu и соавт. показал важную роль ПЭТ-КТ в дифференциальной диагностике метастазов надпочечников от доброкачественных образований. У пациентов с диагнозом рака легких были продемонстрированы высокие диагностические показатели чувствительности (88,7%) и специфичности (90,8%) [52]. Ретроспективное исследование, проведенное Kim J.Y. и соавт., показало, что такие параметры образований при ПЭТ-КТ, как плотность больше +10 HU и SUV (standardized uptake value, стандартизированный уровень накопления) больше 2,5, более вероятно соответствуют метастазам надпочечников [53]. При этом такие дополнительные данные пациента, как первичный рак в анамнезе, метастазы в другие органы и возраст, значительно влияли на точность диагностики. В исследовании Danae A. Delivanis и соавт. также была доказана высокая специфичность (84%) ПЭТ-КТ и предложено рассматривать этот метод как второй этап визуализации [54].

По данным МРТ особенности визуализации зависят от типа первичной опухоли, но в основном наблюдается низкий сигнал в режиме T1 и высокий сигнал в режиме T2; иногда он может быть изоинтенсивным на T1- и T2-режимах с кольцевым или неравномерным усилением сигнала после введения контрастного препарата [55]. Химический сдвиг позволяет дифференцировать аденомы надпочечников от метастазов. Однако возможны и ложноположительные результаты при наличии в метастазах внутриклеточного жирового компонента. Так, например, метастазы некоторых первичных опухолей, таких как светлоклеточный почечный рак и гепатоцеллюлярная карцинома, содержат липидные включения [56–58]. Использование DWI также не имеет диагностической ценности для дифференциации аденом от метастазов [59].

Адренокортикальный рак

Согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов (European Society for Endocrinology, ESE) совместно с Европейской организацией по изучению опухолей надпочечников (European Network for the Study of Adrenal Tumours, ENSAT), а также Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO), пациенты с подозрением на адренокортикальный рак (АКР) должны пройти полное биохимическое обследование надпочечников, а также диагностические методы визуализации [60, 61]. Стандартная визуализация для пациентов с подозрением на АКР включает КТ или МРТ брюшной полости, при необходимости КТ грудной клетки или ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ. Точное стадирование АКР является решающим шагом в планировании лечения и определении прогноза.

АКР может быть гормонально-активным и проявляться в виде синдрома Кушинга или случайно выявленной гормонально-неактивной опухолью надпочечника. При больших размерах образование может вызывать синдром компрессии и определяться при пальпации.

Внешний вид опухоли зависит от ее размера и на ранних стадиях бывает трудно отличим от аденом. Ввиду быстрого роста АКР характеризуется поздним сроком выявления. Чаще всего выявляется образование больших размеров (в среднем около 10 см), с неровностью контуров, участками некроза и, в некоторых случаях, микрокальцинатами [26, 38]. Распространенным осложнением является инвазия в смежные органы, чаще в нижнюю полую вену, в том числе возможно образование внутрисосудистого опухолевого тромба. Следует не забывать о возможности метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, а также отдаленных метастазов в печень, легкие и кости.

По данным УЗИ небольшие образования чаще однородны и гипоехогенны, однако с увеличением размеров увеличивается неоднородность структуры [34]. Нечеткие неровные края образования указывают на агрессивный характер роста. Однако отсутствие этого признака не является критерием доброкачественности [40]. Часто можно выявить паравазальные образования аналогичной опухолевой структуры. При цветном доплеровском исследовании отмечается гиперваскулярность.

При КТ с контрастным усилением выявляется неоднородное накопление контрастного вещества, часто периферическое, в некоторых случаях наблюдается тонкая капсула. Абсолютное и относительное вымывание контрастного препарата при АКР отличается от аденом (менее 60 и 40% соответственно). Однако по данным КТ высокая нативная плотность и неоднородность структуры являются более надежными признаками, чем показатели вымывания, которые варьируют в зависимости от того, какая часть образования была взята для оценки [38].

ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ необходима для верификации злокачественного потенциала, особенно при опухолях размером более 4 см. Тем не менее, несмотря на способность этого метода дифференцировать доброкачественные и злокачественные образования надпочечников, сохраняется сложность дифференциальной диагностики последних между собой. Радиофармпрепарат ¹¹C-метомидат обладает свойством накапливаться только в тканях коры надпочечников, что позволяет дифференцировать АКР от феохромоцитомы и метастазов [62].

На МРТ-изображениях АКР характеризуется неоднородным сигналом. Участки кровоизлияния могут приводить к появлению гиперинтенсивного сигнала на T1-взвешенных изображениях, а участки некроза имеют высокую интенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях [26]. На МРТ с химическим сдвигом, как правило, потери сигнала от АКР в противофазу по сравнению с фазой не происходит, однако в редких случаях это не исключено за счет наличия микроскопического жира [41]. МРТ обладает более высокой тканевой контрастностью для определения состояния мягких тканей, чем КТ, что дает ей дополнительное преимущество в оценке границ инвазии опухоли и опухолевого тромба.

Согласно рекомендациям ESE-ENSAT и ESMO, в случае высокой вероятности выявления АКР по данным КТ или МРТ брюшной полости рекомендуется обязательное выполнение КТ органов грудной клетки [60, 61]. Дополнительное обследование костей и головного мозга необходимо при клинических признаках отдаленных метастазов. Выполнение пункционной биопсии опухоли

надпочечника может быть рекомендовано только при обоснованном подозрении на его метастатическое (вторичное) поражение или в случае неоперабельного метастатического опухолевого процесса перед началом лекарственной противоопухолевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Визуализация (УЗИ, КТ, ПЭТ-КТ, МРТ) играет ключевую роль в дифференциальной диагностике случайно выявленных образований надпочечников, при целенаправленной предоперационной подготовке пациентов и выборе хирургической тактики. Такие перспективные методы, как радиомика и ДЭКТ, позволяют расширить возможности визуализации и улучшить диагностическую точность. В свою очередь, применение алгоритма машинного обучения поможет снизить у рентгенологов частоту пропусков инциденталом надпочечников, особенно в условиях большого потока скрининговых исследований.

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. Корб Т.А. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи; Чернина В.Ю. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, редактирование текста рукописи; Блохин И.А., Алешина О.О. — существенный вклад в анализ данных и редактирование текста рукописи; Воронцов А.В., Морозов С.П., Гомболевский В.А. — существенный вклад в концепцию исследования, редактирование и утверждение итогового варианта 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

- Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The incidental adrenal mass on CT: prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(5):1163-1168. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2799>
- Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(4):298-302. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03344099>
- Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med*. 2007;356(6):601-610. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc065470>
- Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass («incidentaloma»). *Ann Intern Med*. 2003;138(5):424-429. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-5-200303040-00013>
- Folligan K, Bouvier R, Targe F, et al. Le développement de la surrénale humaine [Development of the human adrenal glands]. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2005;66(4):325-332. doi: [https://doi.org/10.1016/s0003-4266\(05\)81789-5](https://doi.org/10.1016/s0003-4266(05)81789-5)
- Ślapa RZ, Jakubowski WS, Dobruch-Sobczak K, et al. Standards of ultrasound imaging of the adrenal glands. *J Ultrason*. 2015;15(63):377-387. doi: <https://doi.org/10.15557/JoU.2015.0035>
- Пыков М.И., Макушева В.Г., Ефимов М.С., и др. Ультразвуковая оценка надпочечников у новорожденных детей // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — 2010. — №5. — С. 44-53. [Pykov MI, Makusheva VG, Efimov MS, et al. Ul'trazvukovaya ocenka nadpochechnikov u novorozhdennykh detej. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2010;5:44-53. (in Russ.)].
- Лященко Д.Н., Лященко С.Н. Прижизненная анатомия и топография надпочечников // *Вестник Оренбургского государственного университета*. — 2011. — Т. 16. — №135. — С. 305-307. [Lyashchenko DN, Lyashchenko SN. Prizhiznennaya anatomiya i topografiya nadpochechnikov. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2011;16(135):305-307. (in Russ.)].
- Dietrich CF, Ignee A, Barreiros AP, et al. Contrast-enhanced ultrasound for imaging of adrenal masses. *Ultraschall Med*. 2010;31(2):163-168. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1109357>
- Ślapa RZ, Kasperlik-Zaluska AA, Migda B, et al. Application of parametric ultrasound contrast agent perfusion studies for differentiation of hyperplastic adrenal nodules from adenomas-Initial study. *Eur J Radiol*. 2015;84(8):1432-1435. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.05.006>
- Jenssen C, Dietrich CF. Sonografie und Endosonografie der Nebennieren [Ultrasound and endoscopic ultrasound of the adrenal glands]. *Ultraschall Med*. 2010;31(3):228-247. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245449>
- Mayo-Smith WW, Song JH, Boland GL, et al. Management of Incidental Adrenal Masses: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(8):1038-1044. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.05.001>
- Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The incidental indeterminate adrenal mass on CT (> 10 H) in patients without cancer: is further imaging necessary? Follow-up of 321 consecutive indeterminate adrenal masses. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189(5):1119-1123. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2167>
- Sangwaiya MJ, Boland GW, Cronin CG, et al. Incidental adrenal lesions: accuracy of characterization with contrast-enhanced washout multidetector CT—10-minute delayed imaging protocol revisited in a large patient cohort. *Radiology*. 2010;256(2):504-510. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.10091386>
- Nagayama Y, Inoue T, Oda S, et al. Adrenal Adenomas versus Metastases: Diagnostic Performance of Dual-Energy Spectral CT Virtual Noncontrast Imaging and Iodine Maps. *Radiology*. 2020;296(2):324-332. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192227>
- Sande EP, Martinsen AC, Hole EO, Olerud HM. Interphantom and interscanner variations for Hounsfield units—establishment of reference values for HU in a commercial QA phantom. *Phys Med Biol*. 2010;55(17):5123-5135. doi: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/17/015>
- Stadler A, Schima W, Prager G, et al. CT density measurements for characterization of adrenal tumors ex vivo: variability among three CT scanners. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182(3):671-675. doi: <https://doi.org/10.2214/ajr.182.3.1820671>
- Nguyen XV, Davies L, Eastwood JD, Hoang JK. Extrapulmonary Findings and Malignancies in Participants Screened With Chest CT in the National Lung Screening Trial. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(3):324-330. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2016.09.044>
- Bellastella G, Maiorino MI, Esposito K. Endocrine complications of COVID-19: what happens to the thyroid and adrenal glands? *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1169-1170. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01311-8>
- Elaini AB, Shetty SK, Chapman VM, et al. Improved detection and characterization of adrenal disease with PET-CT. *Radiographics*. 2007;27(3):755-767. doi: <https://doi.org/10.1148/rg.273055031>
- Boland GW, Dwamena BA, Jagtiani Sangwaiya M. Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *Radiology*. 2011;259(1):117-126. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.11100569>
- Волкова Н.И., Поркшеян М.И. Визуализация надпочечников: о чем должен быть осведомлен клиницист? // *Эндокринная хирургия*. — 2016. — Т. 10. — №2. — С. 18-28. [Volkova NI, Porsksheyan MS. Adrenal imaging: what the clinician should be informed on? *Endocrine Surgery*. 2016;10(2):18-28. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg2016218-28>

23. Miller FH, Wang Y, McCarthy RJ, et al. Utility of diffusion-weighted MRI in characterization of adrenal lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(2):179-185. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.09.2891>
24. Sebro R, Aslam R, Muglia VF, et al. Low yield of chemical shift MRI for characterization of adrenal lesions with high attenuation density on unenhanced CT. *Abdom Imaging*. 2015;40(2):318-326. doi: <https://doi.org/10.1007/s00261-014-0208-8>
25. Seo JM, Park BK, Park SY, Kim CK. Characterization of lipid-poor adrenal adenoma: chemical-shift MRI and washout CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202(5):1043-1050. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11389>
26. d'Amuri FV, Maestroni U, Pagnini F, et al. Magnetic resonance imaging of adrenal gland: state of the art. *Gland Surg*. 2019;8(3):223-232. doi: <https://doi.org/10.21037/gs.2019.06.02>
27. Yu H, Parakh A, Blake M, McDermott S. Texture Analysis as a Radiomic Marker for Differentiating Benign From Malignant Adrenal Tumors. *J Comput Assist Tomogr*. 2020;44(5):766-771. doi: <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000001051>
28. Zhang GM, Shi B, Sun H, et al. Differentiating pheochromocytoma from lipid-poor adrenocortical adenoma by CT texture analysis: feasibility study. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(9):2305-2313. doi: <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1118-3>
29. Shi B, Zhang GM, Xu M, et al. Distinguishing metastases from benign adrenal masses: what can CT texture analysis do? *Acta Radiol*. 2019;60(11):1553-1561. doi: <https://doi.org/10.1177/0284185119830292>
30. Nakajo M, Jinguiji M, Nakajo M, et al. Texture analysis of FDG PET/CT for differentiating between FDG-avid benign and metastatic adrenal tumors: efficacy of combining SUV and texture parameters. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(12):2882-2889. doi: <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1207-3>
31. Schieda N, Krishna S, McInnes MDF, et al. Utility of MRI to Differentiate Clear Cell Renal Cell Carcinoma Adrenal Metastases From Adrenal Adenomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209(3):152-159. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.16.17649>
32. Elmohr MM, Fuentes D, Habra MA, et al. Machine learning-based texture analysis for differentiation of large adrenal cortical tumours on CT. *Clin Radiol*. 2019;74(10):818-818. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.06.021>
33. Albano D, Agnello F, Midiri F, et al. Imaging features of adrenal masses. *Insights Imaging*. 2019;10(1):1. doi: <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0688-8>
34. Fan J, Tang J, Fang J, et al. Ultrasound imaging in the diagnosis of benign and suspicious adrenal lesions. *Med Sci Monit*. 2014;20:2132-2141. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.890800>
35. Friedrich-Rust M, Glasemann T, Polta A, et al. Differentiation between benign and malignant adrenal mass using contrast-enhanced ultrasound. *Ultraschall Med*. 2011;32(5):460-471. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1273408>
36. Peña CS, Boland GW, Hahn PF, et al. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology*. 2000;217(3):798-802. doi: <https://doi.org/10.1148/radiology.217.3.r00dc29798>
37. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, et al. Delayed enhanced CT for differentiation of benign from malignant adrenal masses. *Radiology*. 1996;200(3):737-742. doi: <https://doi.org/10.1148/radiology.200.3.8756924>
38. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Adrenal mass imaging with multidetector CT: pathologic conditions, pearls, and pitfalls. *Radiographics*. 2009;29(5):1333-1351. doi: <https://doi.org/10.1148/rq.295095027>
39. Shimizu A, Oriuchi N, Tsumura Y, et al. High [18F] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) uptake of adrenocortical adenoma showing subclinical Cushing's syndrome. *Ann Nucl Med*. 2003;17(5):403-406. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03006609>
40. Солдатова Т.В. Дифференциальная диагностика случайно выявленных опухолей надпочечника // *Международный эндокринологический журнал*. — 2011. — №8. — С. 77-84. [Soldatova TV. Differential diagnosis of adrenal incidentaloma. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal*. 2011;(8):77-84 (In Russ.).]
41. Haider MA, Ghai S, Jhaveri K, Lockwood G. Chemical shift MR imaging of hyperattenuating (>10 HU) adrenal masses: does it still have a role? *Radiology*. 2004;231(3):711-716. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2313030676>
42. Korivi BR, Elsayes KM, de Castro SF, et al. An Update of Practical CT Adrenal Imaging: What Physicians Need to Know. *Curr Radiol Rep*. 2015;3(4):12. doi: <https://doi.org/10.1007/s40134-015-0091-2>
43. Blake MA, Kalra MK, Maher MM, et al. Pheochromocytoma: an imaging chameleon. *Radiographics*. 2004;24(1):87-99. doi: <https://doi.org/10.1148/rq.24s1045506>
44. Jacques AE, Sahdev A, Sandrasagara M, et al. Adrenal pheochromocytoma: correlation of MRI appearances with histology and function. *Eur Radiol*. 2008;18(12):2885-2892. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-008-1073-z>
45. Leung K, Stamm M, Raja A, Low G. Pheochromocytoma: the range of appearances on ultrasound, CT, MRI, and functional imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(2):370-378. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.12.9126>
46. Al Bunni F, Deganello A, Sellars ME, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) appearances of an adrenal pheochromocytoma in a child with Von Hippel-Lindau disease. *J Ultrasound*. 2014;17(4):307-311. doi: <https://doi.org/10.1007/s40477-014-0083-8>
47. Привалов Ю.А., Куликов Л.К., Быкова Н.М. и др. Диагностика и хирургическое лечение феохромоцитом у пациентов с инциденталомами надпочечников // *Новости хирургии*. — 2013. — Т. 21, — №5. — С. 24-30. [Privalov JuA, Kulikov LK, Bykova NM, et al. Diagnostika i hirurgicheskoe lechenie feohromocitom u pacientov s incidentalomami nadpochechnikov. *Novosti hirurgii*. 2013;21(5):24-30. (In Russ.).]
48. Kandathil A, Wong KK, Wale DJ, et al. Metabolic and anatomic characteristics of benign and malignant adrenal masses on positron emission tomography/computed tomography: a review of literature. *Endocrine*. 2015;49(1):6-26. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0440-6>
49. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(1):95-101. doi: <https://doi.org/10.1046/j.0300-0664.2001.01435.x>
50. Tallis PH, Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal insufficiency due to bilateral adrenal metastases — A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2019;5(5):e01783. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01783>
51. Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, Lee MJ. State-of-the-art adrenal imaging. *Radiographics*. 2001;21(4):995-1012. doi: <https://doi.org/10.1148/radiographics.21.4.g01j121995>
52. Wu Q, Luo W, Zhao Y, et al. The utility of 18F-FDG PET/CT for the diagnosis of adrenal metastasis in lung cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2017;38(12):1117-1124. doi: <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000757>
53. Kim JY, Kim SH, Lee HJ, et al. Utilisation of combined 18 F-FDG PET/CT scan for differential diagnosis between benign and malignant adrenal enlargement. *Br J Radiol*. 2013;86(1028):20130190. doi: <https://doi.org/10.1259/bjr.20130190>
54. Delivanis DA, Bancos I, Atwell TD, et al. Diagnostic performance of unenhanced computed tomography and 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in indeterminate adrenal tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(1):30-36. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13448>
55. Wang F, Liu J, Zhang R, et al. CT and MRI of adrenal gland pathologies. *Quant Imaging Med Surg*. 2018;8(8):853-875. doi: <https://doi.org/10.21037/qims.2018.09.13>
56. Outwater EK, Bhatia M, Siegelman ES, et al. Lipid in renal clear cell carcinoma: detection on opposed-phase gradient-echo MR images. *Radiology*. 1997;205(1):103-107. doi: <https://doi.org/10.1148/radiology.205.1.9314970>
57. Martin J, Sentis M, Zidan A, et al. Fatty metamorphosis of hepatocellular carcinoma: detection with chemical shift gradient-echo MR imaging. *Radiology*. 1995;195(1):125-130. doi: <https://doi.org/10.1148/radiology.195.1.7892452>
58. Sydow BD, Rosen MA, Siegelman ES. Intracellular lipid within metastatic hepatocellular carcinoma of the adrenal gland: a potential diagnostic pitfall of chemical shift imaging of the adrenal gland. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(5):550-551. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.06.0506>
59. Halefoglu AM, Altun I, Disli C, et al. A prospective study on the utility of diffusion-weighted and quantitative chemical-shift magnetic resonance imaging in the distinction of adrenal adenomas and metastases. *J Comput Assist Tomogr*. 2012;36(4):367-374. doi: <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e3182597613>

60. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(4):G1-G46. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608>
61. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1476-1490. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2099>
62. Mendichovszky IA, Powlson AS, Manavaki R, et al. Molecular Imaging in Adrenal Disease-An Emerging Role for Metomidate PET-CT. *Diagnostics (Basel)*. 2016;6(4):42. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics6040042>

Рукопись получена: 20.04.2021. Одобрена к публикации: 30.05.21. Опубликовано online: 30.06.21.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Корб Татьяна Александровна** [Tatiana A. Korb, MD]; адрес: 127051, Москва, ул. Петровка, д. 24-1 [24, bldg. 1, Petrovka street, Moscow, 127051, Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9291-1466>; eLibrary SPIN: 6265-6676; e-mail: t-anya@list.ru

Чернина Валерия Юрьевна [Valeria Yu. Chernina, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0302-293X>; eLibrary SPIN: 8896-8051; e-mail: chernina909@gmail.com

Блохин Иван Андреевич [Ivan A. Blokhin, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2681-9378>; eLibrary SPIN: 3306-1387; e-mail: blokhin.ioann@gmail.com

Алешина Ольга Олеговна [Olga O. Aleshina, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9924-0204>; eLibrary SPIN: 6004-2422; e-mail: olya.aleshina.tula@gmail.com

Воронцов Александр Валерьевич, д.м.н., проф. [Alexander V. Vorontsov, PhD, MD, Prof.]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3074-6930>; eLibrary SPIN: 2502-4463; e-mail: mr2005i@mail.ru

Морозов Сергей Павлович, д.м.н., проф. [Sergey P. Morozov, MD, PhD, Prof.]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6545-6170>; eLibrary SPIN: 8542-1720; e-mail: morozov@npsmr.ru

Гомболевский Виктор Александрович, к.м.н. [Victor A. Gomboleviskiy, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1816-1315>; eLibrary SPIN: 6810-3279; e-mail: g_victor@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Корб Т.А., Чернина В.Ю., Блохин И.А., Алешина О.О., Воронцов А.В., Морозов С.П., Гомболевский В.А. Визуализация надпочечников: в норме и при патологии (обзор литературы) // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №3. — С. 26-36. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12752>

TO CITE THIS ARTICLE:

Korb TA, Chernina VY, Blokhin IA, Aleshina OO, Vorontsov AV, Morozov SP, Gomboleviskiy VA. Adrenal imaging: anatomy and pathology (literature review). 2021;67(3):26-36. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12752>

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНОЙ ГОНАДОТРОПИНОМЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ СО ВТОРИЧНЫМ ЭРИТРОЦИТОЗОМ, У МУЖЧИНЫ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ



© Е.О. Мамедова*, Л.С. Селиванова, К.А. Потапова, С.А. Бурякина, В.Н. Азизян, А.Ю. Григорьев, Ж.Е. Белая

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Гормонально-активные гонадотропиномы — это редкие опухоли гипофиза, секретирующие один или два гонадотропных гормона (фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и/или лютеинизирующий гормон (ЛГ)), которые обладают биологической активностью. В большинстве случаев гонадотропиномы являются «молчащими» и составляют более половины гормонально-неактивных аденом гипофиза. В статье представлено описание редкого клинического наблюдения: ЛГ/ФСГ-секретирующей макроаденомы гипофиза с развитием битемпоральной гемианопсии у 62-летнего мужчины. Пациенту была проведена трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия, позволившая достичь ремиссии заболевания. Отличительной особенностью данного случая являлось наличие вторичного эритроцитоза, развившегося вследствие эндогенной гиперандрогении, что потребовало проведения процедур эксфузий крови с целью нормализации уровня гематокрита перед проведением оперативного вмешательства. Примечательно, что клинические признаки эритроцитоза у пациента были выявлены задолго до развития зрительных нарушений. Представленный клинический случай демонстрирует сложность ранней диагностики гормонально-активных гонадотропином.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аденома гипофиза; гонадотропинома; ЛГ; ФСГ; гиперандрогения; эритроцитоз.

A RARE CASE OF A FUNCTIONING GONADOTROPH TUMOR ACCOMPANIED BY ERYTHROCYTOSIS IN AN ELDERLY MAN

© Elizaveta O. Mamedova*, Liliya S. Selivanova, Kristina A. Potapova, Svetlana A. Buryakina, Vilen N. Azizyan, Andrey Yu. Grigoriev, Zhanna E. Belaya

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

Functioning gonadotroph adenomas are rare pituitary tumors secreting one or two gonadotropins (follicle-stimulating hormone (FSH) and/or luteinizing hormone (LH)), which are hormonally active. In the majority of cases, gonadotroph tumors are endocrinologically “silent” and make up more than a half of non-functioning pituitary adenomas. In this article we describe a rare clinical case of LH/FSH-secreting pituitary macroadenoma with bitemporal hemianopsia in a 62-year-old man. The patient underwent transnasal transsphenoidal adenomectomy, leading to remission. The distinctive feature of this case is the presence of secondary erythrocytosis due to endogenous hyperandrogenism, which required several blood exfusions to normalize the level of hematocrit before surgery. It is noteworthy that clinical signs of erythrocytosis were present long before visual impairment. This clinical case demonstrates difficulties in the early diagnosis of functioning gonadotroph adenomas.

KEYWORDS: pituitary adenoma; gonadotroph tumor; LH; FSH; hyperandrogenism; erythrocytosis.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гормонально-активные гонадотропиномы — это редкие опухоли гипофиза, секретирующие один или два гонадотропных гормона (фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и/или лютеинизирующий гормон (ЛГ)), которые обладают биологической активностью [1]. Примечательно, что гораздо чаще гонадотропиномы являются «молчащими», то есть имеют положительное окрашивание к ФСГ и/или ЛГ при иммуногистохимическом (ИГХ) окрашивании, но при этом либо не секретируют эти гормоны, либо секретируют их в биологически неактивной форме (альфа-субъединица, бета-субъединица ФСГ или ЛГ) и, следовательно, не сопровождаются симптомами гормональной гиперсекреции [1–4]. В целом «молча-

щие» гонадотропиномы встречаются достаточно часто и составляют до 64% всех гормонально-неактивных аденом гипофиза [5], тогда как гормонально-активные гонадотропиномы описаны в единичных случаях или в небольших сериях клинических наблюдений.

Клинические проявления гормонально-активных гонадотропином зависят от пола и возраста. У детей эти опухоли вызывают преждевременное половое развитие [6–8]. У женщин репродуктивного возраста длительное воздействие ФСГ на яичники приводит к нарушению менструального цикла, бесплодию, кистозным изменениям в яичниках, синдрому гиперстимуляции яичников, возникновению хронической боли в тазовой или брюшной областях [9–15]. В постменопаузальном периоде на первое место в клинической картине заболевания выступают

признаки, обусловленные масс-эффектом опухоли (хиазмальный синдром, головные боли, гипопитуитаризм). Высокий уровень гонадотропинов у женщин в постменопаузе не влияет на функцию яичников и продукцию эстрогенов, поэтому секреция биологически активных гормонов опухолью гипофиза не приводит к развитию синдрома гиперстимуляции яичников [1]. У мужчин отмечаются увеличение тестикул, снижение либидо и эректильная дисфункция, реже наблюдается изолированное снижение зрительных функций без признаков гипогонадизма [2, 3, 9, 16]. При гиперсекреции ЛГ опухолью может отмечаться повышение уровня тестостерона в крови [3, 17].

Основным методом лечения гонадотропином является трансфеноидальная аденомэктомия, позволяющая в ранние сроки достичь ремиссии заболевания [1]. В случае невозможности радикального удаления опухоли (инвазивный рост, прорастание в кавернозные синусы) или рецидива возможно рассмотрение вопроса о проведении лучевой терапии [1]. Медикаментозная терапия (аналоги соматостатина, агонисты дофамина, темозоламид) не является методом выбора лечения гонадотропином в связи с ограниченными данными о ее эффективности [1].

В данной статье представлено описание редкого клинического наблюдения: ЛГ/ФСГ-секретирующей макроаденомы гипофиза с развитием битемпоральной гемиянопии, вторичного эритроцитоза у 62-летнего мужчины, описаны особенности диагностического поиска и результаты проведенного лечения.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент Г., 62 лет, поступил в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в сентябре 2020 г. с жалобами на выраженное снижение остроты зрения, «белую пелену» перед глазами, сужение полей зрения, периодическую головную боль.

Из анамнеза известно, что вышеописанные жалобы стали беспокоить пациента с декабря 2019 г. В феврале 2020 г. пациент самостоятельно обратился к офтальмологу по месту жительства, при осмотре выявлены частичная атрофия зрительных нервов, начальная катаракта обоих глаз; офтальмологом заподозрена патология гипофиза, рекомендовано выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Ранее, со слов пациента, при ежегодных профосмотрах (последний в 2019 г.) значимой патологии со стороны органов зрения не отмечалось. При МРТ головного мозга обнаружено объемное образование хиазмально-селлярной области размерами 44×34×43 мм. Для дальнейшего обследования и оперативного лечения пациент с направительным диагнозом «Неактивная аденома гипофиза» был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

При первичном осмотре обращали на себя внимание инъекция сосудов склер, гиперемия лица, шеи, верхней половины туловища, ладоней; клинических признаков акромегалии, гиперкортицизма выявлено не было. Пациент гиперстенического телосложения, рост 174,4 см, масса тела при поступлении 102 кг (ИМТ=33,5 кг/м²). Распределение подкожной жировой клетчатки равномерное, отеков нет. Оволосение по мужскому типу, вторичные половые признаки развиты правильно. Печень при пальпа-

ции +1 см от края реберной дуги, край печени закруглен, уплотнен, безболезнен. В остальном по органам и системам без особенностей. Анамнез жизни и наследственность не отягощены; курение, употребление алкоголя отрицает.

По данным МРТ головного мозга от 17.09.2020 г. на серии сагиттальных, фронтальных и аксиальных томограмм, выполненных в режимах T1- и T2-взвешенных изображений (ВИ), в полости турецкого седла определяется образование с четкими ровными контурами, размерами: ширина 40 мм, высота 41 мм, переднезадний размер 33 мм. Структура его неоднородная за счет жидкостных включений. Образование распространяется супраселлярно с компрессией хиазмы зрительных нервов и дна третьего желудочка, прилежит к передним соединительным артериям, латерально в кавернозные синусы с циркулярным окружением кавернозных отделов внутренних сонных артерий (Knosp IV), прилежит к медиобазальным отделам височных долей и прямым извилинам. Кпереди образование пролабирует в основную пазуху, кзади — разрушает спинку турецкого седла и распространяется в предмостовую цистерну с умеренным ее сужением (рис. 1). Неизменная ткань гипофиза, воронка не дифференцируются. По заключению: макроаденома гипофиза с супра-, инфра-, ретро-, параселлярным (D, S) распространением (Knosp IV).

При осмотре офтальмологом выявлено: острота зрения OD=0,2 н/к, OS=до 0,8 эксцентрично; частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз. В ходе периметрии выявлено сужение полей зрения (рис. 2А). По результатам гормональных исследований эндогенный гиперкортицизм и акромегалия были исключены (кортизол слюны вечером 5,11 нмоль/л (0,5–9,65), ИФР-1 104,6 нг/мл (16–245)), были подтверждены вторичный гипотиреоз и вторичная гиперпролактинемия (табл. 1, до операции). При исследовании гонадотропной функции определялось повышение уровня ФСГ при уровнях ЛГ и тестостерона на верхней границе нормы (табл. 1, до операции). В анализах крови также обращало на себя внимание значимое повышение уровней эритроцитов, гемоглобина, гематокрита (табл. 1, до операции), то есть выраженный эритроцитоз на фоне относительно нормальных значений остальных показателей гемограммы. По данным биохимического анализа крови уровень креатинина составил 117,2 мкмоль/л (рСКФ-EPI 58 мл/мин/1,73 м²), имелись признаки гиперурикемии, дислипидемии, в остальном — без значимых клинических отклонений. Примечательно, что в последние 5–6 лет пациент стал обращать внимание на покраснение лица, шеи, верхней половины туловища, однако, несмотря на ежегодные профилактические обследования, о наличии эритроцитоза пациент осведомлен не был.

Было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мошонки от 16.09.2020 г.: объем правого яичка составил 22 мл, левого яичка — 20,7 мл. При УЗИ органов брюшной полости от 21.09.2020 г. выявлены эхо-признаки гепатомегалии (толщина правой доли 13,4 см, левой доли 6,2 см), жирового гепатоза, хронического калькулезного холецистита, селезенка без особенностей, с ровными четкими контурами, размерами 10,1×5,2 см.

Таким образом, на основании лабораторных исследований (высокие показатели ЛГ, ФСГ, тестостерона, вторичный эритроцитоз), верификации по данным МРТ

объемного образования гипофиза у пациента было заподозрено наличие ЛГ/ФСГ-секретирующей макроаденомы гипофиза.

Учитывая наличие гонадотропин-секретирующей макроаденомы гипофиза с компрессией хиазмы, оптимальным методом лечения было выбрано нейрохирургическое вмешательство. В рамках подготовки к оперативному лечению с целью снижения риска тромбообразования пациенту проводились эксфузии цельной крови с замещением изъятых объема физиологическим раствором натрия хлорида (выполнено 3 процедуры) с достижением целевых значений показателей периферической крови (Hb до 150–160 г/л, Ht не выше 51%). В сентябре 2020 г. на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Минздрава России пациенту выполнено трансназальное трансфеноидальное удаление макроаденомы гипофиза. Интраоперационно нейрохирургами обнаружена опухоль желто-коричневого цвета, умеренно плотной консистенции, которая была полностью удалена. По данным гистологического исследования — базофильная аденома гипофиза солидно-альвеолярного строения (рис. 3). При ИГХ-исследовании подтверждена экспрессия ЛГ в 80% опухолевых клеток (рис. 4) и ФСГ (рис. 5) — в 30% опухолевых клеток; выявлена слабая реакция к рецепторам соматостатина 2A (рис. 6) и 5 типов (рис. 7) (3 балла по IRS). Индекс Ki-67 составил 3% (рис. 8). Таким образом, был верифицирован диагноз ЛГ/ФСГ-секретирующей аденомы гипофиза.

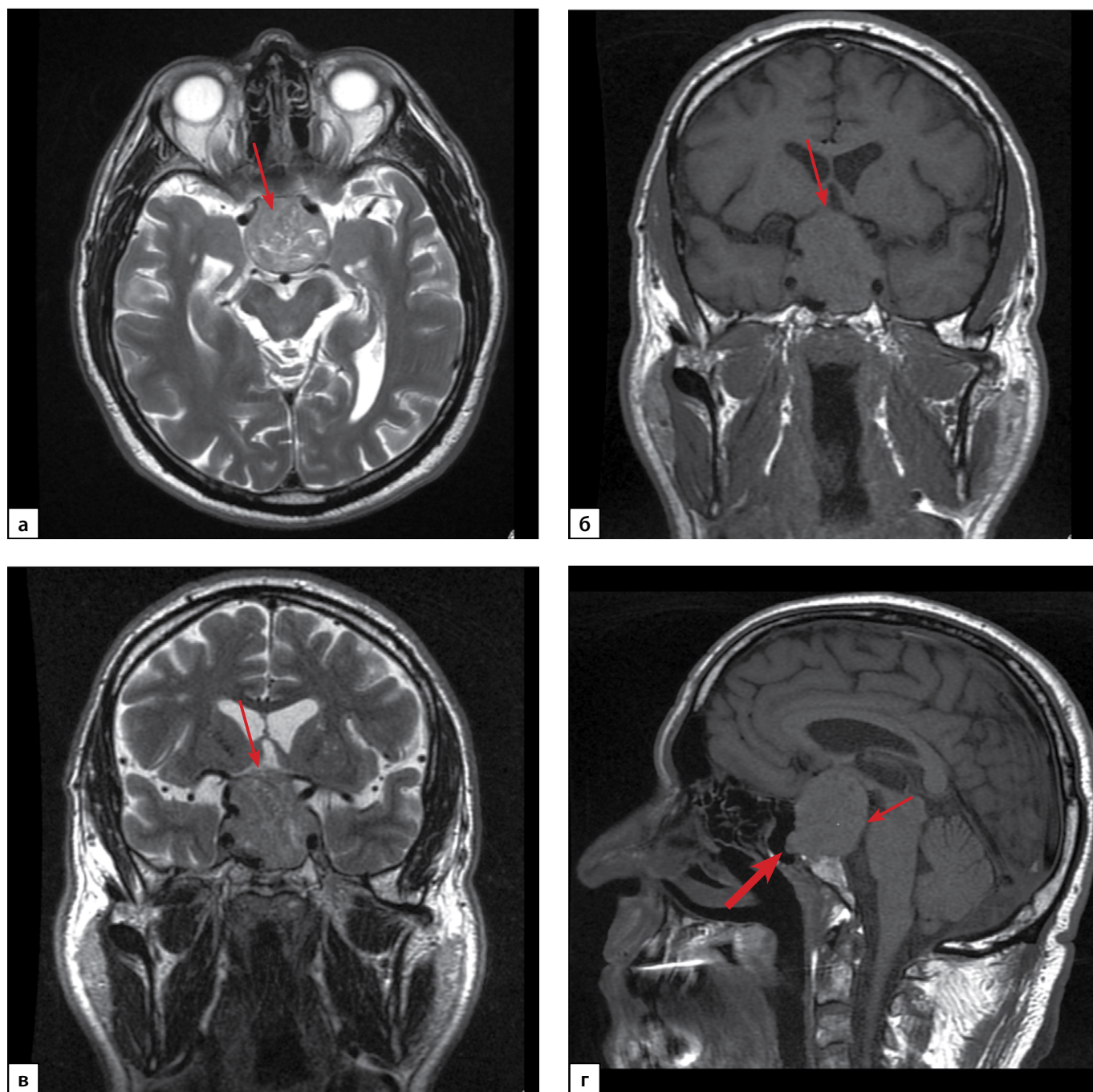


Рисунок 1. МРТ головного мозга пациента Г. Макроаденома гипофиза с супра-, инфра-, ретро-, параселлярным (D, S) распространением (Knosp IV): а) Т2-ВИ (взвешенное изображение), аксиальная проекция. Аденома гипофиза (стрелка); б) Т1-ВИ, корональная проекция. Компрессия хиазмы зрительных нервов (стрелка); в) Т2-ВИ, корональная проекция. Компрессия хиазмы зрительных нервов (стрелка); г) Т1-ВИ, сагиттальная проекция. Распространение аденомы инфраселлярно в основную пазуху (толстая стрелка) и ретроселлярно в предмостовую цистерну (тонкая стрелка).

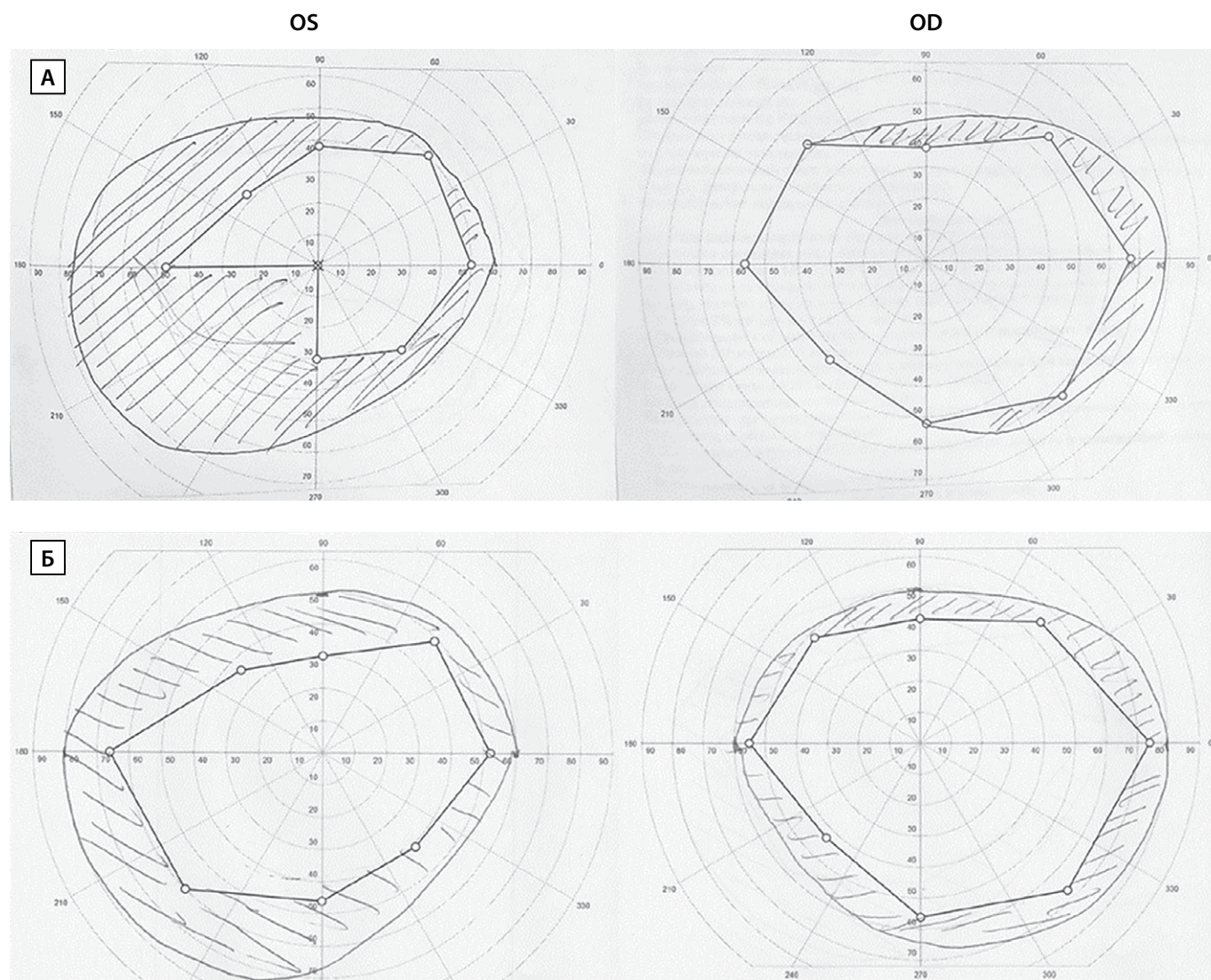


Рисунок 2. Результаты периметрии до операции (А, верхний ряд) и через 6 месяцев после операции (Б, нижний ряд). OS — левый глаз, OD — правый глаз.

Таблица 1. Данные лабораторных обследований до и после операции

Исследуемый параметр, единицы измерения	До операции	После операции	Через 6 мес после операции	Референсный диапазон
Общеклинический анализ крови				
Эритроциты, кл/л	$6,66 \times 10^{12}$	$5,15 \times 10^{12}$	$4,71 \times 10^{12}$	$4,3-5,8 \times 10^{12}$
Средний объем эритроцитов, MCV, фл	85,1	87,2	83,9	82–98
Гемоглобин, г/л	196	152	137	132–172
Гематокрит, %	56,7	44,9	39,5	40–51
Лейкоциты, кл./л	$7,38 \times 10^9$	$8,52 \times 10^9$	$4,54 \times 10^9$	$3,9-10 \times 10^9$
Тромбоциты, кл./л	207×10^9	249×10^9	207×10^9	$148-339 \times 10^9$
СОЭ, мм/ч	9	19	18	2–20
Гормональный анализ крови и мочи				
ЛГ, Ед/л	10,3	0,513	0,216	2,5–11
ФСГ, Ед/л	22,5	4,19	0,87	1,6–9,7
Тестостерон, нмоль/л	28	0,62	0,271	11–28,2
ТТГ, мМЕ/л	0,795	0,088	1,071	0,25–3,5
Т4св, пмоль/л	6,95	5,78	7,09	9–19
ИФР-1, нг/мл	104,6	-	52,36	16–245
Пролактин, мЕд/л	562,1	-	178,1	78–380
Кортизол крови утром, нмоль/л	293,7	175,6	237,3	171–536
Свободный кортизол в суточной моче, нмоль/сут	-	-	52,7	100–379

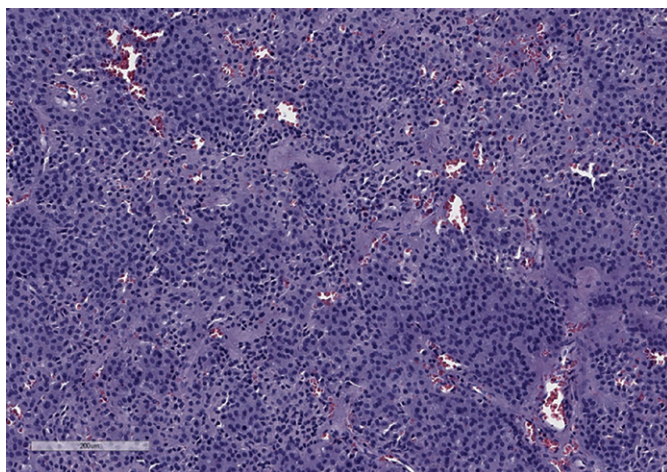


Рисунок 3. Микроскопическое строение опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100.

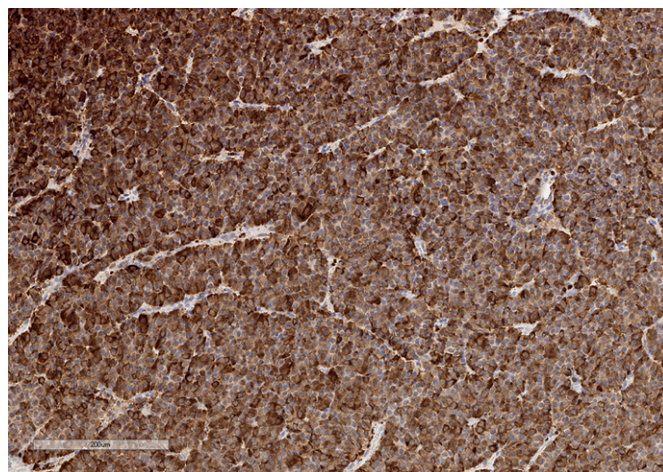


Рисунок 4. Экспрессия лютеинизирующего гормона опухолевыми клетками. Увеличение x100.

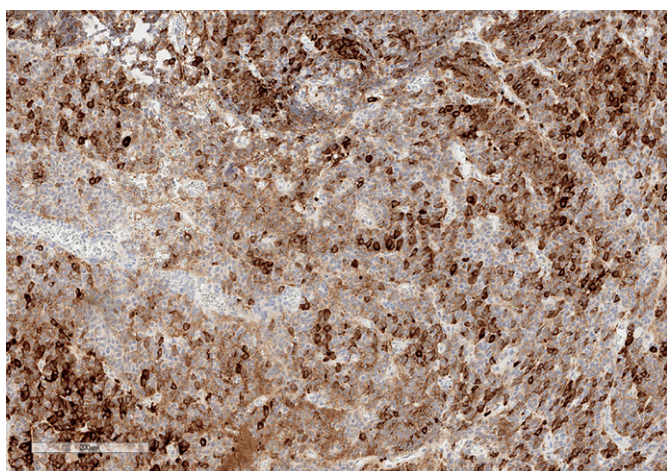


Рисунок 5. Экспрессия фолликулостимулирующего гормона опухолевыми клетками. Увеличение x100.

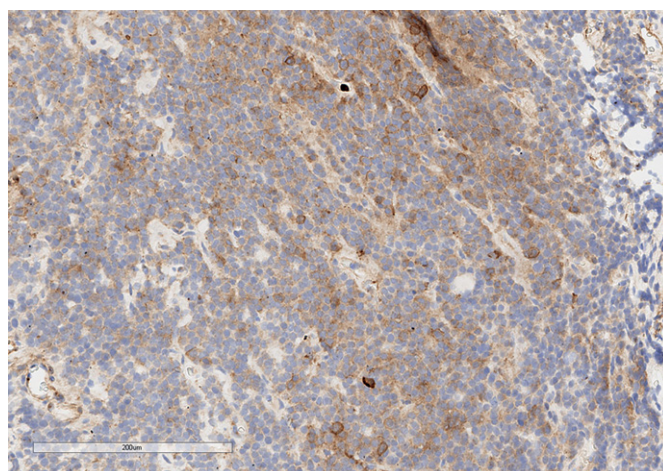


Рисунок 6. Экспрессия SSTR2A опухолевыми клетками. Увеличение x100.

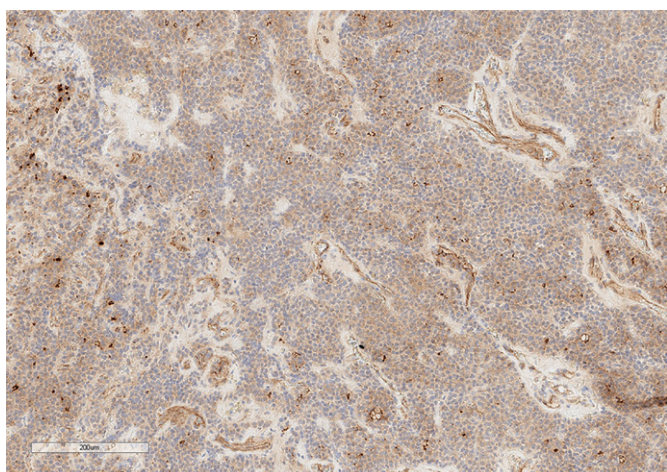


Рисунок 7. Экспрессия SSTR5 опухолевыми клетками. Увеличение x100.

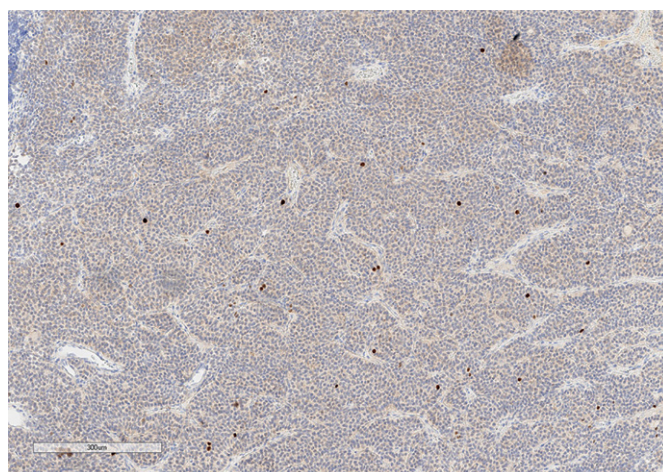


Рисунок 8. Индекс пролиферативной активности опухоли (по экспрессии Ki-67).

В раннем послеоперационном периоде отмечалось развитие вторичной надпочечниковой недостаточности (кортизол крови утром 175,6 нмоль/л; табл. 1, после операции), в связи с чем была проведена заместительная терапия гидрокортизоном. С целью коррекции вторичного гипотиреоза (табл. 1, после операции) последовательно было начато лечение левотироксином натрия в начальной дозе 50 мкг. Медикаментозную коррекцию вторично-

го гипогонадизма (табл. 1, после операции) рекомендовано было начать препаратами геля тестостерона после проведения УЗИ предстательной железы. В первую неделю после оперативного вмешательства отмечалась тенденция к гипонатриемии (до 134 ммоль/л), однако на фоне соблюдения питьевого режима (ограничение жидкости до 1 л/сут с постепенным расширением до 1,5–2 л/сут) уровень натрия нормализовался. Показатели АД, ЧСС

за время наблюдения находились в пределах целевых значений. Пациент был выписан на 13-е сутки после оперативного вмешательства в удовлетворительном состоянии. Через полгода после операции сохранялась ремиссия заболевания: по данным лабораторного обследования сохранялись гипогонадотропный гипогонадизм, а также вторичная надпочечниковая недостаточность и вторичный гипотиреоз (табл. 1, 6 мес после операции). Пациенту был рекомендован прием гидрокортизона, левотироксина, препаратов тестостерона. При осмотре офтальмологом: острота зрения OD=0,4, OS=0,8; частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз (OS>OD), положительная динамика полей зрения по данным периметрии (рис. 2Б). По данным контрольной МРТ головного мозга от 22.03.2021 г. в проекции турецкого седла, в кавернозных синусах, в пазухах основной кости имелось неоднородно накапливающее контрастный препарат кистозно-солидное объемное образование неоднородной структуры (содержит кисту размерами 11×16×13 мм), размерами: вертикальный — 20 мм, поперечный — 27 мм, переднезадний — 25 мм; ткань гипофиза нечетко дифференцировалась по правому контуру образования, воронка отклонена вправо. По заключению — состояние после удаления гигантской аденомы гипофиза; объемное образование sellarной области с инфра- и параселлярным (D, S Knosp III) распространением. Учитывая ремиссию заболевания по данным лабораторного исследования, выявленные на МРТ данные были расценены как послеоперационные изменения, рекомендован динамический контроль МРТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует сложность диагностики гормонально-активных гонадотропином. Особенностью этого случая являлась сочетанная гиперсекреция ФСГ и ЛГ, при этом преобладала секреция ЛГ опухолью, что привело к развитию гиперандрогении. Среди описанных в литературе гормонально-активных гонадотропином у мужчин (единичные случаи или небольшие серии случаев) в основном выявлялась гиперсекреция ФСГ опухолью, что приводило к увеличению яичек (при этом уровни ЛГ и тестостерона были низкими или нормальными); подавляющее большинство опухолей были макроаденомами, приводившими к развитию зрительных нарушений [2, 4, 8, 9, 18–20]. В ряде случаев описана сочетанная гиперсекреция ФСГ и ЛГ [3, 16, 17, 21–24]. В единичных описанных случаях опухоль секретировала только ЛГ [25, 26]. Примечательно, что в большинстве случаев сочетанной гиперсекреции ФСГ и ЛГ, приводившей к повышению уровня тестостерона, клинических признаков гиперандрогении не выявлялось [3, 16, 21, 23]. В других случаях клинические признаки гиперандрогении включали: повышение сперматогенеза [22], усиление либидо [24], эритроцитоз [17]. Также примечательно, что в некоторых случаях ФСГ/ЛГ-секретирующих аденом, при подтвержденном повышении уровней ЛГ и тестостерона при лабораторном обследовании, при ИГХ-исследовании удаленной опухоли экспрессия ЛГ отсутствовала [3, 24].

Основным клиническим проявлением гиперандрогении в описываемом нами случае было развитие вторичного эритроцитоза, который, по анамнестическим данным, возник за несколько лет до развития зрительных наруше-

ний. Основные причины развития вторичных эритроцитозов представлены в таблице 2. В существующих рекомендациях по дифференциальной диагностике эритроцитоза избыток тестостерона в основном рассматривается только при передозировке препаратов тестостерона, тогда как вероятность развития эндогенной гиперандрогении не рассматривается [27, 28]. Кроме того, в представленном нами случае уровень тестостерона находился в районе верхней границы референсного интервала, и о его избытке свидетельствовали лишь «неподавленные» уровни ЛГ и ФСГ у пациента с макроаденомой гипофиза, тогда как при экзогенной гиперандрогении эти показатели были бы снижены. Учитывая многообразие причин вторичного эритроцитоза, возможно предположить, что вероятность обнаружения гонадотропиномы на момент возникновения эритроцитоза в представленном случае была бы низка.

Хирургическое лечение является методом выбора лечения гормонально-активных гонадотропином, поскольку позволяет устранить масс-эффекты опухоли (в первую очередь устранить воздействие на хиазму) и достичь быстрой нормализации гормональных показателей [1]. Убедительных данных об эффективности медикаментозного лечения или лучевой терапии в литературе нет [1]. В представленном нами случае после оперативного удаления опухоли развилась ремиссия заболевания, однако

Таблица 2. Причины эритроцитоза (адаптировано из [27] и [28])

Первичный эритроцитоз
• Истинная полицитемия
Вторичный эритроцитоз
• Генерализованная гипоксия • Курение • Отравление СО • Заболевания легких • Обструктивное апноэ сна • Врожденный порок сердца (шунт справа налево) • Проживание на большой высоте • Локальная гипоксия почки • Стеноз почечной артерии • Гидронефроз • Поликистоз почек • Ассоциированный с приемом лекарств • Тестостерон • Эритропоэтин • Патологическая продукция эритропоэтина опухолями • Гепатоцеллюлярная карцинома • Почечноклеточный рак • Гемангиобластома мозжечка • Рак околощитовидной железы • Лейомомы матки • Феохромоцитома • Менингиома

сохранялся гипопитуитаризм и не в полном объеме восстановилась зрительная функция.

Таким образом, в представленном клиническом случае, как и в большинстве описанных ранее в литературе случаев, гормонально-активная гонадотропинома была диагностирована лишь на стадии зрительных нарушений при появлении масс-эффекта опухоли. Вопрос о возможности ранней диагностики таких опухолей в настоящее время не решен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В отличие от других гормонально-активных аденом гипофиза, которые имеют характерные клинические проявления, симптомы гонадотропин-продуцирующих аденом часто ускользают от обнаружения до тех пор, пока они не станут макроаденомами, вызывающими головную боль, нарушения полей зрения и гипопитуитаризм. Также необходимо помнить, что вторичный эритроцитоз у мужчин может быть признаком гиперандрогении, одной из причин которой могут являться ЛГ-секретирующие гонадотропиномы.

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. Мамедова Е.О. — лечащий врач пациента, анализ данных литературы, написание текста статьи; Селиванова Л.В. — проведение гистологического и ИГХ-исследований; Потапова К.А. — написание текста статьи; Бурякина С.А. — проведение и интерпретация МРТ-исследования; Азизян В.Н. — проведение хирургического лечения, внесение правок в текст статьи; Григорьев А.Ю. — проведение хирургического лечения, внесение правок в текст статьи; Белая Ж.Е. — финальное редактирование 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.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ntali G, Capatina C, Grossman A, Karavitaki N. Functioning gonadotroph adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4423-4433. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2362>
- Cote DJ, Smith TR, Sandler CN, et al. Functional gonadotroph adenomas: case series and report of literature. *Neurosurgery*. 2016;79(6):823-831. doi: <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001188>
- Chamoun R, Layfield L, Couldwell WT. Gonadotroph adenoma with secondary hypersecretion of testosterone. *World Neurosurg*. 2013;80(6):900.e7-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.11.069>
- Snyder PJ. Gonadotroph cell adenomas of the pituitary. *Endocr Rev*. 1985;6:552-563. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv-6-4-552>
- Yamada S, Ohyama K, Taguchi M, et al. A study of the correlation between morphological findings and biological activities in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2007;61:580-584. doi: <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000290906.53685.79>
- Gryngarten MG, Braslavsky D, Ballerini MG, et al. Spontaneous Ovarian Hyperstimulation Syndrome Caused by a Follicle-Stimulating Hormone-Secreting Pituitary Macroadenoma in an Early Pubertal Girl. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(4):293-298. doi: <https://doi.org/10.1159/000284395>
- Ambrosi B, Bassetti M, Ferrario R, et al. Precocious puberty in a boy with a PRL-, LH- and FSH-secreting pituitary tumour: hormonal and immunocytochemical studies. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1990;122(5):569-576. doi: <https://doi.org/10.1530/acta.0.1220569>
- Clemente M, Caracseghi F, Gussinyer M, et al. Macroorchidism and panhypopituitarism: two different forms of presentation of FSH-secreting pituitary adenomas in adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2011;75(3):225-230. doi: <https://doi.org/10.1159/000322211>
- Zhao Y, Lian W, Xing B, et al. Functioning gonadotroph adenoma. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(8):1003-1004. doi: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000184>
- Cooper O, Geller JL, Melmed S. Ovarian hyperstimulation syndrome caused by an FSH-secreting pituitary adenoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(4):234-238. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0758>
- Halupczok J, Bidzińska-Speichert B, Lenarcik-Kabza A, et al. Gonadotroph adenoma causing ovarian hyperstimulation syndrome in a premenopausal woman. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(11):774-777. doi: <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.934668>
- Hirano M, Wada-Hiraike O, Miyamamoto Y, et al. A case of functioning gonadotroph adenoma in a reproductive aged woman. *Endocr J*. 2019;66(7):653-656. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0066>
- Broughton C, Mears J, Williams A, Lonnen K. A clinically functioning gonadotroph adenoma presenting with abdominal pain, ovarian hyperstimulation and fibromatosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*. 2018;2018. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-18-0123>
- Graillon T, Castinetti F, Chabert-Orsini V, et al. Functioning gonadotroph adenoma with severe ovarian hyperstimulation syndrome: A new emergency in pituitary adenoma surgery? Surgical considerations and literature review. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2019;80(2):122-127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.11.007>
- Горбачева А.М., Пржиялковская Е.Г., Азизян В.Н., и др. Клинически активная гонадотропинома с развитием синдрома гиперстимуляции яичников у молодой женщины // Проблемы эндокринологии. — 2019. — Т. 65. — №4. — С. 278-288. [Gorbacheva AM, Przhialkovskaya EG, Azizyan VN, et al. An ovarian hyperstimulation syndrome caused by gonadotropinoma in a young woman. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(4):278-288. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10178>
- Dizon MN, Vesely DL. Gonadotropin-secreting pituitary tumor associated with hypersecretion of testosterone and hypogonadism after hypophysectomy. *Endocr Pract*. 2002;8(3):225-231. doi: <https://doi.org/10.4158/EP8.3.225>
- Ceccato F, Occhi G, Regazzo D, et al. Gonadotropin secreting pituitary adenoma associated with erythrocytosis: case report and literature review. *Hormones (Athens)*. 2014;13(1):131-139. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03401328>
- Heseltine D, White MC, Kendall-Taylor P, et al. Testicular enlargement and elevated serum inhibin concentrations occur in patients with pituitary macroadenomas secreting follicle stimulating hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989;31:411-423. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1989.tb01265.x>
- Pigny P, Henric B, Lahlou N, et al. A gonadotroph adenoma with a high proportion of basic FSH isohormones by chromatofocusing. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:2407-2408. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.81.6.8964889>
- Dahlqvist P, Koskinen LO, Brännström T, Hägg E. Testicular enlargement in a patient with a FSH-secreting pituitary adenoma. *Endocrine*. 2010;37:289-293. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-009-9302-z>
- Snyder PJ, Sterling FH. Hypersecretion of LH and FSH by a pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;42:544-550. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-42-3-544>
- Zarate A, Fonseca ME, Mason M, et al. Gonadotropin-secreting pituitary adenoma with concomitant hypersecretion of testosterone and elevated sperm count. Treatment with LHRH agonist. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1986;113:29-34. doi: <https://doi.org/10.1530/acta.0.1130029>

23. Whitaker MD, Prior JC, Scheithauer B, et al. Gonadotrophin-secreting pituitary tumour: report and review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985;22:43-48. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1985.tb01063.x>
24. Thakkar A, Kannan S, Hamrahian A, et al. Testicular "Hyperstimulation" Syndrome: A Case of Functional Gonadotropinoma. *Case Rep Endocrinol*. 2014;2014:1-4. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/194716>
25. Roman SH, Goldstein M, Kourides IA, et al. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist [D-Trp6-Pro9-NEt]LHRH increased rather than lowered LH and alpha-subunit levels in a patient with an LH-secreting pituitary tumor. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;58(2):313-319. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-58-2-313>
26. Peterson RE, Kourides IA, Horwith M, et al. Luteinizing hormone- and alpha-subunit-secreting pituitary tumor: positive feedback of estrogen. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;52(4):692-698. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-52-4-692>
27. McMullin MF, Bareford D, Campbell P, et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol*. 2005;130(2):174-195. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05535.x>
28. Mithoowani S, Laureano M, Crowther MA, Hillis CM. Investigation and management of erythrocytosis. *CMAJ*. 2020;192:913-918. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.191587>

Рукопись получена: 15.05.2021. Одобрена к публикации: 13.06.2021. Опубликовано online: 30.06.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Мамедова Елизавета Октаевна**, к.м.н. [**Elizaveta O. Mamedova**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-3599>; eLibrary SPIN: 3904-6017; e-mail: lilybet@mail.ru

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

Потапова Кристина Александровна [Kristina A. Potapova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1967-8626>;
eLibrary SPIN: 4892-6792; e-mail: kris.potockaya.95@mail.ru

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

Азизян Вилан Неронович, к.м.н. [Vilen N. Azizyan, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9718-6099>;
eLibrary SPIN: 7666-5950; e-mail: vazizyan@mail.ru

Григорьев Андрей Юрьевич [Andrey Yu. Grigoriev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9575-4520>;
eLibrary SPIN: 8910-8130; e-mail: medway26@gmail.com

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

ЦИТИРОВАТЬ

Мамедова Е.О., Селиванова Л.С., Потапова К.А., Бурякина С.А., Азизян В.Н., Григорьев А.Ю., Белая Ж.Е. Редкий случай гормонально-активной гонадотропиномы, ассоциированной со вторичным эритроцитозом, у мужчины в пожилом возрасте // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №3. — С. 37-44. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12758>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mamedova EO, Selivanova LS, Potapova KA, Buryakina SA, Azizyan VN, Grigoriev AY, Belaya ZE. Adrenal imaging: anatomy and pathology (literature review). *Problems of Endocrinology*. 2021;67(3):37-44. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12758>

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕРИАТРИЧЕСКОГО И СОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ



© Н.О. Ховасова^{1,2*}, А.В. Наумов^{1,2}, О.Н. Ткачева^{1,2}, Е.Н. Дудинская^{1,2}

¹Кафедра болезней старения Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

²Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Пожилые люди с остеопорозом (ОП) и высоким риском падений — наиболее уязвимая группа пациентов в отношении развития переломов. Падения и переломы у пожилых пациентов с ОП ассоциированы с гериатрическими синдромами и худшим функциональным статусом.

ЦЕЛЬ. Оценить коморбидный и гериатрический статус пациентов пожилого и старческого возраста с ОП и без него.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 607 пациентов старше 60 лет, госпитализированных в гериатрическое отделение. По наличию ОП пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа — пациенты с ОП (n=178, 29,3%), 2 группа — пациенты без ОП (n=429, 70,7%). Всем пациентам проводились общеклиническое исследование, оценка коморбидности по индексу Чарльсон, комплексная гериатрическая оценка.

РЕЗУЛЬТАТЫ. ОП имели 178 (29,3%) пациентов, чаще это были женщины. 55,6% пациентов с ОП были инвалидами. У пациентов с ОП достоверно чаще встречались возраст-ассоциированные заболевания — болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, остеоартрит, анемия, заболевания щитовидной железы, варикозная болезнь. Практически со всеми этими заболеваниями при однофакторном анализе выявлена ассоциация с ОП. У пациентов 1 группы достоверно чаще встречались такие гериатрические синдромы, как старческая астения, гиподинамия, недостаточность питания, полипрагмазия, недержание мочи. Пациенты с ОП чаще проживали одиноко и использовали вспомогательные средства при передвижении в сравнении с пациентами без ОП. Проведенный однофакторный анализ продемонстрировал, что ОП ассоциирован (отношение шансов (ОШ) 1,54–2,00) со старческой астенией, гиподинамией, использованием вспомогательных средств при передвижении, нарушением сна, сенсорным дефицитом по зрению, недержанием мочи. Функциональный статус пациентов с ОП был хуже по сравнению с пациентами без ОП. Пациенты с ОП перенесли больше переломов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Пациенты с ОП имеют высокую коморбидность, отягощенный гериатрический статус. У пациентов пожилого и старческого возраста необходимо не только проводить скрининг и диагностику ОП, оценивать риск 10-летней вероятности основных патологических переломов по алгоритму FRAX, но и проводить комплексную гериатрическую оценку для диагностики гериатрических синдромов, которые утяжеляют течение ОП и приводят к более серьезным последствиям.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеопороз; падения; переломы; гериатрический синдром.

CHARACTERISTICS OF GERIATRIC AND SOMATIC STATUS IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS

© Natalia O. Khovasova^{1,2*}, Anton V. Naumov^{1,2}, Olga N. Tkacheva¹, Ekaterina N. Dudinskaya^{1,2}

¹Department of diseases of aging of The Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Russian Gerontology Clinical Research, Moscow, Russia

BACKGROUND: Older adults with osteoporosis (OP) and high risk of falls are the most vulnerable group of patients with respect to the development of fractures. Falls and fractures in elderly patients with OP are associated with geriatric syndromes and worse functional status.

AIM: To assess comorbidity and geriatric status in elderly and senile patients with and without OP.

MATERIALS AND METHODS: The study included 607 patients over 60 years of age hospitalized in the geriatric department. According to the presence of OP, the patients were divided into 2 groups: group 1 — patients with OP (n=178, 29.3%), group 2 — patients without OP (n=429, 70.7%). All patients underwent a general clinical study, an assessment of comorbidity according to the Charlson index, and a comprehensive geriatric score.

RESULTS: OPs had 178 (29.3%) patients, more often these were women. 55.6% of patients with OP were disabled. Age-related diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, osteoarthritis, anemia, thyroid disease, varicose veins were

significantly more common in patients with OP. With almost all of these diseases, a univariate analysis revealed an association with OP. Geriatric syndromes such as frailty, hypodynamia, malnutrition, polypharmacy, urinary incontinence were significantly more common in group 1 patients. Patients with OP were more likely to live alone and use mobility aids compared to patients without OP.

The univariate analysis demonstrated that OP is associated (OR 1.54 to 2.00) with frailty, hypodynamia, the use of aids in movement, sleep disorders, sensory vision deficiency, urinary incontinence. The Functional status of patients with OP was worse compared to patients without OP. Patients with OP suffered more fractures, and vertebral fractures were significantly more frequent.

CONCLUSION: Patients with OP have a high comorbidity, a burdened geriatric status. In elderly patients, it is necessary not only to screen and diagnose OP, to assess the risk of 10-years probability of major pathological fractures using the FRAX algorithm, but also to conduct a comprehensive geriatric assessment to diagnose geriatric syndromes that weaken the course of OP and lead to more serious consequences.

KEYWORDS: *osteoporosis; falls; fractures; geriatric syndrome.*

ОБОСНОВАНИЕ

Остеопороз (ОП) — системное заболевание костной ткани, характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники кости [1]. Диагностические критерии ОП четко определены.

1. Наличие патологических переломов крупных костей скелета в анамнезе или выявленных при обследовании, независимо от результатов рентгеноденситометрии или FRAX.
2. Наличие высокой индивидуальной 10-летней вероятности основных патологических переломов независимо от показателя денситометрии.
3. Снижение минеральной плотности кости (МПК) на 2,5 и более стандартных отклонений по Т-критерию в шейке бедренной кости, и/или в целом в проксимальном отделе бедренной кости, и/или в поясничных позвонках, измеренной двухэнергетической рентгеноденситометрией, у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет [2].

ОП и остеопоротические переломы длительное время ассоциировались с женщинами в постменопаузальном периоде. Однако в современной реальности частота переломов растет из-за старения населения. В США сегодня ОП встречается у 46,3% мужчин и 77,1% женщин пожилого и старческого возраста [3]. В странах Западной Европы риск любого остеопоротического перелома в течение жизни составляет 40–50% для женщин и 13–22% для мужчин [4].

К 2050 г. в мире прогнозируется увеличение лиц пожилого и старческого возраста примерно в 2 раза. Однако увеличение продолжительности жизни не равно увеличению продолжительности здоровой и качественной жизни. Добавленные к жизни годы зачастую характеризуются заболеваниями и инвалидностью [5]. Согласно докладу Международного фонда по ОП, к 2040 г. число пациентов с ОП в возрасте старше 50 лет удвоится по сравнению с показателями 2010 г. [6]. В связи с этим вмешательства по снижению частоты новых случаев, а также прогрессирования уже имеющегося ОП и предотвращения переломов должны быть сосредоточены на пожилой категории населения [7].

Тяжелые медицинские, социальные и экономические последствия при ОП связаны прежде всего с низкоэнергетическими переломами, приводящими к хронической боли, депрессии, потере автономности, инвалидиза-

ции и смерти. Повышенная смертность после перелома проксимального отдела бедра в значительной степени зависит от возраста и выше у мужчин. Но в популяционном масштабе важно и то, что статистически значимая повышенная смертность сохраняется в течение 10 лет после случившегося перелома шейки бедра [8].

Одним из провоцирующих факторов переломов являются падения. Центры по контролю и профилактике заболеваний в США сообщают, что в 2014 г. почти 30% пожилых людей сообщили о падении. Возраст сам по себе является фактором риска падений: частота падений в 90 лет в 2 раза выше, чем в 60 лет [9]. Другие признанные факторы риска падений — это остеоартрит, депрессия, сердечно-сосудистые заболевания и недержание мочи [10].

Падения у пожилых пациентов с ОП, имеющих более высокий риск переломов, приводят к нарастанию нужды в посторонней помощи, увеличению частоты госпитализаций и инвалидизации [11]. Поэтому пациенты с низкой МПК и высоким риском падений — наиболее уязвимая группа пожилых людей в отношении развития переломов. Риск падений и переломов у пожилых пациентов с ОП ассоциирован с гериатрическими синдромами — саркопенией, полиморбидностью и старческой астенией (СА) [12].

СА и ОП имеют общие факторы риска — возраст, низкая физическая активность, потеря массы тела, когнитивные нарушения. И до сих пор однозначно неясно, что первично — ОП или СА [13]. Ряд исследований демонстрирует связь тяжести ОП и риска переломов у пациентов со СА. Так, у женщин с синдромом СА риск переломов шейки бедра (отношение шансов (ОШ) 1,40; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03–1,90) более высокий, чем у крепких женщин того же возраста [14]. С другой стороны, СА имеет более тяжелое течение у женщин, которые перенесли остеопоротический перелом, что свидетельствует о большем накоплении дефицитов и ускорении прогрессирования СА после остеопоротического перелома [15]. В ряде исследований было установлено, что комплексная оценка по диагностике СА сопоставима с FRAX при прогнозировании риска основных остеопоротических переломов и переломов проксимального отдела бедра, что указывает на то, что оценка наличия СА может определять риск переломов у пожилых людей. В связи с чем сегодня обсуждается возможность интеграции параметров, характеризующих СА, в шкалу FRAX для более точного прогнозирования риска переломов [16].

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

	С ОП	%	Без ОП	%
Количество	178	29,3	429	70,7
Возраст	77,1±7,39		74,3±8,01	
Женщины	159	89,3	334	77,9*
Мужчины	19	10,7	95	22,1*
Инвалидность	99	55,6	164	37,4*

* p<0,05.

Ряд исследований показывает связь между низкой МПК и саркопенией как у мужчин, так и у женщин пожилого возраста [17–19]. Losquet и соавт. показали на 232 пациентах старше 75 лет, что снижение мышечной функции связано с изменением микроархитектоники костей, а пациенты с саркопенией имеют 5-кратный повышенный риск развития ОП [20]. Сочетание саркопении и ОП (остеосаркопении) еще более повышает риск падений (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,02–1,95) и остеопоротических переломов (ОШ 1,87; 95% ДИ 1,07–3,26) по сравнению с пациентами, не имеющими ни ОП, ни саркопении [21–23]. Кости и мышцы тесно взаимодействуют друг с другом не только анатомически, но и метаболически. Например, имеется перекрестная связь «мышца-кость» за счет факторов, синтезируемых мышцей, — инсулиноподобного фактора роста-1, фактора роста фибробластов, ИЛ-6, ИЛ-15, миостатина, остеоактивина, которые в том числе влияют на моделирование кости [24] и прогрессирование ОП [25]. Также нельзя забывать о значении хронического воспаления, являющегося следствием совокупного действия антигенной нагрузки в течение всей жизни, вызванной как клиническими, так и субклиническими инфекциями, а также воздействием неинфекционных антигенов. Следствием этого являются воспалительный ответ, повреждение тканей, высвобождение дополнительных цитокинов, что определяет порочный круг, приводящий к хроническому провоспалительному состоянию — inflammaging [26]. Системное воспаление, саркопения, ОП приводят к нездоровому старению, характеризующемуся развитием и прогрессированием гериатрических синдромов. С этой точки зрения представляется интересным охарактеризовать гериатрический портрет пациента с ОП.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить коморбидный и гериатрический статус пациентов пожилого и старческого возраста с ОП и без него.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование проводилось на базе ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, в период июнь 2019–февраль 2021 г.

Исследуемые популяции

Пациенты (n=607) старше 60 лет, госпитализированные в гериатрическое отделение. *Критерии включения:*

возраст 60 лет и старше; согласие на участие в исследовании. *Критерии исключения:* возраст менее 60 лет; онкологические заболевания; тяжелая почечная недостаточность; тяжелая печеночная недостаточность; отказ от участия в исследовании.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции: сплошной.

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное наблюдательное исследование. По наличию ОП пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа — пациенты с ОП (критерии: наличие патологических переломов костей скелета в анамнезе или выявленных при обследовании; высокая (для лиц 60–89 лет — более 20,12%, а для лиц 90 — более 18,8%) индивидуальная 10-летняя вероятность основных патологических переломов по алгоритму FRAX; снижение МПК на 2,5 стандартных отклонения и более по Т-критерию в шейке бедренной кости и/или в целом в проксимальном отделе бедренной кости и/или в поясничных позвонках), 2 группа — пациенты без ОП. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Методы

ОП диагностировался согласно диагностическим критериям: 1) наличие низкоэнергетических переломов крупных костей скелета в анамнезе или выявленных при обследовании, независимо от результатов рентгеноденситометрии или FRAX; 2) наличие высокой индивидуальной 10-летней вероятности основных низкоэнергетических переломов независимо от показателя денситометрии; 3) снижение МПК на 2,5 стандартных отклонения и более по Т-критерию в шейке бедренной кости, и/или в целом в проксимальном отделе бедренной кости, и/или в поясничных позвонках, измеренной двухэнергетической рентгеноденситометрией, у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет [2]. Для оценки коморбидного статуса всем пациентам было проведено общеклиническое исследование, рассчитан индекс коморбидности Чарльсон. Для характеристики гериатрического статуса всем пациентам проведена комплексная гериатрическая оценка (КГО) согласно методологии, описанной в российских клинических рекомендациях «Старческая астения» [27]. Оценку МПК проводили методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с помощью аппарата Prodigy, GE Lunar (DXA). Измерялись суммарная МПК поясничного отдела позвоночника (L_1-L_4), МПК области шейки бедренной кости, суммарная МПК бедренной кости. Денситометрическое исследование проводилось одним специалистом.

Статистический анализ

База данных создана в программе IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Вид распределения количественных переменных анализировали при помощи одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели приведены в виде среднего арифметического (M) с соответствующим стандартным отклонением (SD). Качественные данные представлены в виде абсолютных чисел и относительных частот. Для ненормально распределенных показателей применялся непараметрический критерий Манна–Уитни, для нормально распределенных — Т-критерий Стьюдента. Взаимосвязи между переменными оценивали при помощи однофакторного анализа, для чего использовали бинарную логистическую регрессию с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Корреляционный анализ проводили с использованием ранговой корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования рассмотрен и одобрен независимым этическим комитетом ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол заседания № 25 от 17.06.2019).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Каждый третий пациент (29,3%) старше 60 лет страдал ОП, чаще это были женщины. У 96 (53,9%) человек ОП был

подтвержден данными денситометрии, у 40 (22,5%) — высокой индивидуальной 10-летней вероятностью основных низкоэнергетических переломов, у 75 (42,1%) — наличием низкоэнергетических переломов костей скелета в анамнезе или выявленных при рентгенографии грудного и поясничного отделов позвонков, выполненной в двух проекциях. Необходимо отметить, что у 10 пациентов при наличии низкоэнергетических переломов в анамнезе на амбулаторном этапе диагноз ОП не выставлялся и не проводилось никакой антиостеопоротической терапии.

55,6% пациентов с ОП имели инвалидность, что в 1,5 раза чаще, чем у пациентов без него (табл. 1). Это, в том числе, можно объяснить более высокой распространенностью коморбидности у пациентов с ОП (табл. 2).

Полученные данные демонстрируют, что у пациентов 1 группы достоверно чаще встречались заболевания щитовидной железы, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, анемия, остеоартрит, варикозная болезнь. Индекс коморбидности Чарльсон был выше также в 1 группе наблюдения. Далее при помощи однофакторного анализа была изучена взаимосвязь между ОП и соматическими заболеваниями. Выявлены ассоциации ОП с заболеваниями щитовидной железы, остеоартритом, анемией, варикозной болезнью вен и болезнью Паркинсона. С другими заболеваниями достоверной ассоциации выявлено не было (табл. 3).

При проведении комплексной гериатрической оценки были диагностированы различные гериатрические синдромы, структура которых представлена в табл. 4.

Таблица 2. Распространенность и структура коморбидной патологии

	С ОП (n=178)	%	Без ОП (n=429)	%	p
Индекс коморбидности Чарльсон	6,04±1,72		5,52±2,02		<0,001
АГ	172	96,6	413	96,2	0,414
ИБС	84	47,2	195	45,5	0,343
ФП	33	18,5	84	19,6	0,383
ХСН	62	34,8	135	31,5	0,210
ОНМК, ТИА	26	14,6	58	13,5	0,442
СД 2 типа	45	25,3	107	24,9	0,462
Заболевания щитовидной железы	67	37,6	112	26,1	0,002
Ожирение	76	44,7	199	46,4	0,212
Болезнь Альцгеймера	4	2,2	2	0,5	0,021
Болезнь Паркинсона	12	5,6	10	2,3	0,002
Анемия	34	19,1	51	11,9	0,019
ХОБЛ	27	15,2	59	13,8	0,392
Мочекаменная болезнь	28	15,7	64	14,9	0,244
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	34	19,1	73	17	0,275
Варикозная болезнь	86	48,3	170	39,6	0,024
Остеоартрит	144	80,9	220	51,3	0,005
Подагра	9	5,3	20	4,7	0,418
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	13	68,4	49	51,6	0,096

Примечание к табл. 2 и 3. АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФП — фибрилляция предсердий; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ОНМК, ТИА — острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких. Курсивом указаны статистически достоверные результаты.

Таблица 3. Ассоциации между остеопорозом и коморбидными заболеваниями

	ОШ	95% ДИ	р
Остеоартрит	4,02	2,65–6,11	<0,05
Болезнь Паркинсона	3,03	1,28–7,16	<0,05
Заболевания щитовидной железы	1,71	1,18–2,48	<0,05
Анемия	1,71	1,06–2,74	<0,05
Варикозная болезнь	1,42	1,01–2,03	<0,05
АГ	1,11	0,49–2,89	>0,05
ИБС	1,07	0,76–1,52	>0,05
ФП	0,94	0,60–1,46	>0,05
ХСН	1,16	0,80–1,68	>0,05
ОНМК+ТИА	1,09	0,66–1,80	>0,05
СД 2 типа	1,02	0,68–1,52	>0,05
Ожирение	0,86	0,60–1,22	>0,05
Болезнь Альцгеймера	4,91	0,89–27,04	>0,05
ХОБЛ	1,12	0,68–1,84	>0,05
Мочекаменная болезнь	1,07	0,66–1,73	>0,05
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	1,15	0,73–1,81	>0,05
Подагра	1,09	0,49–2,44	>0,05
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	2,03	0,71–5,79	>0,05

Таблица 4. Распространенность и структура гериатрических синдромов

	С ОП (n=178, 29,3%)	%	Без ОП (n=429, 70,7%)	%	р
Количество гериатрических синдромов	6,83±3,0		5,52±2,64		0,028
Старческая астения	50	28,1	70	16,3	<0,001
Недостаточность питания	7	3,9	8	1,8	<0,001
Хроническая боль	82	46,1	184	42,9	0,392
Падения	93	52,2	217	50,6	0,355
Депрессия	20	11,2	85	19,8	0,028
Когнитивные нарушения (шкала MMSE, баллы)	27,2±4,1		27,8±4,1		0,239
Нарушения сна	85	47,8	160	37,3	0,324
Нарушения зрения	105	58,9	185	43,1	0,286
Нарушения слуха	73	41	163	37,9	0,219
Полипрагмазия	44	24,7	91	21,2	0,043
Количество принимаемых препаратов	4,56±2,4		4,26±2,1		0,069
Недержание мочи	53	29,7	87	20,3	0,003
Ортостатическая гипотония	9	5,1	24	5,6	0,282
Дефицит витамина D	19	10,6	46	10,7	0,253
Одинокое проживание	41	23	71	16,6	0,009
Головокружение	35	19,6	70	16,3	0,048
Гиподинамия	103	57,9	187	43,6	<0,001
Нарушения походки	53	29,8	113	26,3	0,212
Нарушения равновесия	85	47,7	216	50,3	0,256
Использование вспомогательных средств при передвижении	64	36	110	25,6	0,006

Примечание: курсивом указаны статистически достоверные результаты.

Таблица 5. Ассоциации между остеопорозом и гериатрическими синдромами

	ОШ	95% ДИ	p
Старческая астения	2,00	1,32–3,04	<0,05
Нарушения зрения	1,54	1,08–2,19	<0,05
Гиподинамия	1,77	1,25–2,53	<0,05
Нарушения сна	1,54	1,08–2,29	<0,05
Использование вспомогательных средств при передвижении	1,63	1,12–2,37	<0,05
Недержание мочи	1,67	1,12–2,48	<0,05

Таблица 6. Ассоциации между тяжелым остеопорозом и гериатрическими синдромами

	ОШ	95% ДИ	p
Ортопедическая патология стопы	4,42	2,54–7,68	<0,05
Депрессия	2,09	1,29–3,35	<0,05
Тревога	1,78	1,12–2,83	<0,05
Старческая астения	1,73	1,09–2,74	<0,05
Хроническая боль	1,10	1,06–1,19	<0,05

Таблица 7. Оценка функционального статуса

	С ОП (n=178)	Без ОП (n=429)	p
«Возраст не помеха», средний балл	3,5±1,58	3,0±1,57	<0,001
Индекс Бартела, средний балл	88,5±14,1	93,4±9,7	0,002
Индекс Лоутона, средний балл	6,6±1,8	7,17±1,56	0,002
Скорость ходьбы, м/с	0,58±0,37	0,76±0,34	0,011
Время выполнения теста «Встань и иди», с	11,6±6,7	11,3±8,5	0,382
Суммарный балл за выполнение тандемных тестов	2,62±1,5	2,9±1,7	0,181
Суммарный балл по краткой батарее тестов физического функционирования	7,4±3,3	7,19±3,2	0,228
Пациенты со снижением мышечной силы рук, n (%)	33 (18,5)	131 (30,5)	0,331
Время, необходимое для 5 подъемов со стула, с	16,5±10,3	13,5±9,5	0,003

Примечание: курсивом указаны статистически достоверные результаты.

Согласно полученным данным, количество гериатрических синдромов, диагностированных у одного пациента, было выше у пациентов 1 группы. У пациентов с ОП достоверно чаще встречались такие гериатрические синдромы, как СА, гиподинамия и недостаточность питания, а также полипрагмазия, недержание мочи, головокружение. Пациенты с ОП чаще проживали одиноко и использовали вспомогательные средства при передвижении в сравнении с пациентами без ОП. При помощи однофакторного анализа была изучена взаимосвязь между ОП и гериатрическими синдромами (табл. 5).

Проведенный анализ продемонстрировал, что ОП ассоциирован (ОШ от 1.54 до 2.00) с такими гериатрическими синдромами, как СА, гиподинамия, использование вспомогательных средств при передвижении, нарушение сна, сенсорный дефицит по зрению, недержание мочи.

Отдельный интерес представляет ассоциация тяжелого ОП с наличием низкоэнергетических переломов и гериатрических синдромов (табл. 6).

Полученные данные показали, что тяжелый ОП с наличием низкоэнергетических переломов ассоциирован с другими гериатрическими синдромами: ортопедическая патология стопы, депрессия, тревога, хроническая боль. Связь ОП со СА была выявлена вне зависимости от тяжести ОП.

В рамках КГО также оценен функциональный статус пациентов, результаты представлены в табл. 7.

При этом оказалось, что пациенты 1 группы были более хрупкими, чаще имели высокий (5 и более) балл по шкале «Возраст не помеха», зависимость в базовой и инструментальной активности в повседневной жизни, а также низкую скорость ходьбы по сравнению с пациентами 2 группы. Необходимо отметить, что мы не получили достоверных различий в мышечной силе, однако в позиции мышечной функции наблюдались достоверные различия между пациентами обеих групп. Однако при проведении корреляционного анализа у пациентов с ОП выявлена слабая отрицательная корреляция между МПК и временем выполнения теста 5 подъемов

Таблица 8. Характеристика синдрома падений

	С ОП (n=178)	%	Без ОП (n=429)	%	p
Количество пациентов с падениями	93	52,2	217	50,6	0,304
Риск падений по шкале Морсе, баллы	33,1±18,7		33,7±20,2		0,158
Количество пациентов с высоким риском падений по шкале Морсе	36	20,2	80	18,6	0,253
Риск падений по шкале самооценки риска падений, баллы	5,87±3,65		5,63±3,3		0,226
Количество пациентов с высоким риском падений по шкале самооценки риска падений	124	69,7	301	70,2	0,859
Количество падений за последний год	2,2±1,7		2,1±1,9		0,343
Падения в анамнезе	83	89,2	161	74,2	0,009
Страх падений	40	43	106	48,8	0,298
Падения дома	32	34,4	64	29,5	0,292
Исход падений: перелом	14	15,1	17	7,8	0,040

Примечание: Курсивом указаны статистически достоверные результаты.

со стула ($r=-0,32$; $p=0,03$), отражающего мышечную силу в ногах.

Нельзя не акцентировать внимание, что более половины обследуемых пациентов в течение последнего года перенесли падения. В связи с чем нам показалось целесообразным представить отдельно характеристику падений и их последствий (табл. 8).

Из таблицы 8 видно, что у пациентов с ОП в анамнезе чаще имелись указания на падения, а риск повторных падений был высоким. У пациентов 1 группы падения дома встречались несколько чаще. Важно отметить, что у пациентов 1 группы падения завершились переломами в 2 раза чаще, чем во 2 группе. Далее мы проанализировали все случившиеся после 60 лет переломы у пациентов с ОП. Оказалось, что 75 (42,1%) пациентов с ОП имели низкоэнергетические переломы. Из них 13 (17,3%) человек — множественные. Наиболее частыми локализациями случившихся переломов были: лучевая кость в типичном месте (29,3%), тела позвонков (14,7%), проксимальный отдел бедренной кости (24%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Набор участников исследования проводился только в федеральном научном центре — РГНКЦ. В исследование вошли госпитализированные в гериатрическое отделение пациенты.

Сопоставление с другими публикациями

Распространенность ОП у пациентов, включенных в исследование, составила 29,3%, что соответствует эпи-

демиологическим данным в разных странах мира, в том числе в России и США [2, 28–30]. Целью нашей работы было оценить коморбидный и гериатрический статус пациентов пожилого и старческого возраста с ОП и без него. Как оказалось, у пациентов 1 группы чаще наблюдались заболевания щитовидной железы, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, анемия, остеоартрит, варикозная болезнь. Эти данные имеют подтверждение в литературе. Так, ряд авторов показали в наблюдательных исследованиях и метаанализах, что пациенты с болезнью Паркинсона имеют более высокий риск ОП и низкую МПК по сравнению с контролем. При этом оказалось, что тяжесть ОП коррелирует с тяжестью болезни Паркинсона [31, 32]. Это объясняется тем, что дофаминовые рецепторы экспрессируются в остеобластах и остеокластах и влияют на гомеостаз костей [33]. Связь ОП и болезни Альцгеймера также показана в нескольких исследованиях. Оба заболевания являются многофакторными, включая генетические, метаболические, эндокринные и экологические. Частота переломов у пациентов с болезнью Альцгеймера более чем в три раза превышает частоту переломов у пациентов группы контроля с поправкой на возраст и пол [34, 35].

Связь заболеваний щитовидной железы и ОП известна, однако патогенетические механизмы еще обсуждаются. Известно, что хондроциты и остеобласты непосредственно реагируют на гормоны щитовидной железы. Остеокласты также чувствительны к изменениям функции щитовидной железы, однако остается неопределенным, являются ли остеокласты клетками-мишенями или влияние гормонов щитовидной железы на резорбцию кости является косвенным за счет первичного действия гормонов на другие клетки [36, 37].

Эпидемиологические данные о распространенности остеоартрита у пациентов с ОП достаточно противоречивы. Ряд авторов демонстрируют, что частота ОП обратно коррелирует с частотой остеоартрита, и эти два заболевания редко сосуществуют совместно у одного человека [38, 39]. Однако исследования последних лет указывают на обратные данные и демонстрируют потерю костной ткани у пациентов с остеоартритом, даже на ранних стадиях заболевания. Достижения в области остеоиммунологии обнаружили влияние цитокинов на кость и обеспечили понимание роли провоспалительных цитокинов и адипокинов в метаболизме хряща и кости [40–42]. Полученные нами данные демонстрируют достоверное увеличение частоты остеоартрита у пациентов с ОП, а также наличие ассоциации между этими заболеваниями (ОШ 4,02; 95% ДИ 2,65–6,11; $p < 0,05$).

Необходимо отметить, что большинство заболеваний, которые встречались достоверно чаще у пациентов 1 группы, являются возраст-ассоциированными. Единого механизма, объясняющего их взаимосвязь, на сегодняшний день нет. Наиболее удовлетворяющей является теория хронического системного воспаления. Данная концепция позволяет объяснить более частую встречаемость не только соматических заболеваний, но и гериатрических синдромов у пациентов с ОП. У пациентов 1 группы достоверно чаще встречались СА, недостаточность питания и гиподинамия ($p < 0,001$). Эти синдромы определяют хрупкость пожилого человека. С другой стороны, возможно и обратное влияние. Многочисленные исследования и метаанализы демонстрируют повышенную секрецию ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО при большинстве гериатрических синдромов: СА, саркопении, депрессии, болезни Альцгеймера, хроническом болевом синдроме [43–47]. Повышение провоспалительных цитокинов может обуславливать прогрессию ОП у гериатрических пациентов. Наши данные показывают наличие ассоциации между ОП и СА, гиподинамией, нарушением сна, недержанием мочи.

Клиническая значимость результатов

Полученные данные демонстрируют, что пациенты с ОП имеют большее число гериатрических синдромов, худший функциональный статус, достоверную связь с возраст-ассоциированными заболеваниями, чаще имеют инвалидность. В связи с чем наличие ОП, даже без ОП переломов, можно предложить рассматривать как маркер хрупкости. Тем более что самая сильная ассоциация ОП выявлена с синдромом СА (ОШ 2,00; 95% ДИ 1,32–3,04; $p < 0,05$).

Ограничения исследования

Исследование проводилось у пациентов, госпитализированных в гериатрическое отделение стационара. Это выборка пациентов, которые заведомо тяжелее как по соматическому, так и гериатрическому статусу, чем пациенты, наблюдающиеся амбулаторно.

Направления дальнейших исследований

Считаем целесообразным проведение дальнейших исследований по изучению ассоциации ОП с гериатрическими синдромами, влияния не только на функциональный, но и когнитивный статус пожилых пациентов. Это позволит персонифицированно подходить к определению программы ведения пациентов пожилого и старческого возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ОП представляют группу хрупких пациентов с отягощенным соматическим и гериатрическим статусом, что требует особого подхода к их ведению: обязательного проведения комплексной гериатрической оценки, по результатам которой определяется индивидуальный план ведения пожилого пациента.

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. Ховасова Н.О. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, написание статьи; Наумов А.В. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, написание статьи; Ткачева О.Н. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Дудинская Е.Н. — существенный вклад 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. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and T. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA J Am Med Assoc.* 2001;285(6):785–795. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.285.6.785>
2. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Гребенникова Т.А., и др. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу // *Остеопороз и остеопатии*. — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 4–21. [Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Grebennikova TA, et al. Summary of the draft federal clinical guidelines for osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2021;23(2):4–21. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12710>
3. Wright NC, Saag KG, Dawson-Hughes B, et al. The impact of the new National Bone Health Alliance (NBHA) diagnostic criteria on the prevalence of osteoporosis in the USA. *Osteoporos Int.* 2017;28(4):1225–1232. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3865-3>.
4. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2005;16(S2):S3–S7. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1702-6>
5. Dawson A, Dennison E. Measuring the musculoskeletal aging phenotype. *Maturitas.* 2016;93:13–17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.04.014>
6. IOF Compendium of Osteoporosis. 1st ed (2017). Available from: www.iofbonehealth.org
7. Aspray TJ, Hill TR. Osteoporosis and the Ageing Skeleton. *Subcell Biochem.* 2019;91:453–476. doi: https://doi.org/10.1007/978-981-13-3681-2_16

8. Haentjens P, Magaziner J, Colon-Emeric CS, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med*. 2010;152(6):380-390. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-6-201003160-00008>
9. Stenhausen M, Ekström H, Nordell E, Elmståhl S. Falls in the general elderly population: a 3- and 6- year prospective study of risk factors using data from the longitudinal population study 'Good ageing in Skane'. *BMC Geriatr*. 2013;13(1):81. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2318-13-81>
10. Zasadzka E, Borowicz AM, Roszak M, Pawlaczyk M. Assessment of the risk of falling with the use of timed up and go test in the elderly with lower extremity osteoarthritis. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1289-1298. doi: <https://doi.org/10.2147/CIA.S86001>
11. Bączny G, Samborski W, Jaracz K. Evaluation of the quality of life of postmenopausal osteoporotic and osteopenic women with or without fractures. *Arch Med Sci*. 2016;12(4):819-827. doi: <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.55012>
12. Aspray TJ, Hill TR. Osteoporosis and the Ageing Skeleton. *Subcell Biochem*. 2019;91:453-476. doi: https://doi.org/10.1007/978-981-13-3681-2_16
13. Li G, Thabane L, Papaioannou A, Adachi JD. Comparison between frailty index of deficit accumulation and fracture risk assessment tool (FRAX) in prediction of risk of fractures. *Bone*. 2015;77:107-114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.04.028>
14. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, et al. Frailty and risk of falls, fracture, and mortality in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(7):744-751. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/62.7.744>
15. Li G, Thabane L, Papaioannou A, Ioannidis G, et al. An overview of osteoporosis and frailty in the elderly. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):46. doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1403-x>
16. Li G, Thabane L, Papaioannou A, Adachi JD. Comparison between frailty index of deficit accumulation and fracture risk assessment tool (FRAX) in prediction of risk of fractures. *Bone*. 2015;77:107-114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.04.028>
17. Gielen E, Bergmann P, Bruyère O, et al. Osteoporosis in Frail Patients: A Consensus Paper of the Belgian Bone Club. *Calcif Tissue Int*. 2017;101(2):111-131. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0266-3>
18. Verschueren S, Gielen E, O'Neill TW, et al. Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):87-98. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2057-z>
19. He H, Liu Y, Tian Q, et al. Relationship of sarcopenia and body composition with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2016;27(2):473-482. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3241-8>
20. Locquet M, Beaudart C, Reginster JY, Bruyère O. Association Between the Decline in Muscle Health and the Decline in Bone Health in Older Individuals from the SarcoPhAge Cohort. *Calcif Tissue Int*. 2019;104(3):273-284. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0503-4>
21. Huo YR, Suriyaarachchi P, Gomez F, et al. Comprehensive nutritional status in sarco-osteoporotic older fallers. *J Nutr Health Aging*. 2015;19(4):474-480. doi: <https://doi.org/10.1007/s12603-014-0543-z>
22. Calvani R, Martone AM, Marzetti E, et al. Pre-Hospital Dietary Intake Correlates with Muscle Mass at the Time of Fracture in Older Hip-Fractured Patients. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:269. doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00269>
23. Scott D, Seibel M, Cumming R, et al. Does Combined Osteopenia/Osteoporosis and Sarcopenia Confer Greater Risk of Falls and Fracture Than Either Condition Alone in Older Men? The Concord Health and Ageing in Men Project. *Journals Gerontol Ser A*. 2019;74(6):827-834. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/gly162>
24. Tagliaferri C, Wittrant Y, Davicco MJ, et al. Muscle and bone, two interconnected tissues. *Ageing Res Rev*. 2015;21:55-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.03.002>
25. Pietschmann P, Mechtcheriakova D, Meshcheryakova A, et al. Immunology of Osteoporosis: A Mini-Review. *Gerontology*. 2016;62(2):128-137. doi: <https://doi.org/10.1159/000431091>
26. Franceschi C, Capri M, Monti D, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev*. 2007;128(1):92-105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2006.11.016>
27. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астенция» // Российский журнал гериатрической медицины. — 2020. — №1. — С. 11-46.
- [Tkacheva ON, Kotovskaya YV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. *Russ J Geriatr Med*. 2020;128(1):11-46. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>
28. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis — 2016. *Endocr Pract*. 2016;22:1-42. doi: <https://doi.org/10.4158/EP161435.GL>
29. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3-44. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>
30. Fahimfar N, Noorali S, Yousefi S, et al. Prevalence of osteoporosis among the elderly population of Iran. *Arch Osteoporos*. 2021;16(1):16. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00872-8>
31. Gao H, Wei X, Liao J, et al. Lower Bone Mineral Density in Patients with Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Study from Chinese Mainland. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:203. doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00203>
32. Zhao Y, Shen L, Ji HF. Osteoporosis risk and bone mineral density levels in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Bone*. 2013;52(1):498-505. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.09.013>
33. Handa K, Kiyohara S, Yamakawa T, et al. Bone loss caused by dopaminergic degeneration and levodopa treatment in Parkinson's disease model mice. *Sci Rep*. 2019;9(1):13768. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50336-4>
34. Buchner DM. Falls and Fractures in Patients With Alzheimer-Type Dementia. *JAMA*. 1987;257(11):1492-1495. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1987.03390110068028>
35. Downey CL, Young A, Burton EF, et al. Dementia and osteoporosis in a geriatric population: Is there a common link? *World J Orthop*. 2017;8(5):412-423. doi: <https://doi.org/10.5312/wjo.v8.i5.412>
36. Bassett JH, Williams GR. Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance. *Endocr Rev*. 2016;37(2):135-187. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2015-1106>
37. Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(1):99-109. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0753-4>
38. Stewart A, Black AJ. Bone mineral density in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12(5):464-467. doi: <https://doi.org/10.1097/00002281-200009000-00021>
39. Dequeker J, Aerssens J, Luyten FP. Osteoarthritis and osteoporosis: clinical and research evidence of inverse relationship. *Ageing Clin Exp Res*. 2003;15(5):426-439. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03327364>
40. Lingard EA, Mitchell SY, Francis RM, et al. The prevalence of osteoporosis in patients with severe hip and knee osteoarthritis awaiting joint arthroplasty. *Age Ageing*. 2010;39(2):234-239. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afp222>
41. Bultink IEM, Lems WF. Osteoarthritis and Osteoporosis: What Is the Overlap? *Curr Rheumatol Rep*. 2013;13(5):328. doi: <https://doi.org/10.1007/s11926-013-0328-0>
42. Domingues VR, de Campos GC, Plapler PG, de Rezende MU. Prevalence of osteoporosis in patients awaiting total hip arthroplasty. *Acta Ortop Bras*. 2015;23(1):34-37. doi: <https://doi.org/10.1590/1413-78522015230100981>
43. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2016;31:1-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.08.006>
44. Ma L, Sha G, Zhang Y, Li Y. Elevated serum IL-6 and adiponectin levels are associated with frailty and physical function in Chinese older adults. *Clin Interv Aging*. 2018;13:2013-2020. doi: <https://doi.org/10.2147/CIA.S180934>
45. Bano G, Trevisan C, Carraro S, et al. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017;96:10-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.006>
46. Ng A, Tam WW, Zhang MW, et al. IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):12050. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30487-6>
47. Zille de Queiroz B, de Brito Rosa NM, Pereira DS, et al. Inflammatory mediators and the risk of falls among older women with acute low back pain: data from Back Complaints in the Elders (BACE)—Brazil. *Eur Spine J*. 2020;29(3):549-555. doi: <https://doi.org/10.1007/s00586-019-06168-x>

Рукопись получена: 18.04.2021. Одобрена к публикации: 15.06.2021. Опубликовано online: 30.06.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ховасова Наталья Олеговна**, к.м.н., доцент [**Natalia O. Khovasova**, PhD, associate Professor]; адрес: г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16 [Address: Moscow, First Leonova str., 16]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3066-4866>; eLibrary SPIN: 7387-7710; e-mail: natashahov@mail.ru

Наумов Антон Вячеславович, д.м.н., доцент [Anton V. Naumov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-621X>; eLibrary SPIN: 4763-9738; e-mail: nanton78@gmail.com

Ткачева Ольга Николаевна, д.м.н. профессор [Olga N. Tkacheva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>; eLibrary SPIN: 6129-5809; e-mail: ton@rgnkc.ru

Дудинская Екатерина Наильевна, к.м.н. [Ekaterina N. Dudinskaya, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-6850>; eLibrary SPIN: 4985-6315; e-mail: katharina.gin@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ

Ховасова Н.О., Наумов А.В., Ткачева О.Н., Дудинская Е.Н. Характеристика гериатрического и соматического статуса у пациентов с остеопорозом // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — № 3. — С. 45-54. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12751>

TO CITE THIS ARTICLE:

Khovasova NO, Naumov AV, Tkacheva ON, Dudinskaya EN. Characteristics of geriatric and somatic status in patients with osteoporosis. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(3):45-54. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12751>

КЛИНИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА 3 СЕМЕЙНЫХ СЛУЧАЕВ ГОНАДОТРОПИНЗАВИСИМОГО ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ, ОБУСЛОВЛЕННОГО МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ *MKRN3*



© Н.А. Зубкова¹, А.А. Колодкина¹, Н.А. Макрецкая¹, П.Л. Окоороков¹, Т.В. Погода¹, Е.В. Васильев¹, В.М. Петров¹, А.Н. Тюльпак^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

Гонадотропинзависимое (центральное) преждевременное половое развитие (ППР) обусловлено ранней (до 8 лет у девочек и 9 лет у мальчиков) активацией центрального звена гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Повышение секреции половых стероидов гонадами при данной форме является следствием стимуляции половых желез гонадотропными гормонами гипофиза. В отсутствие аномалий центральной нервной системы центральное ППР классифицируется как идиопатическое и в ряде случаев является наследственным. Инактивирующие мутации в гене *MKRN3* являются наиболее частой и известной причиной семейных случаев ППР по сравнению со спорадическими. В настоящей работе впервые в Российской Федерации представлено описание 3 семейных случаев гонадотропинзависимого ППР, обусловленного ранее не описанными мутациями в гене *MKRN3*, выявленными методом NGS.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *MKRN3*; гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие; семейная форма.

CLINICAL AND MOLECULAR GENETIC FEATURES OF 3 FAMILY CASES OF THE CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY, DUE TO *MKRN3* GENE DEFECTS

© Natalya A. Zubkova¹, Anna A. Kolodkina¹, Nina A. Makretskaya¹, Pavel L. Okorokov², Tatjana V. Pogoda¹, Evgeniy V. Vasiliev¹, Vasiliy M. Petrov¹, Anatoly N. Tiulpakov^{1,2}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

Gonadotropin-dependent precocious puberty (central) is a condition resulting from the early (up to 8 years in girls and 9 years in boys) reactivation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. An increase in the secretion of sex steroids by the gonads in this form is a consequence of the stimulation of the sex glands by gonadotropic hormones of the pituitary gland. In the absence of central nervous system abnormalities, CPP is classified as idiopathic and as familial in some cases, emphasizing the genetic origin of this disorder. Loss-of-function mutations in Makorin Ring Finger Protein 3 (*MKRN3*) are the most common identified genetic cause of central precocious puberty compared to sporadic cases. In the present study we performed the first description of 3 family cases of central precocious puberty due to novel *MKRN3* gene mutation detected by NGS in the Russian Federation.

KEYWORDS: *MKRN3*; Gonadotropin-dependent precocious puberty; familial of cases.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Центральное (гонадотропинзависимое) преждевременное половое развитие (ППР) обусловлено ранней реактивацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и клинически проявляется развитием вторичных половых признаков в возрасте до 8 лет у девочек и 9 лет у мальчиков. Время начала полового созревания определяют сложные взаимодействия между генетическими, алиментарными, экологическими и социально-экономическими факторами [1, 2].

Причина 90% случаев ППР у девочек и 25–60% у мальчиков остается неизвестной, в связи с чем принято классифицировать его как идиопатическое ППР. В редких случаях центральное ППР обусловлено поражениями центральной нервной системы (опухоли хиазмально-селлярной области, арахноидальные кисты,

травмы, гидроцефалия) [3, 4]. Наряду с этим роль генетических факторов убедительно показана в популяционных исследованиях и проиллюстрирована аналогичным возрастом менархе у матерей и дочерей, а также монозиготных близнецов [5, 6]. Семейный характер ППР, в отсутствие аномалий центральной нервной системы, позволяет предположить моногенный генез заболевания. К настоящему моменту известно пять генов (*KISS1*, *KISS1R*, *MKRN3*, *DLK1*, *PROKR2*), мутации в которых ассоциированы с центральным ППР [7]. Мутации в гене *MKRN3* признаны наиболее распространенной причиной моногенных случаев ППР, достигая 33–46% среди семейных вариантов и 0,4–5% — среди спорадических случаев [8, 9].

В настоящей работе нами впервые в Российской Федерации приводится описание 3 семейных случаев гонадотропинзависимого ППР у пациентов с доказанными, ранее не описанными дефектами гена *MKRN3*.



ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

В исследование включены 3 семьи с семейными случаями ППР центрального генеза. В семье 1 гонадотропинзависимое ППР установлено у единоутробных сестер (пробанды 1.1 и 1.2) и их двоюродной сестры по линии отца (1.3), у бабушки по линии отца менархе в 10 лет (рис. 1).

В семье 2 диагноз установлен у двух сестер (пробанды 2.1 и 2.2) из дихориальной диамниотической двойни. У бабушки по линии отца менархе в 10 лет (рис. 2).

В семье 3, наряду с пробандом (девочка 3.1) с ППР, раннее менархе (9 лет) диагностировано у тети по линии отца, данных о возрасте начала пубертата у отца нет (рис. 3).

Данные обследования приведены на момент первичного обращения. Медиана (Me) возраста первичного обращения составила 6,4 [5,5; 8,3] года, Me телархе — 5,3 [5,0; 6,3] года. У пациенток 1.1 и 1.3 менархе наступило в 7 лет, и к моменту обращения длительность менструаций составила 2,8 и 1,8 года. Ускорение роста и костного возраста отмечалось у всех пациентов: Me SDS роста +2,6 [+2,4; +2,9], Me костного возраста 10,2 [9,3; 13]. Опережение костного возраста относительно паспортного составило 4,4 года [Me 4,0; 4,7].

Ультразвуковое исследование выявило у всех пробандов увеличение размеров матки (относительно возрастных норм) и ее дифференцировку на тело и шейку. У пациентки 3.1 с низким базальным уровнем лютеинизирующего гормона (ЛГ) увеличение размеров дифференцированной матки и наличие эндометрия послужили

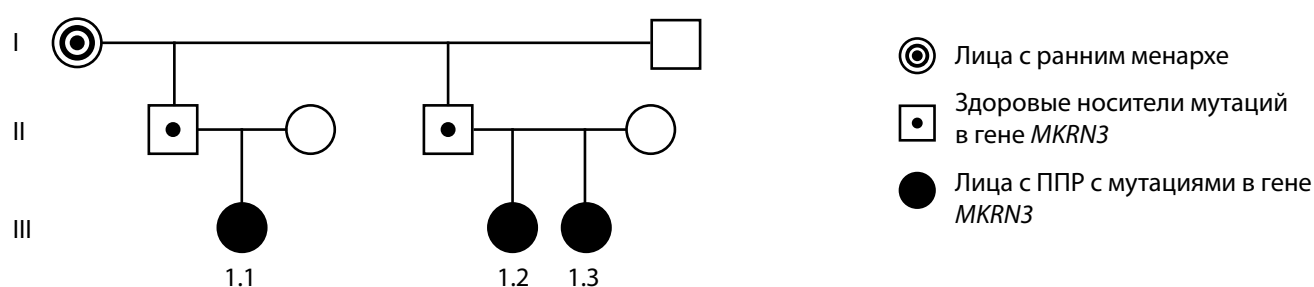


Рисунок 1. Родословная семьи 1.

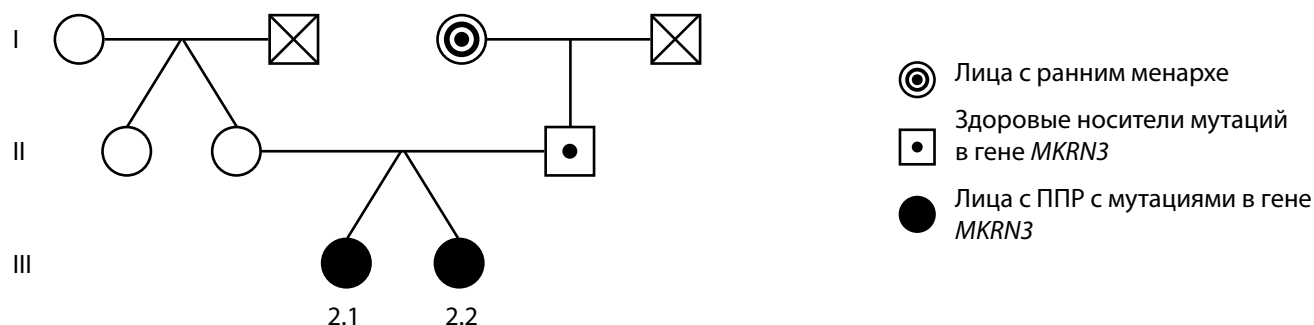


Рисунок 2. Родословная семьи 2.

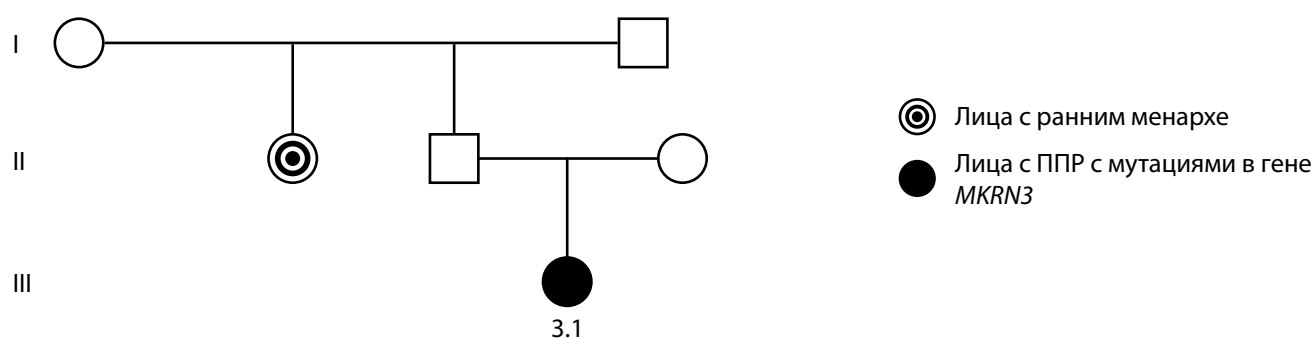


Рисунок 3. Родословная семьи 3.

дополнительным поводом проведения пробы с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ).

По результатам гормонального исследования базальные уровни гонадотропинов соответствовали пубертатным значениям (за исключением пациентки 3.1: ЛГ 0,2 Ед/л): Ме ЛГ 2,0 Ед/л [1,5; 2,3]; Ме фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) 5,4 Ед/л [4,5; 5,8]; Ме эстрадиола 103,4 пмоль/л [88,2; 116,0]. На фоне стимуляции аналогами ГнРГ Ме максимального уровня ЛГ составила 40,0 Ед/л [38,3; 51,5]. Пациенткам 1.1 и 1.3 проба с аналогами ГнРГ не проводилась в связи с наличием регулярных менструаций (с 7 лет).

У всех пациенток центральный генез ППР установлен на основании данных клинической картины (появление вторичных половых признаков до наступления 8 лет), ускорения костного возраста относительно паспортного (подсчет осуществлялся с использованием атласа TW20), повышения значений базального уровня ЛГ более 0,3 Ед/л и/или нарастания стимулированного уровня ЛГ на пробе с аналогами ГнРГ более 10,0 Ед/л. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга ни в одном случае не получено данных за очаговые изменения вещества головного мозга (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-лабораторные данные пациентов с гонадотропинзависимым преждевременным половым развитием, обусловленным мутациями в гене *MKRN3*

Пациенты	1.1	1.2	1.3	2.1	2.2	3.1
Возраст пациентов при первичном обращении, лет	9,8	5,1	8,8	5,9	5,4	6,9
Пол	жен.	жен.	жен.	жен.	жен.	жен.
Возраст телархе, лет	5	4,2	5	5,5	5	6,5
Возраст менархе, лет	7	-	7	-	-	-
Стадия полового развития по Таннеру	B5P5	B3P1	B4P5	B2-3P1	B3P1	B2P1
Рост, см	152,6	120	161,8	128	130	132
SDS роста	2,9	2,5	5,5	1,7	2,7	2,3
ИМТ, кг/м ²	25,3	19,1	34,2	15,3	17,8	16,4
SDS ИМТ	2,5	2,0	3,9	-0,2	1,2	+0,4
Костный возраст, лет	14,3	9	13,9	10,2	10,2	7,8
Размеры матки (УЗИ), см	4,6×3,6×2,8 шейка 2,6×1,8	4,9×2,1×1,8	4,3×3,9×2,5 шейка 2,5×1,6	2,7×1,7×2,5 шейка 2,7×1,4	2,4×1,6×2,5 шейка 1,8×1,2	2,7×1,5×1,0 шейка 1,7×1,1
Объем яичников, см ³	Пр. 9,6; Лев. 10,3	Пр. 3,1; Лев. 3,7	Пр. 6,6; Лев. 5,4	Пр. 2,6 Лев. 1,5	Пр. 4,7 Лев. 4,2	Пр. 1,8, Лев. 1,0
ЛГ, Ед/л, 0 мин	2,6	1,51	2,3	1,1	2,0	<0,2
ФСГ, Ед/л, 0 мин	4,1	5,9	5,6	5,1	7,9	4,3
ЛГ, Ед/л, 240 мин	-	49,7	-	42,3	56,9	26,1
Эстрадиол, пмоль/л	88,2	54,9	103,4	116	213	46
Рекомендованная терапия	-	Трипторелин 3,75/28 дней	-	Трипторелин 11,25/90 дней	Трипторелин 11,25/90 дней	Трипторелин 3,75/28 дней
Рост матери/отца, см	165/178	165/178	178/182	170/177	170/177	170/182
Целевой рост, см (SD)	165 (±0,5)	165 (±0,5)	173,5 (±1,9)	167 (±0,83)	167 (±0,83)	169,5 (±1,25)

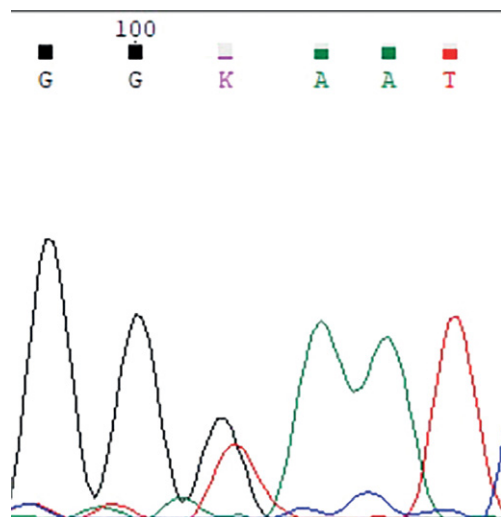


Рисунок 4. Электрофореграмма фрагмента последовательности экзона 1 гена *MKRN3* у членов семьи 1: гетерозиготная трансверсия с.118G>Т с заменой кодона глутаминовой кислоты (GAA) на стоп-кодон (TAA) в положении 40 (р.Е40Х).

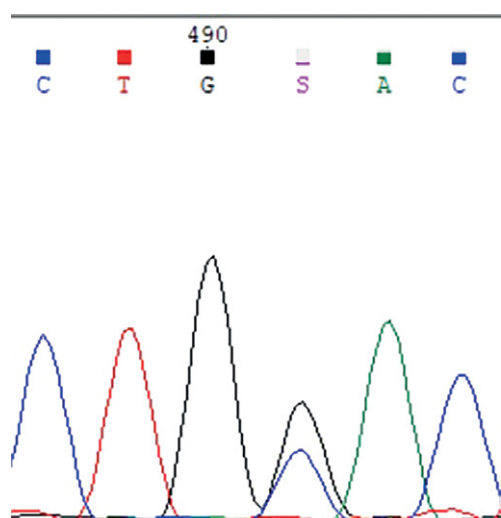


Рисунок 6. Электрофореграмма (обратная последовательность) фрагмента экзона 1 гена *MKRN3* у пробанда 3.1: гетерозиготная трансверсия с.1091G>С с заменой кодона цистеина (TGC) на серин (TCC) в положении 364 (р.С364S).

Четырем из шести пациенток рекомендована и начата терапия пролонгированными аналогами ГнРГ с целью улучшения показателей конечного роста и социальной адаптации.

Учитывая возраст менархе (7 лет) и показатели костного возраста (14,3 и 13,9 года соответственно), у двух пациенток терапия аналогами ГнРГ не проводилась. Прогнозируемый конечный рост пациенток 1.1 и 1.3 (по Bauley–Pinneau) составил 157 и 165,9 см соответственно.

Молекулярно-генетический анализ проводился в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Применялся метод таргетного секвенирования следующего поколения (NGS). Использовалась авторская панель «Гипогонадотропный гипогонадизм» (технология Ion Ampliseq™ Custom DNA Panel, Thermo Scientific, Waltham, MA, USA), содержащая праймеры для мультиплексной ПЦР и секвенирования кодирую-

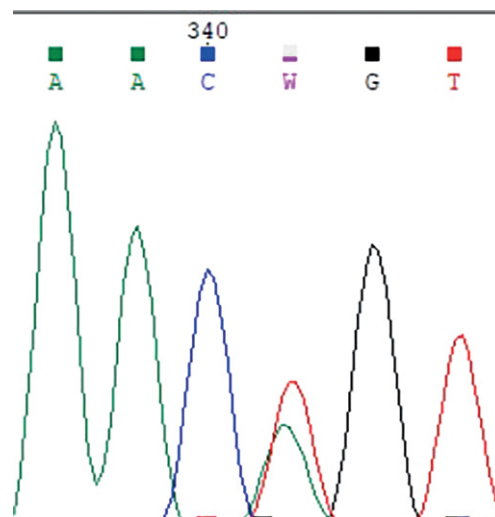


Рисунок 5. Электрофореграмма фрагмента последовательности экзона 1 гена *MKRN3* у членов семьи 2: гетерозиготная трансверсия с.343T>А с заменой кодона цистеина (TGT) на серин (AGT) в положении 115 (р.С115S).

щих последовательностей следующих 30 генов: *CHD7*, *DNMT3L*, *DUSP6*, *FGF17*, *FGF8*, *FGFR1*, *FLRT3*, *GNRH1*, *GNRHR*, *HS6ST1*, *IL17RD*, *INSL3*, *ANOS1*, *KISS1*, *KISS1R*, *LHB*, *NSMF*, *POLR3B*, *PROKR2*, *RBM28*, *SEMA3A*, *SPRY4*, *TACR3*, *WDR11*, *GREAT*, *TAC3*, *PROK2*, *NROB1*, *POLR3A*, *MKRN3*. Биоинформатическая обработка результатов секвенирования проводилась с помощью программных модулей Torrent Suite 4.2.1 (Ion Torrent, Waltham, MA, USA). Для аннотирования вариантов нуклеотидной последовательности использовался пакет программ ANNOVAR ver. 2018Apr16 [10]. Оценка патогенности вариантов нуклеотидной последовательности проводилась согласно международным и российским рекомендациям [11, 12]. Нумерация кодирующей последовательности гена *MKRN3* дана по референсу NM 005664.4 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>).

У пробандов (1.1 и 1.2) и их отца, а также у двоюродной сестры (1.3) пробандов в семье 1 выявлена гетерозиготная нонсенс-мутация с.118G>Т р.Е40Х в гене *MKRN3* (рис. 4). Данное изменение ранее не описано и не встречается в базе данных gnomAD.

У пробандов (2.1 и 2.2) в семье 2 обнаружена миссенс-мутация с.343T>А р.С115S (рис. 5).

У пробанда 3.1 выявлена миссенс-мутация с.1091G>С р.С364S в гене *MKRN3* (рис. 6).

Оба изменения ранее не описаны и расценены как патогенные при анализе *in silico*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Роль *MKRN3* в патогенезе гонадотропинзависимого ППР впервые продемонстрирована Abreu и соавт. в 2013 г. В данном исследовании полноэкзомное секвенирование проведено 32 пациентам с центральным ППР, по результатам которого у 15 человек из 5 семей идентифицировано 5 различных нуклеотидных изменений: три инсерции со сдвигом рамки считывания, одна делеция со сдвигом рамки считывания и одна миссенс-мутация [13]. Исследования на мышиных моделях позволили сделать вывод о том, что *MKRN3* играет ингибирующую

роль в пубертатном периоде, а потеря его функции способствует преждевременной стимуляции секреции гонадолиберина и старту полового развития. Полученные результаты послужили началом к поиску мутаций в данном гене у пациентов с семейными формами гонадотропинзависимого ППР.

Анализ литературных данных показал, что распространенность мутаций в гене *MKRN3* у пациентов с идиопатическим ППР составляет в среднем 9% [7]. К настоящему моменту описано 39 различных дефектов в гене *MKRN3* у 89 пациентов (76 девочек и 13 мальчиков) из 17 стран [7].

Ген *MKRN3* расположен на длинном плече хромосомы 15 (q11.2). Для данного локуса характерен геномный импринтинг, при этом материнский аллель не экспрессируется, и, соответственно заболевание развивается только в тех случаях, когда дефект унаследован от отца [14]. В когорте наших пациентов мутации в гене *MKRN3* выявлены у здоровых отца и дяди в семье 1 и отца в семье 2. При этом раннее менархе отмечено у бабушек пациентов в семьях 1 и 2 и у тети по линии отца в семье 3, что послужило поводом для проведения молекулярно-генетического исследования.

MKRN3 содержит четыре типа «цинковых пальцев»: три СЗН области и одну СЗНС4 область, которые обеспечивают РНК-связывающую и убиквитин-лигазную активность соответственно [15]. Считается, что *MKRN3* участвует в деградации белка, влияющего на пульсирующую секрецию ГнРГ, оказывая ингибирующее действие и тем самым блокируя наступление полового развития [13, 16]. Точный механизм, с помощью которого дефицит *MKRN3* приводит к ранней реактивации секреции ГнРГ, все еще неизвестен. В большинстве публикаций ППР связано с потерей функции в кодирующей области *MKRN3*, но есть указания и на единичные случаи, обусловленные дефектами в регуляторных областях гена [17, 18].

В нашей когорте пациентов в гене *MKRN3* выявлено 3 ранее не описанных нуклеотидных варианта: нонсенс-мутация p.E40X, миссенс-мутации c.343T>A p.C115S и c.1091G>C p.C364S, расцененные как патогенные. Мутация p.E40X приводит к образованию преждевременного стоп-кодона и, как следствие, синтезу усеченного белка, с полной потерей функции. Вариант p.C115S расположен в области «цинкового пальца» СЗН, мутация p.C364S — в домене «цинкового пальца» RING СЗНС4, которые связаны с убиквитин-лигазной активностью и строительством РНК. Таким образом, мутации в данных регионах должны приводить к нарушению функции белка [8]. По данным литературы известно, что домен СЗНС4 является второй по частоте областью с наибольшей концентрацией нуклеотидных изменений, основную часть которых составляют миссенс-мутации [8].

Клиническая картина в случае инактивирующих мутаций в гене *MKRN3*, как и при иных центральных ППР, характеризуется этапным развитием вторичных половых признаков, ускорением костного возраста и пубертатным уровнем базальных и стимулированных гонадотропинов. Средний возраст начала пубертата у пациентов с мутациями в гене *MKRN3*, по данным объединенного исследования, составил 6,0 (3,0–7,8) года

у девочек и 8,5 (5,9–9,0) года у мальчиков [19]. В группе наших пациенток возраст телархе варьировал от 4,2 до 6,9 года.

Как дополнительно показало исследование Ramos и соавт. (29 пациентов с мутациями в гене *MKRN3* и 43 пациента с идиопатическим центральным ППР), сроки инициации пубертата, антропометрические данные, гормональный (базальный и стимулированные уровни гонадотропинов) и метаболический профиль, а также показатели конечного роста у пациентов с мутациями в гене *MKRN3* достоверно не отличаются от таковых при идиопатическом центральном ППР [20]. Иными словами, на этапе первичного обращения крайне важен тщательный анализ клинической информации и семейного анамнеза.

У пациентов с дефектами гена *MKRN3* показан адекватный ответ на терапию агонистами ГнРГ, позволяющий достичь социально-приемлемого роста [20]. Среди наших пациенток расчет прогнозируемого конечного роста, который был ниже целевого на 7,0 и 8,8 см соответственно, оказался возможен лишь у девочек (1.1 и 1.3), не получавших терапию. Данный факт демонстрирует важность своевременной диагностики семейных случаев ППР и назначения патогенетической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в Российской Федерации описаны пациенты с ППР, обусловленным мутациями в гене *MKRN3*, приведены их клиничко-лабораторные характеристики. Идентификация данных изменений позволит в дальнейшем проводить генетическое консультирование семей, выделить группы риска по развитию ППР с последующим своевременным обследованием и назначением патогенетической терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при содействии Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ».

Согласие пациента. Добровольное информированное согласие пациентов и их законных представителей на публикацию в журнале «Проблемы эндокринологии» получено.

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

Благодарности. Выражаем благодарность Фонду поддержки и развития филантропии «КАФ» за помощь в проведении исследования.

Участие авторов: Зубкова Н.А. — существенный вклад в дизайн исследования, сбор материала, анализ полученных данных, написание текста; Колодкина А.А. — получение данных, интерпретация результатов, написание статьи; Макрекция Н.А. — анализ полученных данных, написание статьи; Окороков П.Л. — получение и анализ данных; Погода Т.В. — интерпретация результатов; Васильев Е.В. — анализ данных, интерпретация результатов; Петров В.М. — анализ данных, интерпретация результатов; Тюльпаков А.Н. — концепция и дизайн исследования, 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

- Gajdos ZKZ, Hirschhorn JN, Palmert MR. What controls the timing of puberty? An update on progress from genetic investigation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16(1):16-24. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32832820253c>
- Palmert MR, Boepple PA. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2364-2368. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7603>
- Teilmann G. Prevalence and Incidence of Precocious Pubertal Development in Denmark: An Epidemiologic Study Based on National Registries. *Pediatrics.* 2005;116(6):1323-1328. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0012>
- Soriano-Guillén L, Corripio R, Labarta JL, et al. Central Precocious Puberty in Children Living in Spain: Incidence, Prevalence, and Influence of Adoption and Immigration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4305-4313. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1025>
- Palmert MR, Hirschhorn JN. Genetic approaches to stature, pubertal timing, and other complex traits. *Mol Genet Metab.* 2003;80(1-2):1-10. doi: [https://doi.org/10.1016/s1096-7192\(03\)00107-0](https://doi.org/10.1016/s1096-7192(03)00107-0)
- Parent AS, Teilmann G, Juul A, et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003;24(5):668-693. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2002-0019>
- Aiello F, Cirillo G, Cassio A, et al. Molecular screening of PROKR2 gene in girls with idiopathic central precocious puberty. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):5. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00951-z>
- Valadares LP, Meireles CG, De Toledo IP, et al. MKRN3 Mutations in Central Precocious Puberty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endocr Soc.* 2019;3(5):979-995. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2019-00041>
- Simon D, Ba I, Mekhail N, et al. Mutations in the maternally imprinted gene MKRN3 are common in familial central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(1):1-8. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0488>
- Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(16):e164. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkq603>
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // *Медицинская генетика.* — 2019. — Т. 18. — №2. — С. 3-23. [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. *Rukovodstvo po interpretatsii dannykh posledovatel'nosti DNK cheloveka, poluchennykh metodami massovogo parallel'nogo sekvenirovaniya (MPS) (redaktsiya 2018, versiya 2). Medical Genetics.* 2019;18(2):3-23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
- Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med.* 2013;368(26):2467-2475. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302160>
- Jong MT, Gray TA, Ji Y, et al. A novel imprinted gene, encoding a RING zinc-finger protein, and overlapping antisense transcript in the Prader-Willi syndrome critical region. *Hum Mol Genet.* 1999;8(5):783-793. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/8.5.783>
- Abreu AP, Macedo DB, Brito VN, et al. A new pathway in the control of the initiation of puberty: the MKRN3 gene. *J Mol Endocrinol.* 2015;54(3):R131-139. doi: <https://doi.org/10.1530/JME-14-0315>
- Liu H, Kong X, Chen F. Mkrn3 functions as a novel ubiquitin E3 ligase to inhibit Nptx1 during puberty initiation. *Oncotarget.* 2017;8(49):85102-85109. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19347>
- Macedo DB, França MM, Montenegro LR, et al. Central Precocious Puberty Caused by a Heterozygous Deletion in the MKRN3 Promoter Region. *Neuroendocrinology.* 2018;107(2):127-132. doi: <https://doi.org/10.1159/000490059>
- Lu W, Wang J, Li C, et al. A novel mutation in 5'-UTR of Makorin ring finger 3 gene associated with the familial precocious puberty. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2018;50(12):1291-1293. doi: <https://doi.org/10.1093/abbs/gmy124>
- Aycan Z, Savaş-Erdeve Ş, Çetinkaya S, et al. Investigation of MKRN3 Mutation in Patients with Familial Central Precocious Puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018;10(3):223-229. doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.5506>
- Ramos CO, Macedo DB, Canton APM, et al. Outcomes of Patients with Central Precocious Puberty Due to Loss-of-Function Mutations in the MKRN3 Gene after Treatment with Gonadotropin-Releasing Hormone Analog. *Neuroendocrinology.* 2020;110(7-8):705-713. doi: <https://doi.org/10.1159/000504446>

Рукопись получена: 10.04.2021. Одобрена к публикации: 11.05.2021. Опубликовано online: 30.06.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Зубкова Наталья Анатольевна, к.м.н.** [Natalia A. Zubkova, MD, PhD]; адрес: ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, 117036, Москва, Российская Федерация [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6097-7831>; eLibrary SPIN: 5064-9992; e-mail: zunata2006@yandex.ru

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

Макрецкая Нина Алексеевна, к.м.н. [Nina A. Makretskaya, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0412-7140>; eLibrary SPIN: 4467-7880; e-mail: makretskayan@gmail.com

Окороков Павел Леонидович, к.м.н. [Pavel L. Okorokov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9834-727X>; eLibrary SPIN: 6989-2620; e-mail: pokorokov@gmail.com

Погода Татьяна Викторовна, к.б.н. [Tatyana V. Pogoda, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4429-4664>; eLibrary SPIN: 1013-9782; e-mail: endotp@mail.ru

Васильев Евгений Витальевич, к.б.н. [Evgeny V. Vasilyev, PhD, senior research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1107-362X>; eLibrary SPIN-код: 5767-1569; e-mail: vas-evg@yandex.ru

Петров Василий Михайлович, к.х.н. [Vasily M. Petrov, PhD, senior research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0520-9132>; eLibrary SPIN-код: 4358-2147; e-mail: petrov.vasily@gmail.com

Тюльпаков Анатолий Николаевич, д.м.н. [Anatoliy N. Tyulpakov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; eLibrary SPIN: 8396-1798; e-mail: ant@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Зубкова Н.А., Колодкина А.А., Макрецкая Н.А., Окороков П.Л., Погода Т.В., Васильев Е.В., Петров В.М., Тюльпаков А.Н. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 3 семейных случаев гонадотропинзависимого преждевременного полового развития, обусловленного мутациями в гене *MKRN3* // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №3. — С. 55-61. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12745>

TO CITE THIS ARTICLE:

Zubkova NA, Kolodkina AA, Makretskaya NA, Okorokov PL, Pogoda TV, Vasiliev EV, Petrov VM, Tiulpakov AN. Clinical and molecular genetic features of cases of the central precocious puberty, due to *MKRN3* gene defects. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(3):55-61. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12745>

КЛИНИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛУЧАЕВ ИЗОЛИРОВАННОГО ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА, ОБУСЛОВЛЕННОГО ДЕФЕКТАМИ РЕЦЕПТОРА ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНА



© Н.А. Макрецкая^{1*}, М.В. Герасимова², Е.В. Васильев¹, Н.А. Зубкова¹, Н.Ю. Калинин¹, А.А. Колодкина¹, В.М. Петров¹, Т.В. Погода¹, А.В. Панова¹, Е.Б. Фролова³, А.В. Поляков⁴, А.Н. Тюльпак⁴

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Центр Современной Педиатрии, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр, Москва, Россия

⁴Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Россия

Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм (ВГГ) — редкое заболевание, характеризующееся задержкой или отсутствием появления вторичных половых признаков, обусловленное недостаточной выработкой, секрецией или действием гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Клинически выделяют варианты ВГГ с гипо-/аносмией (синдром Кальмана) и нормосмический гипогонадотропный гипогонадизм. Учитывая многообразие генетических дефектов, отвечающих за развитие ВГГ, применение метода высокоэффективного параллельного секвенирования (NGS) является оптимальным диагностическим подходом, поскольку позволяет одновременно проанализировать несколько генов-кандидатов. Биаллельные мутации в гене *GNRHR* приводят к развитию гипогонадотропного гипогонадизма с нормосмией. В настоящей работе нами представлено описание 16 пациентов с доказанной резистентностью к ГнРГ, а также оценена частота патогенных вариантов в гене *GNRHR* в российской популяции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *GNRHR*; изолированный гипогонадотропный гипогонадизм; синдром Кальмана, секвенирование нового поколения; аносмия; дигенный дефект; клинический случай.

CLINICAL AND MOLECULAR GENETIC FEATURES OF CASES OF ISOLATED HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM, ASSOCIATED WITH DEFECTS IN *GNRHR* GENES

© Nina A. Makretskaya^{1*}, Maria V. Gerasimova², Evgeny V. Vasilyev¹, Natalya A. Zubkova¹, Natalya Y. Kalinchenko¹, Anna A. Kolodkina¹, Vasily M. Petrov¹, Tatyana V. Pogoda¹, Alexandra V. Panova¹, Elena B. Frolova³, Alexandr V. Poliakov⁴, Anatoly N. Tiulpakov⁴

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Center of Modern Pediatrics, Moscow, Russia

³National Medical Research Center for Children's, Moscow, Russia

⁴Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

Congenital hypogonadotropic hypogonadism (CHH) is a rare disorder characterised by lack of pubertal development and infertility, due to deficient production, secretion or action of gonadotropin-releasing hormone (GnRH). Clinically, there are variants of CHH with hypo-/anosmia (Kalman syndrome) and normosmic hypogonadotropic hypogonadism. Given a growing list of gene mutations accounting for CHH, the application of next generation sequencing (NGS) comprises an excellent molecular diagnostic approach because it enables the simultaneous evaluation of many genes. Biallelic mutations in *GNRHR* gene lead to the development of hypogonadotropic hypogonadism with normosmia. In this paper, we describe 16 patients with proven GnRH resistance and estimate the frequency of pathogenic variants in the *GNRHR* gene in the Russian population.

KEYWORDS: *GNRHR*; isolated hypogonadotropic hypogonadism; Kallmann syndrome; next-generation sequencing; anosmia; digenic defect; report case.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм (ВГГ) — снижение функции половых желез, в основе которого лежит нарушение синтеза, секреции или действия гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) — ключевого нейрорегулятора репродуктивной системы млекопитающих. ВГГ может проявляться изолированным нарушением функции ГнРГ, сочетаться с недостаточностью других

гормонов аденогипофиза (врожденный гипопитуитаризм) или быть частью синдромов. Клинически принято также выделять вариант ВГГ с гипо-/аносмией (синдром Кальмана), патогенез которого связывают с нарушением миграции ГнРГ-нейронов из обонятельной плакоды в передний мозг в процессе эмбрионального развития [1].

В последние годы благодаря развитию молекулярной биологии и внедрению технологий секвенирования следующего поколения (NGS) достигнут значительный

прогресс в изучении ВГГ, и к настоящему моменту известно более 40 генов, ассоциированных с данными состояниями [2]. Наряду с X-сцепленным рецессивным и аутосомно-доминантным вариантами наследования в структуре ВГГ выделяют также аутосомно-рецессивные формы, распространенность которых нередко зависит от «эффекта основателя» и может значительно варьировать в различных этнических группах. В этой связи заслуживает особого внимания рецессивная форма ВГГ, обусловленная дефектами гена *GNRHR*, кодирующего рецептор ГнРГ. По данным литературы, доля данной формы ВГГ варьирует в широких пределах, колеблясь от 2% [3] до 32% [4].

В настоящем исследовании нами представлено описание 16 пациентов с доказанными дефектами рецептора ГнРГ и оценена частота патогенных вариантов в гене *GNRHR* в российской популяции.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

В группу пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом включены 175 пациентов (мальчики (n=139), девочки (n=36)). Этническая принадлежность обследуемых — русские.

Молекулярно-генетический анализ проводился в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови наборами PureLink® Genomic DNA Mini Kit (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA). Применялся метод таргетного секвенирования следующего поколения (NGS). Использовалась авторская панель «Гипогонадотропный гипогонадизм» (технология Ion Ampliseq™ Custom DNA Panel, Thermo Scientific, Waltham, MA, USA), содержащая праймеры для мультиплексной ПЦР и секвенирования кодирующих последовательностей следующих 30 генов: *CHD7*, *DNMT3L*, *DUSP6*, *FGF17*, *FGF8*, *FGFR1*, *FLRT3*, *GNRH1*, *GNRHR*, *HS6ST1*, *IL17RD*, *INSL3*, *ANOS1*, *KISS1*, *KISS1R*, *LHB*, *NSMF*, *POLR3B*, *PROKR2*, *RBM28*, *SEMA3A*, *SPRY4*, *TACR3*, *WDR11*, *GREAT*, *TAC3*, *PROK2*, *NROB1*, *POLR3A*, *MKRN3*. Подготовка библиотек проводилась в соответствии с рекомендациями производителей. Секвенирование осуществлялось на полупроводниковом секвенаторе PGM (Ion Torrent, Thermo Scientific, Waltham, MA, USA). Биоинформатическая обработка результатов секвенирования проводилась с помощью программных модулей Torrent Suite 4.2.1 (Ion Torrent, Waltham, MA, USA). Для аннотирования вариантов нуклеотидной последовательности использовался пакет программ ANNOVAR ver. 2018Apr16 [5]. После анализа полученных данных проводилось подтверждение полученных мутаций методом Сэнгера на секвенаторе Genetic Analyzer Model 3130 (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA). Для определения цис- или транс-положения пар гетерозиготных мутаций использовались данные обследования родителей, графический анализ прочтений BAM-файлов, а также ТА-клонирование продуктов ПЦР с последующим секвенированием клонов методом Сэнгера. Оценка патогенности вариантов нуклеотидной последовательности проводилась согласно международным и российским рекомендациям [6, 7]. Нумерации кодирующей последовательности генов *GNRHR*, *ANOS1* даны по референсам NM_000406 и NM_000216 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>) соответственно.

Для сравнения частот нуклеотидных вариантов использованы данные gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>) [8] и базы данных RUEXAC лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова».

По результатам молекулярно-генетического исследования у 16 пробандов (мальчики (n=11); девочки (n=5)) выявлены изменения в гене *GNRHR* (табл. 1). У 15 пациентов клиническая картина соответствовала нормосмическому гипогонадотропному гипогонадизму, у 1 (пациент №4) — синдрому Кальмана (аномалия установлена клинически на основании жалоб).

15 из 16 пациентов обратились с жалобами на выраженную задержку полового развития в подростковом возрасте (Me 16,25 года); у одного пациента (№4) диагноз заподозрен в 9,5 года на основании сочетания аномалии с микропенисом и левосторонним крипторхизмом. Физическое развитие всех пациентов соответствовало норме. По данным рентгенографии костей кисти медиана костного возраста соответствовала 14 годам. Нарушение обоняния отмечалось с раннего возраста у пациента 4. Других фенотипических черт, характерных для синдрома Кальмана (дефекты средней линии, тугоухость, бимануальные синкинезы), ни у кого из обследованных выявлено не было.

По результатам гормонального исследования базальные уровни гонадотропинов соответствовали допустимым значениям: Me лютеинизирующего гормона (ЛГ) 0,15 Ед/л [0,1; 0,34]; Me фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) 0,445 Ед/л [0,2; 0,74]; Me тестостерона (для мальчиков) 0,585 нмоль/л [0,32; 0,79], Me эстрадиола (для девочек) 39 пг/мл [9; 48,8]. Всем пациентам старше 14 лет проведена проба с аналогом Гн-РГ, максимальный выброс ЛГ варьировал от 0,1 до 10,3 Ед/л (Me 0,58 Ед/л [0,2; 4,68]).

В нашей когорте выявлено 4 варианта изменений нуклеотидной последовательности (табл. 1). Наиболее часто (n=15) идентифицирована мутация p.R139H. Сочетание данного варианта с p.M1T выявлено у 8 пациентов (во всех случаях оба варианта в цис-положении), с p.R262Q — у 4, с p.Q106R — у 2. У всех 16 пациентов определялись биаллельные изменения в гене *GNRHR*. Все нуклеотидные замены в гене *GNRHR* описаны ранее при изолированном гипогонадотропном гипогонадизме [9].

У 1 пациента (№4) биаллельная мутация в гене *GNRHR* сочеталась с ранее не описанной патогенной гемизиготной мутацией в гене *ANOS1* (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

ГнРГ — гипоталамический декапептид, синтезируемый в нейронах медиобазальной и преоптической областей гипоталамуса и аркуатного ядра, имеет пульсаторный характер секреции и через гипоталамо-гипофизарную портальную систему попадает в переднюю долю гипофиза. ГнРГ осуществляет свое периферическое действие, связываясь со специфическим рецептором (*GNRHR*) в передней доле гипофиза [10].

Ген *GNRHR* (OMIM #138850) картирован на длинном плече хромосомы 4 (4q13.2) в 1994 г. (Kaiser и соавт.) [11], состоит из трех экзонов и двух интронов и кодирует рецептор ГнРГ 1 типа (pГнРГ), состоящий из 328 аминокислот и имеющий молекулярную массу 37 731 Да. pГнРГ относится к семейству G-белок-ассоциированных

Таблица 1. Клинико-гормональные и молекулярно-генетические данные пациентов

№	Пол	Фенотип	ЛГ, Ед/л 0' (240')	ФСГ, Ед/л 0'	Тестостерон, нмоль/л	Эстрадиол, пг/мл	Ген	н/к	а/к	Алель- ность	rs	gnomAD	RUEXAC
1	М	нГГ	0,44 (0,53)	0,15	0,01		GNRHR	c.G416A c.T2C	p.R139H p.M1T	hom het	rs104893842 rs768079550	0,0001630 0,00001812	0,0014958 0,0003740
2	М	нГГ	0,34 (9,8)	1,72	0,69		GNRHR	c.G416A c.G785A	p.R139H p.R262Q	het het	rs104893842 rs104893837	0,0001630 0,001789	0,0014958 0,0014958
3	М	нГГ	0,1 (0,1)	0,1	<0,17		GNRHR	c.G416A c.T2C	p.R139H p.M1T	hom het	rs104893842 rs768079550	0,0001630 0,00001812	0,0014958 0,0003740
4	М	СК	0,08 (-)	0,23	-		GNRHR	c.G416A c.T2C	p.R139H p.M1?	hom hom	rs104893842 rs768079550	0,0001630 0,00001812	0,0014958 0,0003740
5	Ж	нГГ	0,1 (0,1)	0,1		34	ANOS1	c.467delA	p.E156Gfs5X	hem	-	-	-
6	М	нГГ	0,1 (2,9)	0,35	0,49		GNRHR	c.G416A	p.R139H	hom	rs104893842	0,0001630	0,0014958
7	М	нГГ	0,15 (0,6)	0,5	0,5		GNRHR	c.G785A c.G416A c.T2C	p.R262Q p.R139H p.M1T	hom hom het	rs104893837 rs104893842 rs768079550	0,001789 0,0001630 0,00001812	0,0014958 0,0014958 0,0003740
8	Ж	нГГ	0,1 (0,25)	0,16		48,8	GNRHR	c.G416A c.T2C	p.R139H p.M1T	hom hom	rs104893842 rs768079550	0,0001630 0,00001812	0,0014958 0,0003740
9	Ж	нГГ	0,23 (4,8)	0,42		63,3	GNRHR	c.G416A c.G785A	p.R139H p.R262Q	het het	rs104893842 rs104893837	0,0001630 0,001789	0,0014958 0,0014958
10	М	нГГ	0,1 (0,2)	0,1	0,3		GNRHR	c.G416A	p.R139H	hom	rs104893842	0,0001630	0,0014958
11	М	нГГ	0,4 (7,2)	0,87	0,67		GNRHR	c.G416A c.T2C	p.R139H p.M1T	het het	rs104893842 rs768079550	0,0001630 0,00001812	0,0014958 0,0003740
12	Ж	нГГ	0,55 (0,55)	0,47		<9,0	GNRHR	c.G785A	p.R262Q	het	rs104893837	0,001789	0,0014958
13	М	нГГ	0,86 (10,3)	1,28	1,26		GNRHR	c.G416A	p.R139H	hom	rs104893842	0,0001630	0,0014958
14	М	нГГ	0,12 (0,4)	0,67	0,39		GNRHR	c.A317G	p.Q106R	het	rs104893836	0,002749	0,0007479
15	М	нГГ	0,2 (0,2)	0,22	1,07		GNRHR	c.G416A c.T2C	p.R139H p.M1T	hom het	rs104893842 rs768079550	0,0001630 0,00001812	0,0014958 0,0003740
16	Ж	нГГ	0,1 (1,53)	0,69	-	5	GNRHR	c.G416A c.A317G c.T2C	p.R139H p.Q106R p.M1T	het het het	rs104893842 rs104893836 rs768079550	0,0001630 0,002749 0,00001812	0,0014958 0,0007479 0,0003740

Примечание: М — мужской; Ж — женский; СК — синдром Кальмана; нГГ — нормосимический гипогонадотропный гипогонадизм; а/к — аминокислотная замена; н/к — нуклеотидная замена; het — гетерозиготная; hem — гемизиготная; hom — гомозиготная.

рецепторов, содержит семь трансмембранных доменов и внеклеточный 35-аминокислотный N-концевой домен с двумя предполагаемыми сайтами гликозилирования. Интересно, что этот белок не имеет C-концевого цитоплазматического хвоста, что делает процесс его интернализации относительно медленным [12].

Экспрессия рецептора определяется преимущественно в гонадотрофах передней доли гипофиза, а также в лимфоцитах, клетках молочных желез, яичников и предстательной железы. После связывания со специфическим лигандом рецептор взаимодействует с G-белком, в результате чего происходят активация фосфолипазы C и мобилизация внутриклеточного кальция [13]. Активация рецептора приводит к выбросу гонадотропинов — ЛГ и ФСГ, которые оказывают дальнейшее периферическое действие.

Фенотип нокаутных по *Gnrhr* мышей имеет сходства с ВГГ у человека и проявляется половым инфантилизмом, низким уровнем половых стероидов и гонадотропинов; помимо этого, отмечаются нарушения минерализации костной ткани и закладки зубов [13].

С момента первого описания мутации с полной потерей функции гена *GNRHR* в 1997 г. [14] на настоящий момент выявлено более 50 мутаций [http://evs.gs.washington.edu, 15], приводящих в основном к аминокислотным заменам, более редко — к образованию стоп-кодона либо делециям или инсерциям со сдвигом рамки считывания. Выявленные дефекты затрагивают как внеклеточный, так и трансмембранный и внутриклеточный домены рецептора [16–18].

В зависимости от степени нарушения функции рецептора пациенты имеют широкий спектр фенотипических проявлений — от синдрома фертильных евнухов и парциального гипогонадотропного гипогонадизма до более выраженных форм резистентности к ГнРГ, характеризующихся наличием крипторхизма, микропениса, неопределяемым уровнем гонадотропинов и отсутствием пубертата [13, 17]. В нашей когорте у всех пациентов клинически определялись выраженные проявления резистентности к ГнРГ, и лишь в одном случае отмечался низконормальный выброс ЛГ на стимуляцию аналогом ГнРГ (пациент № 13). У данного пациента была выявлена компаунд-гетерозиготность по 2 мутациям (p.Q106R/p.R139H), первая из которых характеризуется частично сохраненной функцией рецептора по данным функционального анализа *in vitro* [14].

рГнРГ не связан с процессом миграции ГнРГ-нейронов из обонятельной плакоды, поэтому при мутациях в гене *GNRHR* не ожидается нарушение обоняния. Между тем поводом для первоначального обследования одного из наших пациентов (№ 4) была именно anosmia, и последующее молекулярно-генетическое обследование, помимо биаллельного дефекта в гене *GNRHR*, выявило также патогенный гемизиготный вариант в гене *ANOS1*, мутации в котором являются наиболее частой причиной синдрома Кальмана. Это наблюдение подчеркивает важность использования мультигенных панелей для выяснения этиологии ВГГ.

Несмотря на то что в данный момент известно много других генов, ассоциированных с развитием ВГГ, мутации *GNRHR* остаются самой частой причиной развития этого состояния [19]. Однако данные по частоте встречаемо-

сти дефектов в гене *GNRHR* у пациентов с ВГГ значительно варьируют, что определяется критериями включения пациентов в исследование, методом молекулярно-генетического анализа и, не в последнюю очередь, популяционными особенностями. Так, Quaunor и соавт. [3] в рамках многоцентрового исследования в США провели таргетное высокопроизводительное секвенирование с анализом 261 гена-кандидата у 48 пациентов с ВГГ (у 22 — СК) и выявили мутацию *GNRHR* (p.R35C) у 1 пациента (2,1%). В работе Bergova и соавт. [20], которые прицельно анализировали ген *GNRHR* у 108 пациентов из США с различными формами ВГГ, мутации были найдены в 5 случаях, что для всей когорты соответствовало доле 4,6%, а в подгруппе 48 пациентов с ВГГ и нормосмией — 10,4%. Как и ожидается для аутосомно-рецессивного типа наследования, наиболее часто изменения в гене *GNRHR* выявляются при семейных формах ВГГ. В пользу этого свидетельствует, например, публикация Gurbuz F. и соавт. [4], в которой в турецкой популяции было проанализировано 22 семейных случая ВГГ без anosmia, и при анализе ассоциированных с рецессивными формами ВГГ генов (*GNRHR*, *GNRH1*, *TACR3*, *TAC3*, *KISS1R* и *KISS1*) мутации в гене *GNRHR* выявлены в 7 семьях (31,8%). Интересно, что среди этих 7 семей только в 2 определялись варианты (p.R139H и p.R262Q соответственно), которые встречались в изученной нами когорте больных. Показательно, что, по данным gnomAD [8], общая частота для варианта p.Q106R является самой высокой (табл. 1), что также согласуется с результатами анализа гена *GNRHR* при ВГГ среди европейцев [9, 18, 20]. Между тем в нашем исследовании p.Q106R был найден только у 2 пациентов (оба случая — в составе компаунд-гетерозиготной мутации), а чаще выявлялась мутация p.R139H (у 15 пациентов). При оценке популяционной частоты варианта p.R139H по данным REXAC она оказалась приблизительно в 9 раз выше, чем частота данного варианта в gnomAD (табл. 1). Следует также отметить, что в 8 из 15 случаев вариант p.R139H был сцеплен (находился на одном аллеле) с заменой p.M1T, что также, по-видимому, является особенностью российской популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами представлен опыт применения высокопроизводительного параллельного секвенирования для молекулярно-генетической диагностики ВГГ. В обследованной нами когорте мутации в гене *GNRHR* были наиболее частой причиной данного заболевания, составив 9,1%. Обращает на себя внимание преобладание патогенного варианта p.R139H и его частое сочетание в цис-положении с вариантом p.M1T, что отличает полученные нами данные для российских больных от частот вариантов в гене *GNRHR* при ВГГ, описанных в других популяциях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при содействии Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ».

Согласие пациента. Добровольное информированное согласие пациентов и их законных представителей на публикацию в журнале «Проблемы эндокринологии» получено.

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

Участие авторов: Макрецкая Н.А. — существенный вклад в дизайн исследования, сбор материала, анализ полученных данных, написание текста; Герасимова М.В. — получение данных, интерпретация результатов, написание статьи; Васильев Е.В. — анализ данных, интерпретация результатов; Зубкова Н.А. — сбор материала, анализ полученных данных; Калинин Н.Ю. — сбор материала, анализ полученных данных; Колодкина А.А. — сбор материала, анализ полученных данных; Петров В.М. — анализ данных, интерпретация результатов; Погода Т.В. — анализ данных, интерпретация результатов;

Панова А.В. — анализ данных, интерпретация результатов; Поляков А.В. — анализ популяционных данных; Тюльпаков А.Н. — концепция и дизайн исследования, 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.

Благодарности. Выражаем благодарность Фонду поддержки и развития филантропии «КАФ» за помощь в проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Schwanzel-Fukuda M, Bick D, Pfaff DW. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-expressing cells do not migrate normally in an inherited hypogonadal (Kallmann) syndrome. *Brain Res Mol Brain Res.* 1989;6(4):311-326. doi: [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(89\)90076-4](https://doi.org/10.1016/0169-328x(89)90076-4)
- Butz H, Nyiró G, Kurucz PA, et al. Molecular genetic diagnostics of hypogonadotropic hypogonadism: from panel design towards result interpretation in clinical practice. *Hum Genet.* 2021;140(1):113-134. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02148-0>
- Quaynor SD, Bosley ME, Duckworth CG, et al. Targeted next generation sequencing approach identifies eighteen new candidate genes in normosmic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;437:86-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.08.007>
- Gurbuz F, Kotan LD, Mengen E, et al. Distribution of Gene Mutations Associated with Familial Normosmic Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;4(3):121-126. doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.725>
- Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(16):e164-e164. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkq603>
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // *Медицинская генетика*. — 2019. — Т. 18. — №2. — С. 3-23. [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Rukovodstvo po interpretatsii dannykh posledovatel'nosti DNK cheloveka, poluchennykh metodami massovogo parallelnogo sekvenirovaniya (MPS) (redaktsiya 2018, versiya 2). *Medical Genetics*. 2019;18(2):3-23. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
- Collins RL, Brand H, Karczewski KJ, et al. A structural variation reference for medical and population genetics. *Nature.* 2020;581(7809):444-451. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2287-8>
- Costa EMF, Bedecarrats GY, Mendonca BB, et al. Two Novel Mutations in the Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor Gene in Brazilian Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism and Normal Olfaction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2680-2686. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7551>
- Гриффин Д., Охеда С. *Физиология эндокринной системы*. М.: БИНОМ, лаборатория знаний; 2010. [Griffin J, Ojeda S. *Textbook of endocrine physiology*. Moscow: BINOM, laboratoriya znaniy; 2010. (In Russ.)).
- Kaiser UB, Dushkin H, Altherr MR, et al. Chromosomal Localization of the Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor Gene to Human Chromosome 4q13.1-q21.1 and Mouse Chromosome 5. *Genomics.* 1994;20(3):506-508. doi: <https://doi.org/10.1006/geno.1994.1211>
- Limonta P, Manea M. Gonadotropin-releasing hormone receptors as molecular therapeutic targets in prostate cancer: current options and emerging strategies. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(6):647-663. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.12.003>
- Bonomi M, Libri DV, Guizzardi F, et al. New understandings of the genetic basis of isolated idiopathic central hypogonadism. *Asian J Androl.* 2012;14(1):49-56. doi: <https://doi.org/10.1038/aja.2011.68>
- De Roux N, Young J, Misrahi M, et al. A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *N Engl J Med.* 1997;337(22):1597-1602. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199711273372205>
- Beate K, Joseph N, Nicolas DR, Wolfram K. Genetics of Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism: Role of GnRH Receptor and Other Genes. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/147893>
- Karges B, Roux N. Molecular genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Endocr Dev.* 2005;8:67-80. doi: <https://doi.org/10.1159/000084094>
- Karges B, Karges W, de Roux N. Clinical and molecular genetics of the human GnRH receptor. *Hum Reprod Update.* 2003;9(6):523-530. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmg040>
- Karges B, Karges W, Mine M, et al. Mutation Ala171Thr stabilizes the gonadotropin-releasing hormone receptor in its inactive conformation, causing familial hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1873-1879. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020005>
- Beneduzzi D, Trarbach EB, Latronico AC, et al. Novel mutation in the gonadotropin-releasing hormone receptor (GNRHR) gene in a patient with normosmic isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(8):540-544. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302012000800013>
- Beranov M, Oliveira LM, Bedecarrats GY, et al. Prevalence, phenotypic spectrum, and modes of inheritance of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1580-1588. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.4.7395>

Рукопись получена: 12.04.2021. Одобрена к публикации: 01.05.2021. Опубликовано online: 30.06.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Макрецкая Нина Алексеевна, к.м.н. [Nina A. Makretskaya, MD, PhD]; адрес: 117036, Российская Федерация, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0412-7140>; eLibrary SPIN-код: 4467-7880; e-mail: makretskayan@gmail.com

Герасимова Мария Владимировна [Maria V. Gerasimova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1599-6632>; eLibrary SPIN-код: 4958-2870; e-mail: keiden1988@mail.ru

Васильев Евгений Витальевич, к.б.н., с.н.с. [Evgeny V. Vasilyev, PhD, senior research associate];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1107-362X>; eLibrary SPIN-код: 5767-1569; e-mail: vas-evg@yandex.ru

Зубкова Наталья Анатольевна, к.м.н. [Natalia A. Zubkova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6097-7831>; eLibrary SPIN-код: 5064-9992; e-mail: zunata2006@yandex.ru

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

Колодкина Анна Александровна, к.м.н., с.н.с. [Anna A. Kolodkina, MD, PhD, senior research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7736-5372>; eLibrary SPIN-код: 6705-6630; e-mail: anna_kolodkina@mail.ru

Петров Василий Михайлович, к.х.н., с.н.с. [Vasily M. Petrov, PhD, senior research associate];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0520-9132>; eLibrary SPIN-код: 4358-2147; e-mail: petrov.vasily@gmail.com

Погода Татьяна Викторовна, к.б.н. [Tatyana V. Pogoda, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4429-4664>; eLibrary SPIN-код: 1013-9782; e-mail: endotp@mail.ru

Панова Александра Витальевна, к.б.н., с.н.с. [Alexandra V. Panova]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7541-6677>;

eLibrary SPIN-код: 9871-3456; e-mail: panova@vigg.ru

Фролова Елена Борисовна [Elena B. Frolova]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1102-2374>;

eLibrary SPIN-код: 4620-5516; e-mail: mohnatiyshmel@mail.ru

Поляков Александр Владимирович, д.б.н., [Aleksandr V. Poliakov]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0105-1833>; eLibrary SPIN-код: 6453-3097; e-mail: apol@dnalab.ru

Тюльпак Анатолій Николаевич, д.м.н. [Anatoliy N. Tyulpakov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; eLibrary SPIN-код: 8396-1798; e-mail: anatolytiulpakov@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Макрецкая Н.А., Герасимова М.В., Васильев Е.В., Зубкова Н.А., Калинченко Н.Ю., Колодкина А.А., Петров В.М., Погода Т.В., Панова А.В., Фролова Е.Б., Поляков А.В., Тюльпак А.Н. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика случаев изолированного гипогонадотропного гипогонадизма, обусловленного дефектами рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №3. — С. 62-67. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12746>

TO CITE THIS ARTICLE:

Makretskaya NA, Gerasimova MV, Vasilyev EV, Zubkova NA, Kalinchenko NY, Kolodkina AA, Petrov VM, Pogoda TV, Panova AV, Frolova EB, Poliakov AV, Tiulpakov AN. Clinical and molecular genetic features of cases of isolated hypogonadotropic hypogonadism, associated with defects in GNRHR genes. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(3):62-67. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12746>

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА КАК ПРОЯВЛЕНИЕ СИНДРОМА CHARGE



© Д.А. Хабибуллина^{1*}, Н.Ю. Калинин¹, С.В. Егорова², Е.В. Васильев¹, В.М. Петров¹, А.Н. Тюльпак³

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Детская краевая клиническая больница имени А.К. Пиотровича, Хабаровск, Россия

³Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

Синдром CHARGE — это редкое аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное патологическими изменениями в гене *CHD7*. Особенностью данного синдрома является выраженный клинический полиморфизм даже среди носителей идентичной мутации. Спектр клинических проявлений варьирует от изолированной задержки полового созревания без необходимости в гормональной заместительной терапии до тяжелых множественных полиорганных пороков развития, требующих мультидисциплинарного терапевтического подхода. Диагноз можно заподозрить на основании сочетания главных и второстепенных критериев, однако окончательная верификация диагноза требует молекулярно-генетического исследования. Точная диагностика необходима не только для выбора корректной тактики ведения пациента, но и для информирования пациентов относительно всех возможных клинических проявлений заболевания, включая репродуктивный потенциал и риски наследования заболевания. Наиболее частым эндокринным отклонением при синдроме CHARGE является изменение гонадотропной функции от позднего пубертата до необратимого вторичного гипогонадотропного гипогонадизма, сочетающегося с нарушением обоняния различной степени выраженности, что обусловлено особенностями экспрессии гена *CHD7* в эмбриональном периоде.

В статье представлено клиническое описание семейного варианта синдрома со значимой внутрисемейной вариабельностью клинических проявлений вследствие мутации в гене *CHD7*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипогонадотропный гипогонадизм; колобома; CHARGE-синдром; задержка полового развития; аномалии развития уха; ген *CHD7*; клинический случай.

FAMILIAL CASE OF HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM AS THE CHARGE SYNDROME MANIFESTATION

© Dina A. Khabibullina^{1*}, Natalia Yu. Kalinchenko¹, Svetlana V. Egorova², Evgeny V. Vasilyev¹, Vasily M. Petrov¹, Anatoly N. Tiulpakov³

¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

²A.K. Piotrovich Children Regional Clinical Hospital, Khabarovsk, Russia

³Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

CHARGE syndrome is a rare autosomal dominant disease caused by *CHD7* gene mutations. Individuals with CHARGE display a wide spectrum of clinical features. It might be presented only as a delay puberty, which does not require any hormone replacement therapy to severe CHARGE phenotype, requiring a multidisciplinary therapeutic approach. Wild spectrum of clinical presentation can be seen even among the patients with identical mutation. Diagnosis might be suspected by a combination of major and minor clinical criteria of this disorder, but molecular genetic analysis is mandatory for final verification. Accurate diagnosis is essential to informing patients about all possible clinical features, reproductive status and choosing the correct treatment approach. The most common endocrine abnormality in patients with CHARGE syndrome is the disturbance in gonadotropins function ranged from delay puberty to persistent hypogonadotropic hypogonadism with different olfactory phenotypes, resulted by specific role of *CHD7* in GnRH neuronal embryogenesis.

We describe a familial case of CHARGE syndrome with significant intrafamilial clinical heterogeneity due to *CHD7* gene mutation.

KEYWORDS: hypogonadotropic hypogonadism; coloboma; CHARGE syndrome; puberty delay; ear anomalies; *CHD7* gene; case report.

АКТУАЛЬНОСТЬ

CHARGE-синдром (OMIM no. 214800) представляет собой редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, в основе которого лежат мутации в гене *CHD7*. Частота заболеваемости колеблется от 1:12 000 до 1:15 000 новорожденных [1, 2].

Термин «CHARGE» — это аббревиатура, описывающая совокупность наиболее часто встречающихся клинических признаков, включающая колобому (Coloboma), пороки сердца (Heart defects), атрезию/стеноз хоан (Choanal atresia), задержку роста и/или развития (Retardation of growth and/or development), пороки развития мочеполовой системы (Genitourinary Malformation) и аномалии развития уха (Ear abnormalities).



Первые клинические описания встречаются в литературе с 1979 г., когда Hitter и соавт. и Hall независимо друг от друга описали фенотипические особенности, присущие синдрому. В 1981 г. Pagon et al. [3] предложили объединить основные клинические проявления в аббревиатуру. В настоящий момент синдром CHARGE считается клиническим диагнозом, основанным на сочетании главных и второстепенных критериев, предложенных Blake и соавт. в 1998 г., а чуть позже расширенных и модифицированных Verloes и соавт. в 2005 г. [4]. Авторами также предложено выделять типичные/атипичные и парциальные формы синдрома (табл. 1).

В 2004 г. Vissers L.E. и соавт. [5] идентифицировали у пациентов с синдромом CHARGE патологические изменения в гетерозиготном состоянии в гене *CHD7* (OMIM по. 608892), установив, таким образом, молекулярно-генетическую основу заболевания.

Благодаря возможности молекулярно-генетической верификации диагноза в литературе все чаще появляются описания синдрома CHARGE, ассоциированного с мутациями в гене *CHD7*, но без полной клинической картины заболевания, или так называемые атипичные мягкие фенотипы. Более того, отмечена значительная фенотипическая вариабельность даже среди членов одной семьи, имеющих одну и ту же патологическую замену. В связи с чем, учитывая аутосомно-доминантный тип наследования, наличие патогенного варианта *CHD7* у членов одной семьи в сочетании с одним из больших диагностических критериев рекомендовано считать достаточным для

подтверждения синдрома CHARGE, что позволяет поставить диагноз пациентам с атипичной или парциальной формой патологии [1, 5].

В отечественной литературе описания синдрома CHARGE встречаются крайне редко, с преимущественным акцентом на тактику своевременных хирургических и терапевтических методов лечения врожденных пороков развития, начиная с раннего неонатального периода [6, 7].

В статье представлено клиническое описание семейного варианта синдрома со значимой внутрисемейной вариабельностью клинических проявлений — от мягкой формы, характеризующейся изолированным нарушением полового созревания, до типичной формы с полным спектром клинических проявлений в результате дефекта гена *CHD7*.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка А. впервые поступила в детское отделение ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в возрасте 14 лет с жалобами на задержку полового развития, низкие темпы роста, аносмию. По месту жительства проведено кариотипирование — кариотип 46,XX. Ребенок от 2-й нормально протекавшей беременности, 2-х самостоятельных срочных родов. При рождении длина тела 54 см, вес 3270 г. Из анамнеза известно, что брак родителей не близкородственный, наследственность отягощена: у отца — гипосомия, задержка полового развития в анамнезе (в возрасте 25 лет получал терапию хорионическим

Таблица 1. Диагностические критерии синдрома CHARGE

Критерии Blake (1998)	Критерии Verloes (2005)	Модифицированные критерии Hale et al. (2016)
Диагноз сомнений не вызывает: 4 больших критерия или 3 больших + 3 малых (второстепенных). Диагноз возможен: 1–2 больших критерия и несколько второстепенных	Типичная форма: 3 больших критерия или 2 больших + 2 малых. Атипичная форма: 2 больших критерия при отсутствии малых или 1 большой + 2 малых. Парциальная форма: 2 больших + 1 малый	CHARGE: 2 больших + несколько малых
БОЛЬШИЕ КРИТЕРИИ		
• Колобома. • Атрезия/стеноз хоан. • Гипо- или аплазия полуокружных каналов внутреннего уха. • Дисфункция черепных нервов (преимущественно VII и VIII пары)	• Колобома. • Атрезия/стеноз хоан. • Гипо- или аплазия полуокружных каналов внутреннего уха	• Колобома. • Атрезия/стеноз хоан. • Аномалии уха, включая гипо- или аплазию полуокружных каналов. • Патогенные варианты гена <i>CHD7</i>
МАЛЫЕ КРИТЕРИИ		
• Гипоплазия половых органов. • Задержка развития. • Дефицит роста. • Сердечно-сосудистые мальформации. • Пороки лицевого черепа. • Трахео-пищеводная фистула	• Дисфункция ромбоэнцефалических структур мозга (ствол/ черепные нервы). • Дисфункция гипоталамо-гипофизарной оси. • Мальформации внутреннего/ наружного уха. • Аномалии внутренних органов (сердце, пищевод). • Расстройства интеллекта	• Дисфункция черепных нервов. • Структурные аномалии головного мозга. • Задержка развития/ расстройства интеллекта. • Дисфункция гипоталамо-гипофизарной оси. • Аномалии половых и внутренних органов (сердце, пищевод, почки)

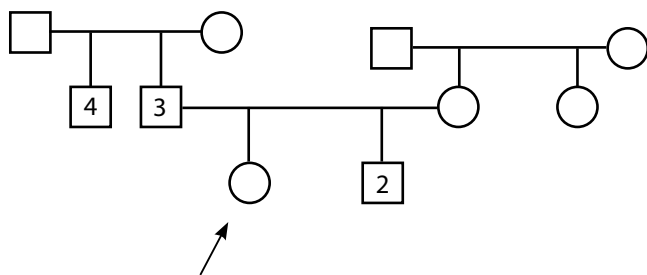


Рисунок 1.

Примечание: у родного брата пробанда (2) — врожденная колобома, левосторонняя микрофтальмия, подковообразная почка, в анамнезе комбинированное лечение по поводу герминомы левого яичка, с 17 лет — гормональная заместительная терапия препаратами эфиров тестостерона; у отца (3) — гипоосмия, задержка полового развития в анамнезе; у дяди по отцовской линии (4) — два бесплодных брака (не обследован).

гонадотропином (ХГЧ) и 3-месячный курс заместительной терапии препаратами эфиров тестостерона, после чего отмечено начало самостоятельного полового созревания), конечный рост — 180 см. У дяди по отцовской линии — два бесплодных брака. У родного брата пробанда — врожденная колобома, левосторонняя микрофтальмия, подковообразная почка, в возрасте 14 лет получал комбинированное лечение по поводу герминомы левого яичка, с 17 лет — гормональная заместительная терапия препаратами эфиров тестостерона. Мать — рост 160 см, менархе в 12,5 года (рис. 1). С рождения пациентка наблюдается в МНТК «Микрохирургия глаза» по поводу хориоретинальной центральной колобомы глаза, захватывающей диск зрительного нерва (ДЗН), врожденного микрофтальма правого глаза.

При обследовании: рост 152 см (SDS роста: -1,47), вес 46,7 кг (SDS индекса массы тела: 0,2), обращал на себя внимание фенотип — колобома, микрофтальмия правого глаза, сходящееся косоглазие. Половое развитие по Таннеру (В 1, Р 1) Ах отсутствует, Ме abs.

В гормональном профиле отмечались допубертатные базальные значения половых гормонов: лютеинизирующий гормон (ЛГ) — 0,2 Ед/л (2,6–12,1), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) — 0,66 Ед/л (1,9–11,7), эстрадиол — 53,4 пмоль/л (97–592), антимюллеров гормон (АМГ) — 2,8 нг/мл (0,1–9,85), ингибин В — 18,7 пг/мл (0–273), пролактин — 73,6 мЕд/л. Для уточнения характера задержки полового развития проведена проба с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), по результатам которой максимальный выброс ЛГ составил 0,9 Ед/л, что свидетельствует в пользу вторичного генеза гипогонадизма (табл. 2). Однако, учитывая семейный анамнез, не исключено более позднее начало самостоятельного полового развития.

Таблица 2. Гормональный профиль пациентки до пробы с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона и по ее результатам

	ЛГ, Ед/л	ФСГ, Ед/л
Базальный уровень	0,2	0,66
Через 60 мин*	0,7	1,82
Через 240 мин	0,9	3,16

Примечание: ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

* — пациентка получила препарат Бусерелин однократно (интраназально) по 150 мкг (одно впрыскивание) в каждый носовой ход.

УЗИ органов малого таза: размеры матки и яичников соответствовали возрастной группе 2–7 лет. На рентгенограмме кистей отмечалась значимая задержка костного возраста (КВ соответствовал 11,5 годам по атласу TW20). При проведении МРТ головного мозга выявлены гипоплазия обонятельной луковицы справа и аплазия обонятельной луковицы слева. Учитывая отягощенный семейный анамнез по задержке полового развития, проведено молекулярно-генетическое исследование — секвенирование нового поколения с использованием панели «Гипогонадотропный гипогонадизм», где было выявлено наличие гетерозиготного варианта с.6193C>T:p.R2065C в гене *CHD7* (NM_017780.4), описанного ранее в литературе при синдроме Кальмана (СК) [6]. Аналогичная замена обнаружена у отца и брата пробанда. На основании клинической картины, данных наследственного анамнеза, низких базальных показателей гонадотропинов и эстрадиола, данных пробы с аналогом ГнРГ в сочетании с аносмией и гипоплазией обонятельных луковиц по данным МРТ установлен диагноз: CHARGE-синдром: колобома, аносмия, гипогонадотропный гипогонадизм. В связи с чем был проведен скрининг на наличие других возможных компонентов заболевания: данных за наличие патологии сердца, органов мочевыделительной системы, хоан, органа слуха не получено.

Учитывая значимое отставание костного возраста, а также наличие генетически подтвержденного заболевания, с целью улучшения ростового прогноза и социальной адаптации пациентке была рекомендована заместительная гормональная терапия препаратами эстрадиола гемигидрата в минимальных стартовых дозах.

ОБСУЖДЕНИЕ

CHARGE-синдром — патологическое состояние, обусловленное мутациями гена *CHD7* (Chromodomain Helicase DNA binding protein 7), также известного как ДНК-связывающий белок 7 хромодоменной хеликазы. Ген локализован на длинном плече 8-й хромосомы (8q12) и состоит из 38 экзонов, первый из которых является не кодирующим.

В течение первых 22 дней эмбрионального развития *CHD7* экспрессируется повсеместно, регулируя транскрипцию ряда тканеспецифичных генов-мишеней, эффекты которых зависят от типа ткани и стадии развития. Поскольку максимальная экспрессия гена отмечена в недифференцированном нейроэпителии и мезенхиме нервного гребня, многие особенности синдрома можно отнести к нарушению процесса миграции клеток последнего [8].

На сегодняшний день описано более 500 патогенных вариантов *CHD7*. Наиболее распространенными являются нонсенс-мутации, вторыми по частоте — мутации со сдвигом рамки считывания, значительно реже встречаются сплайсинг-мутации. Миссенс-мутации чаще выявляются при изолированном варианте гипогонадотропного гипогонадизма и ассоциированы с более мягкими фенотипами [9]. При сдвиге рамки считывания или нонсенс-мутациях, приводящих к формированию функционально неактивного или аномального белка, чаще отмечается более тяжелое течение заболевания

с вовлечением в патологический процесс более чем одного органа. Однако точной корреляции между типом мутации и степенью выраженности клинических проявлений сопутствующих дефектов даже среди пациентов с идентичными мутациями не отмечено [2, 10–12].

Наиболее частой эндокринной аномалией, обнаруживаемой при синдроме CHARGE, является гипогонадотропный гипогонадизм (60–80% случаев). Клинические проявления изменений гонадотропной функции могут варьировать от позднего пубертата до стойкого вторичного гипогонадизма. У мальчиков гипогонадизм может быть заподозрен при наличии микропениса при рождении, чаще в сочетании с крипторхизмом. У девочек диагноз может быть заподозрен только в период пубертата, при отсутствии спонтанного полового созревания.

Частое сочетание гипогонадотропного гипогонадизма и аносмии, обусловленное нарушением миграции нейронов ГнРГ, является хорошо известным признаком СК. Поскольку *CHD7* участвует в регуляции экспрессии генов во время эмбрионального развития, не исключено его влияние на действие или экспрессию *ANOS1*, *FGFR1*, *FGF8*, *PROK2* и *PROKR2* — генов, патологические изменения которых сопряжены с клиническими проявлениями СК. Поскольку СК является одним из фенотипов, наблюдаемых при CHARGE, авторы рекомендуют проводить скрининг *CHD7* у пациентов с гипогонадизмом и аносмией, диагноз которых не был подтвержден молекулярно-генетически [8, 9, 13].

К настоящему моменту в литературе имеется упоминание двух случаев гипогонадотропного гипогонадизма, обусловленного гетерозиготным вариантом с.6193C>T: p.R2065C в гене *CHD7* (NM_017780.4). У обоих описанных пациентов отсутствовал полный фенотип синдрома CHARGE. В обоих случаях представлены описания задержки полового развития с нарушением обоняния разной степени выраженности, в сочетании с фенотипическими особенностями, ассоциированными с атипичной и парциальной формой синдрома CHARGE (врожденный порок сердца, лицевого скелета и слуха), а также с упо-

минаниями о задержке полового развития у членов семьи пробандов. Таким образом, патогенность мутации не вызывает сомнений, подтверждая при этом литературные данные о значимом полиморфизме клинических проявлений [9, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярно-генетическое подтверждение диагноза важно для генетического консультирования и информирования пациентов относительно всех возможных клинических проявлений заболевания, в частности о потенциальных репродуктивных возможностях (в ряде случаев возможна более поздняя самостоятельная активация гипоталамо-гипофизарной оси, что не требует гормональной заместительной терапии или ее кратковременного назначения), а также рисках передачи заболевания своему потомству.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Молекулярно-генетическое исследование выполнено при финансовой поддержке фонда поддержки и развития филантропии «КАФ».

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

Участие авторов. Хабибуллина Д.А., Калинин Н.Ю., Тюльпачев А.Н., Егорова С.В. — концепция и дизайн исследования, сбор материала, анализ полученных данных, написание текста; Васильев Е.В., Петров В.М. — проведение молекулярно-генетического исследования. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hale CL, Niederriter AN, Green GE, Martin DM. Atypical phenotypes associated with pathogenic CHD7 variants and a proposal for broadening CHARGE syndrome clinical diagnostic criteria. *Am J Med Genet Part A*. 2016;170(2):344-354. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37435>
- Chetty M, Roberts TS, Elmubarak M, et al. CHARGE syndrome: genetic aspects and dental challenges, a review and case presentation. *Head Face Med*. 2020;16(1):10. doi: <https://doi.org/10.1186/s13005-020-00224-4>
- Pagon RA, Graham JM, Zonana J, Yong S-L. Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *J Pediatr*. 1981;99(2):223-227. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(81\)80454-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(81)80454-4)
- Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: A proposal. *Am J Med Genet Part A*. 2005;133A (3):306-308. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30559>
- Vissers LELM, van Ravenswaaij CMA, Admiraal R, et al. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nat Genet*. 2004;36(9):955-957. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1407>
- Leviashvili JG, Savenkova ND, Gorkina OK, et al. CHARGE syndrome. *Russ Vestn Perinatol i Pediatr* (Russian Bull Perinatol Pediatr). 2020;65(1):116-121. doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-1-116-121>
- Garbaruk ES, Nnomzoo AA, Pavlov PV, Gorkina OC. Algorithm of hearing monitoring of children with congenital heart disease. *Pediatr (St Petersburg)*. 2019;10(2):129-135. doi: <https://doi.org/10.17816/PED102129-135>
- Balasubramanian R, Crowley WF. Reproductive endocrine phenotypes relating to CHD7 mutations in humans. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2017;175(4):507-515. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31585>
- Marcos S, Sarfati J, Leroy C, et al. The Prevalence of CHD7 Missense Versus Truncating Mutations Is Higher in Patients With Kallmann Syndrome Than in Typical CHARGE Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):E2138-E2143. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2110>
- Basson MA, van Ravenswaaij-Arts C. Functional Insights into Chromatin Remodelling from Studies on CHARGE Syndrome. *Trends Genet*. 2015;31(10):600-611. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tig.2015.05.009>
- Dijk DR, Bocca G, van Ravenswaaij-Arts CM. Growth in CHARGE syndrome: optimizing care with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc*. 2019; 12: 607-620. doi: <https://doi.org/10.2147/JMDH.S175713>

12. Moccia A, Srivastava A, Skidmore JM, et al. Genetic analysis of CHARGE syndrome identifies overlapping molecular biology. *Genet Med*. 2018;20(9):1022-1029. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2017.233>
13. Lee YL, Toh L, Yap F. Delayed puberty and anosmia in charge syndrome: A case report. *JASEAN Fed Endocr Soc*. 2020;35(1):122-124. doi: <https://doi.org/10.15605/jafes.035.01.21>
14. Izumi Y, Suzuki E, Kanzaki S, et al. Genome-wide copy number analysis and systematic mutation screening in 58 patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*. 2014;102(4):1130-1136. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.017>

Рукопись получена: 10.04.2021. Одобрена к публикации: 11.05.2021. Опубликовано online: 30.06.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Хабибуллина Дина Альбертовна [Dina A. Khabibullina, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8625-7661>; eLibrary SPIN: 1303-9678; e-mail: dina.khabi@yandex.ru

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

Егорова Светлана Викторовна [Svetlana V. Egorova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0994-0931>; eLibrary SPIN: 9027-8178; e-mail: svetlanaviktorovnae@mail.ru

Васильев Евгений Витальевич, к.б.н. [Evgeny V. Vasilyev, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3780-3758>; eLibrary SPIN: 5767-1569; e-mail: vas-evg@yandex.ru

Петров Василий Михайлович, к.х.н. [Vasily M. Petrov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0520-9132>; eLibrary SPIN: 4358-2147; e-mail: petrov.vasily@gmail.com

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Хабибуллина Д.А., Калинченко Н.Ю., Егорова С.В., Васильев Е.В., Петров В.М., Тюльпачов А.Н. Семейный случай гипогонадотропного гипогонадизма как проявление синдрома CHARGE // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №3. — С. 68-72. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12748>

TO CITE THIS ARTICLE:

Khabibullina DA, Kalinchenko NY, Egorova SV, Vasilyev EV, Petrov VM, Tiulpakov AN. Familial case of hypogonadotropic hypogonadism as the CHARGE syndrome manifestation. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(3):68-72. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12748>

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ НАРУШЕНИЙ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА 46,XY, ОБУСЛОВЛЕННЫХ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *DHH*. РОЛЬ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ *DHH* В ФОРМИРОВАНИИ ПОЛА



© Н.Ю. Калинченко^{1*}, З.К. Батырова², И.Б. Кострова³, А.А. Колодкина^{1,2}, Е.В. Уварова², З.Х. Кумыкова², А.В. Асатулова², Г.Н. Хабас², А.Н. Тюльпаков^{1,4,5}

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

³Детская республиканская клиническая больница им. Н.М. Кураева, Махачкала, Россия

⁴Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Россия

⁵Республиканская детская клиническая больница, Москва, Россия

Мутации в гене *DHH* являются крайне редкой причиной возникновения нарушений формирования пола (НФП) 46,XY. В статье описываются клинические наблюдения двух неродственных пациенток с дисгенезией гонад 46,XY и правильным женским фенотипом. Благодаря применению метода секвенирования нового поколения (NGS) у обеих выявлена одинаковая биаллельная вариантная замена с.419T>G в гене *DHH*. Учитывая данные литературы о роли *DHH* в формировании нервной системы, установление генетической причины заболевания позволило в обоих случаях диагностировать минифасцикулярную полинейропатию на доклиническом этапе. Таким образом, приведенные нами клинические случаи демонстрируют ценность использования NGS, позволяющего одновременно анализировать широкий спектр генов-кандидатов при НФП и диагностировать сопутствующие заболевания до развития клинической картины. Это первые описания пациентов с мутациями в гене *DHH* в российской популяции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нарушение формирования пола; дисгенезия гонад; *DHH*; первичная аменорея; периферическая минифасцикулярная полинейропатия; секвенирование нового поколения.

CLINICAL FINDINGS IN TWO PATIENTS WITH DSD 46XY CAUSED BY NEW VARIANT OF THE *DESERT HEDGEHOG* GENE AND REVIEW OF THE LITERATURE OF THE ROLE OF *DHH* SIGNALING PATHWAY IN SEX DEVELOPMENT

© Natalia Y. Kalinchenko^{1*}, Zalina K. Batyrova², Irina B. Kostrova³, Anna A. Kolodkina^{1,2}, Elena N. Uvarova², Zaira Kh. Kumykova², Alexandra V. Asaturova², Grigory N. Khabas², Anatoly N. Tiulpakov^{1,4,5}

¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

²National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow, Russia

³Children's Republic hospital, Machachkala, Russia

⁴Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russia

⁵Republican children's clinical hospital, Moscow, Russia

Mutations in the gene *DHH* are an extremely rare cause of disorders of sex development 46,XY (DSD, 46XY). The article describes the clinical cases of two unrelated patients with gonadal dysgenesis 46,XY with female phenotype. By using a next generation sequencing method, in both cases the same biallelic variant substitution c. 419T>G in the *DHH* gene was revealed. Taking into account the data on the role of *DHH* in the formation of the nervous system, the diagnosis of minifascicular polyneuropathy at the preclinical stage was confirmed in both cases. These cases demonstrate the value of using NGS, which allows simultaneous analysis of a wide range of candidate genes in DSD and the diagnosis of comorbidities before the development of the clinical picture. These are the first descriptions of patients with mutations in the *DHH* gene in the Russian population.

KEYWORDS: disorders of sex development; gonadal dysgenesis; *Desert hedgehog* gene; primary amenorrhea; Peripheral minifascicular neuropathy; next generation sequence.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нарушения формирования пола (НФП) 46,XY — гетерогенная группа состояний, при которых наблюдается несоответствие строения наружных и/или внутренних половых органов хромосомному мужскому полу 46,XY. Одной из причин возникновения НФП 46,XY является на-

рушение закладки гонад или их дифференцировки (дисгенезия гонад — ДГ).

Началом к активному изучению механизмов возникновения ДГ послужило открытие в 1990 г. гена *SRY*, картированного на Y-хромосоме, как ключевого фактора развития яичка из бипотенциальной гонады [1]. Позже было показано, что *SRY* запускает каскад активации

транскрипционных факторов, участвующих в развитии яичка, таких как SOX9, GATA4, ZFPM2, NR5A1, WT1, DHH, CBX2, ATRX, MAP3K1, FGF9 и другие, нарушения функции которых также будут приводить к ДГ.

Учитывая редкость данных состояний, описание каждого случая ДГ является уникальным, т.к. изучение нарушений функционирования данных транскрипционных белков, приводящих к ДГ 46,XY, помогает понять механизмы формирования пола и объяснить значительную фенотипическую вариабельность среди данной группы пациентов. Ниже мы приводим первые в России клинические описания ДГ 46,XY, обусловленные мутацией в гене *DHH*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациентам проводилось комплексное обследование, включающее: оценку строения наружных половых органов, ультразвуковое исследование (УЗИ) малого таза, паховых каналов, исследование гормонального статуса — уровней лютеинизирующего, фолликулостимулирующего, антимюллерова гормонов (ЛГ, ФСГ, АМГ), тестостерона, эстрадиола, проведение электромиографии.

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

ботка результатов секвенирования проводилась с помощью программных модулей Torrent Suite 4.2.1 (Ion Torrent, Life Technologies, США) или Genome Analysis ToolKit (GATK) ver. 4.1.2.0 (Broad Institute, Cambridge, MA, USA). Для аннотирования вариантов нуклеотидной последовательности использовался пакет программ ANNOVAR ver. 2018Apr16. После анализа полученных данных проводилось подтверждение полученных мутаций на секвенаторе Genetic Analyzer Model 3130 (Life Technologies, США). Оценка патогенности вариантов нуклеотидной последовательности проводилась согласно международным и российским рекомендациям [2, 3]. Нумерация кодирующей последовательности гена *DHH* дана по референсу NM_021044 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>).

Клиническое наблюдение №1.

Больная У., 14 лет обратилась в связи с задержкой развития вторичных половых признаков и отсутствием визуализации внутренних половых органов по данным инструментальных исследований (УЗИ малого таза и магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза).

Из анамнеза известно, что родители девочки — аварцы, близкородственный брак отрицают. Девочка — единственный ребенок в семье.

При физикальном осмотре половое развитие соответствовало стадии 1 по Таннеру (P1B1). Наружные половые органы сформированы по женскому типу, уретра расположена типично, гимен бахромчатый. Влагалище заканчивается слепо, глубиной до 3,5 см. При ректальном осмотре: тело матки и придатки не пальпируются.

По данным гормонального профиля выявлен гипогонадотропный гипогонадизм: ЛГ — 77,8 МЕ/л (5,5–9,4), ФСГ — 170 МЕ/л (5,1–9,8), эстрадиол — <73,4 пмоль/л (261–394), АМГ — 2,4 нмоль/л (1–10,6). Остальные гормональные показатели были в пределах нормативных значений. Определен кариотип 46,XY.

По данным МРТ матка и яичники в типичном месте не визуализированы, а в паховых каналах с обеих сторон обнаружены гонады (тестикулы?).

Установлен клинический диагноз: Нарушение формирования пола, 46,XY. Выполнены лапароскопия, двустороннее удаление дисгенетичных гонад.

По данным гистологического исследования: гонады с обеих сторон представлены тканью яичка, в которой все трубочки замещены клетками Сертоли, придаток яичка справа обычного строения, в тазовых сумках группы клеток мезотелия (рис. 1).

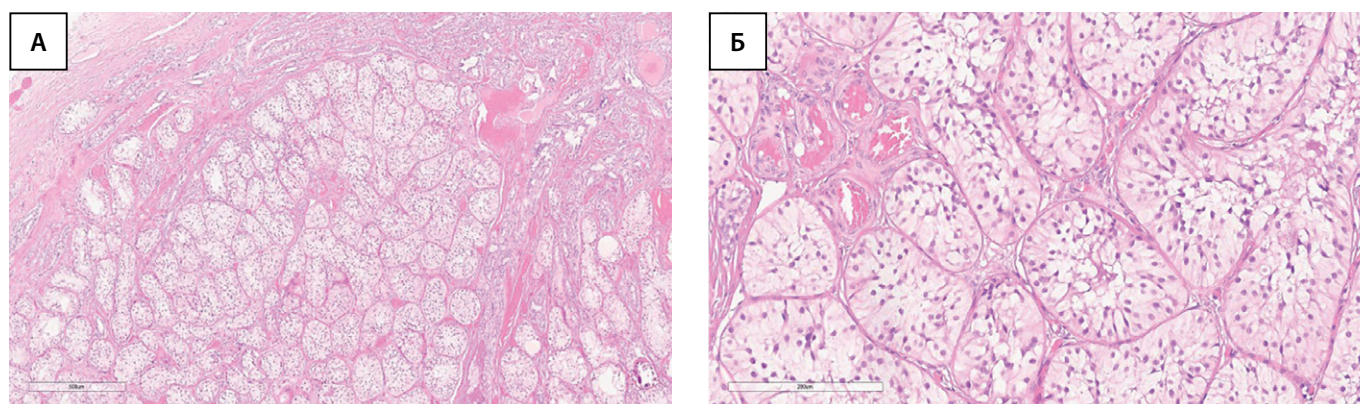


Рисунок 1. Ткань яичка (без признаков неопластических изменений).
А — окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$. Б. — окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

Для уточнения генеза заболевания проведено NGS, по результатам которого в гене *DHH* выявлен гомозиготный вариант с.419T>G:p.L140R, ранее не описанный, вероятно патогенный.

Учитывая данные литературы [4] о сочетании НФП с минифасцикулярной полинейропатией (МФПНП) при мутациях в *DHH*, несмотря на отсутствие клинических проявлений нейропатии, проведена электронейромиография (ЭНМГ), по данным которой выявлены признаки генерализованного симметричного умеренно выраженного аксонально-демиелинизирующего поражения моторных и сенсорных волокон периферических нервов верхних и нижних конечностей. Изменения более выражены в нижних конечностях (дистальные моторные и сенсорные ответы получены не были).

Девочке назначена заместительная гормональная терапия и рекомендовано наблюдение и ведение неврологом.

Клиническое наблюдение №2.

Больная Ч., фенотипическая девочка, впервые обратилась с жалобами на задержку полового развития в возрасте 14 лет. Из анамнеза известно, что родители пациентки аварцы по национальности и являются родственниками во втором поколении. При осмотре телосложение пропорциональное, стигмы дисэмбриогенеза отсутствовали, половой статус по Таннеру: В1, Р2, половые органы сформированы правильно, по женскому типу. В гормональном профиле выявлено значительное повышение гонадотропинов: ЛГ — 21 МЕ/л (0,03–3,9), ФСГ — 74 МЕ/л (0,68–6,7), на фоне низко-нормального уровня эстрадиола — 41,3 пмоль/л (40–240), АМГ — 0,1 нмоль/л (1,6–10,0), все другие тропные и стероидные гормоны определялись в пределах референсных значений. При УЗИ и МРТ органов малого таза: гонады ни в малом тазу, ни в паховых каналах не определялись, матка не визуализировалась, определялась дистальная часть влагалища. Определен кариотип 46,XY.

На основании проведенного обследования установлен диагноз «Нарушение формирования пола 46,XY, чистая ДГ». Пациентке проведена диагностическая лапароскопия, в ходе которой удалены маточные трубы с обеих сторон, дисгенетичные гонады. По данным гистологического исследования: «две гонады представлены примитивными семенными канатиками, функциональная активность отсутствует, герминативные клетки не просматриваются, данных за онкологический процесс не получено».

Для уточнения генеза заболевания проведено NGS, по результатам которого в гене *DHH* выявлен гомозиготный вариант с.419T>G:p.L140R, ранее не описанный, вероятно патогенный. Родители пациентки оказались гетерозиготными носителями выявленной мутации.

Пациентке проведена ЭНМГ, в ходе которой выявлены изменения, аналогичные случаю 1: признаки генерализованного симметричного умеренно выраженного аксонально-демиелинизирующего поражения моторных и сенсорных волокон периферических нервов верхних и нижних конечностей, выраженное сенсорное нарушение срединных, икроножных и правого глубокого малоберцового нервов аксонального характера, подтверждающее наличие генерализованной нейропатии. Таким

образом, несмотря на отсутствие каких-либо жалоб, ассоциированных с нейропатией, у пациентки на доклиническом уровне установлено наличие МФПНП. Рекомендовано наблюдение невропатологом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Высококонсервативное семейство белков Hedgehog — это группа сигнальных молекул, играющих центральную роль в развитии и регуляции процессов эмбрио- и морфогенеза. У млекопитающих обнаружены три гомолога полипептида Hedgehog: Desert (Dhh), Indian (Ihh) и Sonic (Shh). Shh участвует в формировании конечностей, закладке нервной трубки. Ihh регулирует развитие хондроцитов, формирование скелета. Dhh играет ключевую роль в развитии гонад. Показано, что у мышей Dhh начинает продуцироваться клетками Сертоли с 11,5 дней внутриутробного развития, через короткий промежуток времени после инициации экспрессии *Sry* (sex-determining region of the Y chromosome) [5]. *SRY* индуцирует активацию транскрипционных факторов, определяющих специализацию клеток бипотенциальной гонады в сторону яичка, в том числе появление первых, специфичных для яичка функционально активных клеток Сертоли. Секретируемый клетками Сертоли ДНН связывается с рецептором *PTCH1*, расположенным на предшественниках фетальных клеток Лейдига, запуская сигнальный путь hedgehog, который приводит к специализации стероидогенных клеток и активации экспрессии гена *NR5A1* (кодирующего стероидогенный фактор 1 — SF1). Последний является ключевым регулятором стероидогенеза в гонадах. Также ДНН регулирует дифференцировку перитубулярных миодных клеток и формирование семенных канатиков [6, 7]. В эксперименте на мышах показано, что самцы с нокаутом гена *Dhh* Δ имеют женский фенотип и слепо заканчивающееся влагалище, тогда как самки *Dhh* Δ фертильны [8]. Данное исследование демонстрирует эксклюзивную роль Dhh в дифференцировке яичка и отсутствие его влияния на формирование женской репродуктивной системы. Интересно, что, помимо важной роли в развитии мужской репродуктивной системы, Dhh принимает участие в формировании перинеуральной трубки и в развитии оболочек периферической нервной системы у лиц обоих полов.

У человека ген *DHH* (12q12-q13) состоит из 3 экзонов и кодирует белок из 396 аминокислотных остатков [9]. ДГ 46,XY вследствие патологических вариантных замен в гене *DHH* является редким аутосомно-рецессивным заболеванием. К настоящему времени в литературе описано не более 20 случаев. Фенотип описанных пациентов варьировал от правильного женского строения наружных половых органов до мошоночной формы гипоспадии, в большинстве случаев дериваты мюллеровых протоков отсутствовали. В 5 случаях в удаленных гонадах по данным гистологии имелись признаки малигнизации [10, 11].

Впервые в 1999 г. Umehara F. и соавт. [4] описали 46-летнюю женщину со смешанной формой ДГ 46,XY в сочетании с МФПНП, обусловленной гомозиготной миссенс-мутацией в гене *DHH*. Позже были описаны пациенты без МФПНП и с различными вариантами ДГ (чистая ДГ, смешанная ДГ). Среди описанных случаев патологические замены в гене *DHH* располагались во всех трех экзонах, без какой-либо преимущественной локализации [10–12].

Исключительная роль ДНН у человека в дифференцировке бипотенциальной гонады только при кариотипе 46,XY продемонстрирована Baldinotti F. и соавт. [13] при описании семейного варианта гомозиготной мутации с.554C>A, приводящей к стоп-кодону p.Ser185* в гене *DHH*. При наличии аналогичных гомозиготных мутаций у двух сестер с кариотипами 46,XY и 46,XX и подтвержденной у обеих МФПНП ДГ диагностирована только у сестры с кариотипом 46,XY, тогда как у сестры с кариотипом 46,XX нарушения репродуктивной функции отсутствовали.

В ряде последних научных публикаций обсуждается роль гетерозиготных вариантных замен в гене *DHH* при наличии у мужчин изолированной азооспермии, двустороннего крипторхизма или гипоспадии. Так, Mehta и соавт. [14] при анализе 125 нефертильных мужчин с азооспермией обнаружили в 6,6% случаев синонимичную замену с. 543C>T (p.His181His) в гене *DHH* и вставку G с.1156insG (p.Arg385fs) у пациента с двусторонним крипторхизмом и азооспермией. В работе Ayers и соавт. [10] описаны гетерозиготные замены в гене *DHH* среди пациентов с гипоспадией. Авторами предполагается наличие у данных пациентов дополнительных вариантов в интронных областях (что будет укладываться в рецессивный характер заболевания) либо наличие вариативной пенетрантности или дополнительных неустановленных изменений в других генах, участвующих в сигнальном пути ДНН [10].

В представленных нами описаниях 2 пациентов с женским фенотипом при кариотипе 46,XY выявлен ранее не описанный биаллельный вариант с.419T>G, приводящий к замене неполярной гидрофобной аминокислоты лейцина на полярную гидрофильную аминокислоту аргинин (p.L140R). Данная мутация определена как вероятно патогенная [2, 3]. Более того, у обоих пациентов установлено наличие МФПНП по данным ЭМНГ, что косвенно подтверждает нарушения в функции ДНН у наших пациентов.

Факт обнаружения одинаковой гомозиготной мутации у двух пациенток из разных семей, в которых оба родителя аварцы, позволяет предполагать наличие

«эффекта основателя» для данной вариантной замены. Полученные данные позволяют проводить медико-генетическое консультирование при планировании семьи и оценке рисков рождения детей с ДГ вследствие патологической вариантной замены в гене *DHH*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, впервые в России нами представлено описание случаев НФП 46,XY, обусловленных биаллельной мутацией в гене *DHH*. Данные наблюдения подчеркивают диагностическую ценность NGS, позволяющего одновременно анализировать широкий спектр генов-кандидатов при НФП, а также расширяют наши представления о механизмах дифференцировки тестикулярной ткани и патогенезе ДГ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Калинин Н.Ю., Батырова З.К. — концепция исследования, получение материала, интерпретация результатов, написание основного текста рукописи; Асатурова А.В. — проведение гистологического исследования ткани половых желез; Кострова И.Б., Колодкина А.А., Хабаб Г.Н. — получение материала, интерпретация результатов; Уварова Е.В., Тюльпачов А.Н. — редактирование актуальности и 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.

Согласие пациентов и их официальных представителей. Родители пациентов добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature*. 1990;346(6281):240-244. doi: <https://doi.org/10.1038/346240a0>
2. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-423. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
3. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // *Медицинская генетика*. — 2019. — Т. 18. — №2. — С. 3-23. [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Rukovodstvo po interpretatsii dannykh posledovatel'nosti DNK cheloveka, poluchennykh metodami massovogo parallel'nogo sekvenirovaniya (MPS) (redaktsiya 2018, versiya 2). *Medical Genetics*. 2019;18(2):3-23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
4. Umehara F, Yamaguchi N, Kodama D, et al. Polyneuropathy with minifascicle formation in a patient with 46XY mixed gonadal dysgenesis. *Acta Neuropathol*. 1999;98(3):309-312. doi: <https://doi.org/10.1007/s004010051085>
5. Bitgood MJ, McMahon AP. Hedgehog and Bmp genes are coexpressed at many diverse sites of cell-cell interaction in the mouse embryo. *Dev Biol*. 1995;172(1):126-138. doi: <https://doi.org/10.1006/dbio.1995.0010>
6. Yao HH-C. Desert Hedgehog/Patched 1 signaling specifies fetal Leydig cell fate in testis organogenesis. *Genes Dev*. 2002;16(11):1433-1440. doi: <https://doi.org/10.1101/gad.981202>
7. Clark AM, Garland KK, Russell LD. Desert hedgehog (Dhh) Gene Is Required in the Mouse Testis for Formation of Adult-Type Leydig Cells and Normal Development of Peritubular Cells and Seminiferous Tubules. *Biol Reprod*. 2000;63(6):1825-1838. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod63.6.1825>
8. Franco HL, Yao HHC. Sex and hedgehog: roles of genes in the hedgehog signaling pathway in mammalian sexual differentiation. *Chromosom Res*. 2012;20(1):247-258. doi: <https://doi.org/10.1007/s10577-011-9254-z>
9. Tate G, Satoh H, Endo Y, Mitsuya T. Assignment of Desert Hedgehog (DHH) to Human Chromosome Bands 12q12->q13.1 by in Situ Hybridization. *Cytogenetics and Cell Genetics*. 2000;88(1-2):93-94. doi: <https://doi.org/10.1159/000015495>

10. Ayers K, van den Bergen J, Robecka G, et al. Functional analysis of novel desert hedgehog gene variants improves the clinical interpretation of genomic data and provides a more accurate diagnosis for patients with 46,XY differences of sex development. *J Med Genet*. 2019;56(7):434-443. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105893>
11. Canto P, Söderlund D, Reyes E, Méndez JP. Mutations in the Desert hedgehog (DHH) Gene in Patients with 46,XY Complete Pure Gonadal Dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4480-4483. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0863>
12. Akter H, Hossain MS, Dity NJ, et al. Whole exome sequencing uncovered highly penetrant recessive mutations for a spectrum of rare genetic pediatric diseases in Bangladesh. *npj Genomic Med*. 2021;6(1):14. doi: <https://doi.org/10.1038/s41525-021-00173-0>
13. Baldinotti F, Cavallaro T, Dati E, et al. Novel Familial Variant of the Desert Hedgehog Gene: Clinical Findings in Two Sisters with 46,XY Gonadal Dysgenesis or 46,XX Karyotype and Literature Review. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(3):141-149. doi: <https://doi.org/10.1159/000485507>
14. Mehta P, Singh P, Gupta NJ, et al. Mutations in the desert hedgehog (DHH) gene in the disorders of sexual differentiation and male infertility. *J Assist Reprod Genet*. March 2021. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02140-1>

Рукопись получена: 21.05.2021. Одобрена к публикации: 07.06.2021. Опубликовано online: 30.06.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Батырова Залина Кимовна, к.м.н., с.н.с. [Zalina K. Batyrova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4997-6090>;
eLibrary SPIN: 7226-1949; e-mail: linadoctor@mail.ru

Кострова Ирина Борисовна [Irina B. Kostrova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-003-0112-3785>;
eLibrary SPIN: 9224-7047; e-mail: ira-kostrova@mail.ru

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

Уварова Елена Витальевна, член-корр. РАН, д.м.н. [Elena N. Uvarova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>; eLibrary SPIN: 1264-1293; e-mail: elena-uvarova@yandex.ru

Кумыкова Заира Хасановна, к.м.н. [Zaira Kh. Kumyкова, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7511-1432>;
eLibrary SPIN: 4346-6183; e-mail: zai-kumyкова@yandex.ru

Асатурова Александра Вячеславовна, д.м.н. [Alexandra V. Asaturova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8739-5209>; eLibrary SPIN: 8585-1446; e-mail: a.Asaturova@gmail.com

Хабас Григорий Николаевич, к.м.н. [Grigory N. Khabas, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5011-9152>;
eLibrary SPIN: 1264-1293; e-mail: khabas@list.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Калинченко Н.Ю., Батырова З.К., Асатурова А.В., Хабас Г.Н., Кострова И.Б., Колодкина А.А., Уварова Е.В., Кумыкова З.Х., Тюльпаков А.Н. Описание клинических случаев нарушений формирования пола 46,XY, обусловленных мутацией в гене *DHH*. Роль сигнального пути *DHH* в формировании пола // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 66. — №3. — С. 73-77. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12757>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kalinchenko NY, Batyrova ZK, Kostrova IB, Kolodkina AA, Uvarova EV, Kumyкова ZK, Asaturova AV, Khabas GN, Tiulpakov AN. Clinical Findings in Two patients with DSD 46XY caused by new variant of the Desert Hedgehog Gene and review of the literature of the role of *DHH* in sex development. *Problems of Endocrinology*. 2021;66(3):73-77. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12757>

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ



© О.Р. Григорян^{1*}, Р.К. Михеев¹, А.Н. Куринова¹, М.О. Чернова¹, Д.В. Сазонова¹, Р.Р. Ахматова¹, Л.И. Ибрагимова¹, Ю.С. Абсарова¹, Е.В. Шереметьева¹, Е.И. Дегтярева³, Е.Н. Андреева^{1,4}

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

⁴Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Возрастающая распространенность гестационного сахарного диабета (ГСД), высокая вероятность неблагоприятных исходов беременности для матери и плода, а также ряд отдаленных последствий при ГСД являются серьезной медико-социальной проблемой и диктуют необходимость его профилактики с помощью коррекции факторов риска, своевременной диагностики и эффективного лечения.

ЦЕЛЬ. Оценить структуру факторов риска развития ГСД, выявить взаимосвязь между ГСД, течением и исходами беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Ретроспективный анализ 79 историй болезни пациенток с подтвержденным ГСД в период с 2015 по 2017 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В структуре факторов риска для матери и плода наибольшее значение имеют возраст матери старше 30 лет (73,1%), отягощенная наследственность по сахарному диабету 2 типа (СД2) (30,8%), индекс массы тела (ИМТ) до беременности, соответствующий избыточной массе тела/ожирению (26,9%). Чаше встречалось такое осложнение, как оперативное родоразрешение пациенток путем операции кесарева сечения (47,4%). Частота остальных осложнений, таких как макросомия (9%), преждевременные роды (7,7%), врожденные пороки развития плода (5,1%), преэклампсия (5,1%) в целом оказалась ниже средней частоты осложнений ГСД, описанной в литературе, тем не менее, в 1,5–2 раза превысила среднепопуляционные показатели. В ходе статистического анализа полученных данных выявлено, что чем больше ИМТ матери до беременности, тем ниже оценка на 1-й минуте по шкале Апгар у новорожденного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Женщины с ГСД требуют интенсивного наблюдения за течением беременности и своевременной госпитализации для планового родоразрешения с целью снижения риска перинатальных осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность; гестационный сахарный диабет; гипергликемия; макросомия; преэклампсия.

COMPARATIVE IMPACT ANALYSIS OF RISK FACTORS ON THE COURSE AND OUTCOMES OF PREGNANCY WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

© Olga R. Grigoryan^{1*}, Robert K. Mikheev¹, Anastasia N. Kurinova¹, Maria O. Chernova¹, Daria V. Sazonova¹, Ravida R. Akhmatova¹, Liudmila I. Ibragimova¹, Yulia S. Absatarova¹, Ekaterina V. Sheremetyeva¹, Elena I. Degtyareva³, Elena N. Andreeva^{1,4}

¹Endocrinology Research Centre of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

⁴Moscow State University of Medicine and Dentistry of A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

BACKGROUND: The increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM), the high probability of unfavorable pregnancy outcomes for the mother and the fetus, as well as a number of long-term consequences in GDM are a serious medical and social problem and require the need for its prevention by correcting risk factors, timely diagnosis and effective treatment.

AIM: Analysis of risk factors for the development of gestational diabetes mellitus (GDM), the relationship between GDM, the course and outcomes of pregnancy.



MATERIALS AND METHODS: Retrospective analysis of 79 case histories of patients with confirmed GDM in the period from 2015 to 2017.

RESULTS: In the structure of risk factors for mother and fetus, age over 30 years (73.1%), burdened heredity for type 2 diabetes mellitus (T2DM) (30.8%), mother's pre-pregnancy body mass index (BMI) (overweight / obesity (26.9%)) had the greatest impact. Among the complications of pregnancy, the most common was the caesarean section (47.4%). The incidence of other complications (macrosomia (9%), premature birth (7.7%), congenital malformations of the fetus (5.1%), preeclampsia (5.1%) was lower than the average frequency of these complications in GDM, described in the literature. Nevertheless, it is 1.5–2 times higher than the average population indicators. In the course of statistical analysis of the data it was revealed, that the higher the mother's pre-pregnancy BMI, the lower the Apgar score for the first minute in the newborn.

CONCLUSION: Women with GDM require intensive monitoring of the course of pregnancy and timely hospitalization for planned delivery, and the provision of competent obstetric benefits.

KEYWORDS: *gestational diabetes mellitus; hyperglycemia; macrosomia; preeclampsia; pregnancy.*

ОБОСНОВАНИЕ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета (СД) [1]. При этом беременность рассматривается как непосредственный фактор риска развития гипергликемии в связи с физиологической перестройкой организма матери [1].

Согласно данным атласа Международной Федерации Диабета (International Diabetes Federation) 2019 г., беременность у 15,8% (20,4 млн) женщин сопровождалась гипергликемией, в 83,6% из этих случаев был установлен диагноз «гестационный сахарный диабет» [2]. В основе патогенеза данного состояния лежит недостаточная секреция инсулина бета-клетками поджелудочной железы женщины в ответ на закономерно развивающуюся во время беременности инсулинорезистентность (ИР) [3].

Во время беременности в организме женщины происходят генетически детерминированные изменения, главным образом направленные на создание оптимальных условий функционирования органов и систем беременной, обеспечивающих нормальное развитие плода. В I триместре наблюдается снижение гликемии натощак (в среднем на 0,5–1,0 ммоль/л), обусловленное как расходом глюкозы для обеспечения энергетических потребностей при формировании фетоплацентарного комплекса, так и уменьшением субстратов глюконеогенеза вследствие активного транспорта аминокислот через плаценту к плоду [4, 5]. Однако в дальнейшем прогрессирует ИР (↑ до 50–60% на 34–36-й неделях [6]), ключевым звеном развития которой является эндокринная функция плаценты — синтез плацентарного лактогена (плацентарного соматомаммоторпина) и прогестерона, обладающих контринсулярными свойствами [3]. Вклад в снижение чувствительности тканей к инсулину вносит и повышенный уровень кортизола вследствие стимуляции коры надпочечников беременной гипофизарным адренокортикотропным гормоном под воздействием плацентарного кортикотропин-рилизингового гормона [7, 8].

Также необходимо отметить ряд негормональных факторов, влияющих на развитие гипергликемии, таких как снижение физической активности беремен-

ной, повышение калорийности рациона, увеличение массы тела за счет жирового компонента, снижение моторики желудочно-кишечного тракта [9]. Ведущая роль в патогенезе связанных с гипергликемией осложнений беременности принадлежит микроциркуляторным нарушениям. Оксидативный стресс, индуцированный в ишемизированной плаценте, сопровождается активацией апоптоза, эндотелиальной дисфункцией с возможным развитием плацентарной недостаточности, преэклампсии, гипоксии плода [4, 10–12]. В ответ на гипергликемию матери у плода компенсаторно прогрессирует гиперинсулинемия [3, 6], приводящая к активации анаболических процессов и формированию макросомии (9,5%) [6, 11, 13]. Предрасполагающими факторами в развитии макросомии плода также являются: индекс массы тела (ИМТ) матери до беременности, гестационный возраст при родах, патологическая прибавка массы тела во время беременности, рост матери, артериальная гипертензия (АГ), курение. В родах макросомия плода увеличивает риски как со стороны плода (дистоция плечиков, переломы ключиц и травмы плечевого сплетения (1,3%), неврологическая симптоматика) [11], так и со стороны матери (кесарево сечение (КС), послеродовое гипотоническое кровотечение и глубокие разрывы промежности) [13]. Кроме того, гиперинсулинемия плода обуславливает принадлежность новорожденных от матерей с синдромом гипергликемии (в том числе, вследствие ГСД) к группе риска развития неонатальной гипогликемии (2,1%) [11].

Таким образом, возрастающая распространенность данного заболевания, высокая вероятность неблагоприятных исходов беременности для матери и плода, а также ряд отдаленных последствий при ГСД являются серьезной медико-социальной проблемой и диктуют необходимость его профилактики с помощью коррекции факторов риска, своевременной диагностики и эффективного лечения заболевания [1, 11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить структуру факторов риска развития ГСД, выявить взаимосвязь между ГСД, течением и исходами беременности путем ретроспективного анализа карт стационарных больных отделения патологии беременности Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва; ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва.

Время исследования. Период с 2015 по 2017 гг. (02.03.2015–06.09.2017).

Изучаемые популяции

Популяция: беременные пациентки, находившиеся на лечении в отделении патологии беременности.

Критерии включения: возраст от 18 до 40 лет; диагноз «гестационный сахарный диабет»; одноплодная беременность.

Критерии исключения: многоплодная беременность; беременность, наступившая после применения вспомогательных репродуктивных технологий; привычные интоксикации у матери (курение, алкоголизм, наркомания); прием пероральных сахароснижающих препаратов; манифестный (впервые выявленный) сахарный диабет во время беременности; сахарный диабет, диагностированный до беременности.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Сплошной способ формирования выборки.

Дизайн исследования:

- многоцентровое;
- наблюдательное (*обсервационное*);
- одномоментное ретроспективное;
- одновыборочное несравнительное.

Проведен ретроспективный анализ 79 историй родов стационарных беременных больных, находившихся на лечении в отделении патологии беременности ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с 2015 по 2017 гг.

МЕТОДЫ

Основной исход исследования

Получение данных о структуре факторов риска развития ГСД, проверка взаимосвязи между ГСД, течением беременности и ее исходами.

Методы регистрации исходов

В данном исследовании проведен анализ стационарных карт беременных по следующим параметрам: возраст, наследственность (наличие/отсутствие нарушений углеводного обмена (СД 2 типа и др.)), ИМТ матери при наступлении беременности, общая прибавка веса (ОПВ) за период гестации, паритет, акушерский анамнез (наличие в предыдущие беременности ГСД, крупных размеров и врожденных травм новорожденных, врожденных пороков развития (ВПР), а также наличие рубца на матке после операции КС), гинекологический анамнез (синдром поликистозных яичников (СПЯ) и др.),

соматический анамнез (в т.ч. эндокринопатии). Проанализированы: срок постановки диагноза ГСД; уровень глюкозы венозной плазмы натощак, показатели гликемии в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ); методы лечения ГСД (диета/инсулинотерапия); течение беременности; срок и методы родоразрешения, а также: масса плода по данным ультразвукового исследования (УЗИ) (не более чем за 10 дней до родоразрешения), массо-ростовые параметры новорожденных, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, наличие ВПР у новорожденных.

Диагностика ГСД проводилась согласно критериям Российского национального консенсуса «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» (2012 г.).

В исследовании использовался срок беременности, установленный по дате последней менструации, в случае менструальной дисфункции — по результатам скрининга I триместра (УЗИ в 11–13 нед 6 дней).

Преэклампсия (ПЭ) диагностировалась у пациенток при сроке беременности более 20 нед, наличии АГ (>140/90 мм рт. ст.), протеинурии (>300 мг/л в суточной моче), в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Диагностика ожирения проводилась в соответствии с показателями ИМТ до беременности.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился в программном пакете IBM SPSS Statistics 24.0. Количественные показатели представлены в виде: медиана; среднее $\pm$ стандартное отклонение; категориальные — в процентах и долях от целого. Статистически значимыми предполагались различия при $p < 0,05$ (отвергали нулевую гипотезу). Доли категориальных переменных сравнивали в таблицах сопряженности критерием χ^2 (или точным критерием Фишера, если ожидаемое число хотя бы в 1 ячейке таблицы было < 5). Влияние категориальных факторов на количественные переменные оценивали ANOVA или t-критерием Стьюдента. В случае дисперсионного анализа проводили post hoc анализ. Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев.

В работе были исследованы средние значения выбранных показателей: факторы риска развития ГСД, влияние осложнений ГСД для матери и плода. Исследована корреляция между гликемией и следующими параметрами: ИМТ матери до беременности, ОПВ матери, срок родоразрешения, масса плода при рождении, баллы по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения. Изучалась корреляция между ОПВ и следующими показателями: масса плода, баллы по шкале Апгар.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено на заседании этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России» от 16 января 2015 г. (протокол №2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана возраста пациенток составила 33,0 года [14]. Повторнобеременные составили 78% (62 женщины), из них повторнородящих — 51 (82%).

Медиана срока постановки диагноза — 26 нед гестации. Причем 32,1% беременных диагноз был поставлен позже 28 нед, что свидетельствовало о позднем выявлении нарушений углеводного обмена. Медиана задержки диагноза — 6,0 нед. В некоторых случаях более позднее выявление углеводных нарушений связано с отказом от проведения ПГТТ или с отсутствием проведения теста в рекомендуемые сроки.

Подавляющему большинству пациенток (91%) диагноз был поставлен по данным результата анализа глюкозы венозной плазмы натощак. Средний показатель гликемии при этом составил $5,49 \pm 0,45$ ммоль/л (минимум — 5,1 ммоль/л, максимум — 7,4 ммоль/л). Диагноз ГСД по результатам ПГТТ был поставлен 7 пациенткам (8,97%) (табл. 1).

В соответствии с проектом рекомендаций [1], пациенткам назначалась диета, при ее неэффективности, наличии УЗ-симптомов диабетической фетопатии (ДФ), в том числе наличии крупных размеров плода, врачами-эндокринологами инициировалась инсулинотерапия.

Получены статистические результаты краткосрочных осложнений ГСД для матери и новорожденного (рис. 1).

Предпочтительным методом родоразрешения у пациенток с ГСД являются роды через естественные родовые пути. Однако самым частым осложнением среди всех обследованных в данной выборке оказалась необходимость родоразрешения путем операции КС (37 случаев — 47,4%), что несколько превышает описанную в недавних исследованиях среднюю частоту данного осложнения у пациенток с ГСД (31–39,4%) [4, 15, 16] и практически в 2 раза выше средней частоты выполнения

операций КС в Российской Федерации (24–25%) [17]. Это обусловлено показаниями со стороны матери (наличие рубца на матке после предыдущей операции КС и миомэктомии, сочетанная экстрагенитальная патология, поздний репродуктивный возраст). Также данный факт объясняется более сложным контингентом женщин, которые наблюдаются и родоразрешаются в «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России. В 13,5% (5) случаев произведено КС в родах в экстренном порядке. Показанием послужило наличие клинически узкого таза, одной из причин которого является наличие крупного плода.

Поздние преждевременные роды в сроке $36 \pm 0,6$ нед были у 6 (7,7%) пациенток, что оказалось ниже описанной в литературе средней частоты преждевременных родов у женщин с ГСД (15–25%) и сопоставимо со значением данного показателя в среднем в популяции (6,4–8,6%) [14, 16, 18]. Учитывая отсутствие УЗ-симптомов ДФ у плода, благодаря удовлетворительной компенсации ГСД, остальные пациентки были родоразрешены в сроке $39 \pm 0,8$ нед.

Макросомия выявлена у 7 (9%) новорожденных, что оказалось в 2 раза ниже средней частоты макросомии плода при ГСД (16–21%) и сопоставимо со среднепопуляционным значением этого показателя (8,3–12,3%) [16, 18]. Данный факт подтверждает, что выявление ГСД и своевременное назначение лечения, в том числе инсулинотерапии, снижает риск рождения крупного плода. При этом средняя масса плода составила $3390,13 \pm 529,626$ г (минимум — 1700,0 г, максимум — 4540 г). Рождение детей более 4000 г зарегистрировано в группе женщин, которые находились на диетотерапии.

Таблица 1. Показатели глюкозотолерантного теста у пациенток с подтвержденным гестационным сахарным диабетом, ммоль/л

	Глюкоза венозной крови натощак (0 точка)	Глюкоза венозной крови через 1 ч (60-я минута)	Глюкоза венозной крови через 2 ч (120-я минута)
Медиана	4,90	10,60	8,03
Минимум	3,39	7,40	5,10
Максимум	5,67	11,50	10,00

Осложнения гестационного сахарного диабета (%)

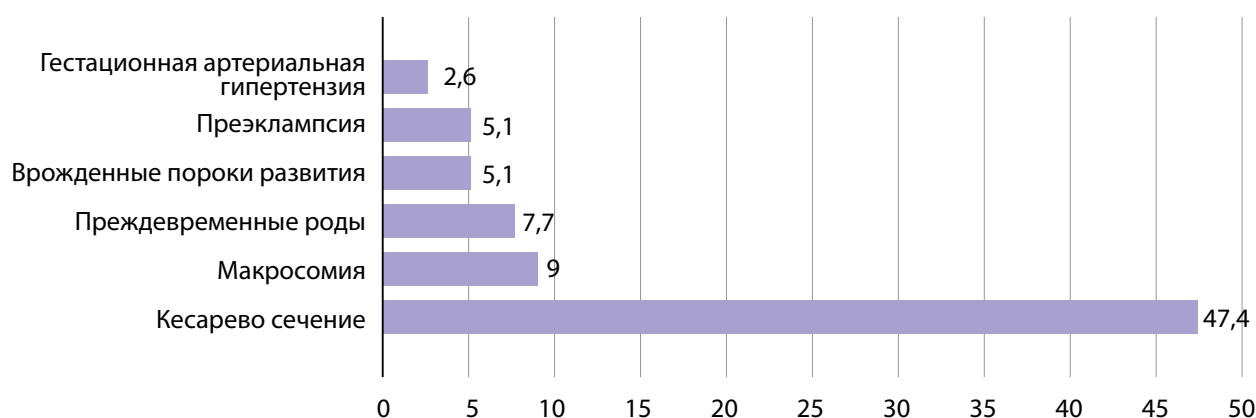


Рисунок 1. Осложнения гестационного сахарного диабета со стороны матери и плода.

Таблица 2. Прибавка массы тела матери с гестационным сахарным диабетом на момент постановки диагноза и за весь период беременности

	Минимум	Максимум	Медиана	Стандартная ошибка
Прибавка веса матери на момент постановки диагноза, кг	1,00	21,00	10,00	1,24
Общая прибавка веса матери, кг	5,00	25,00	13,00	0,62

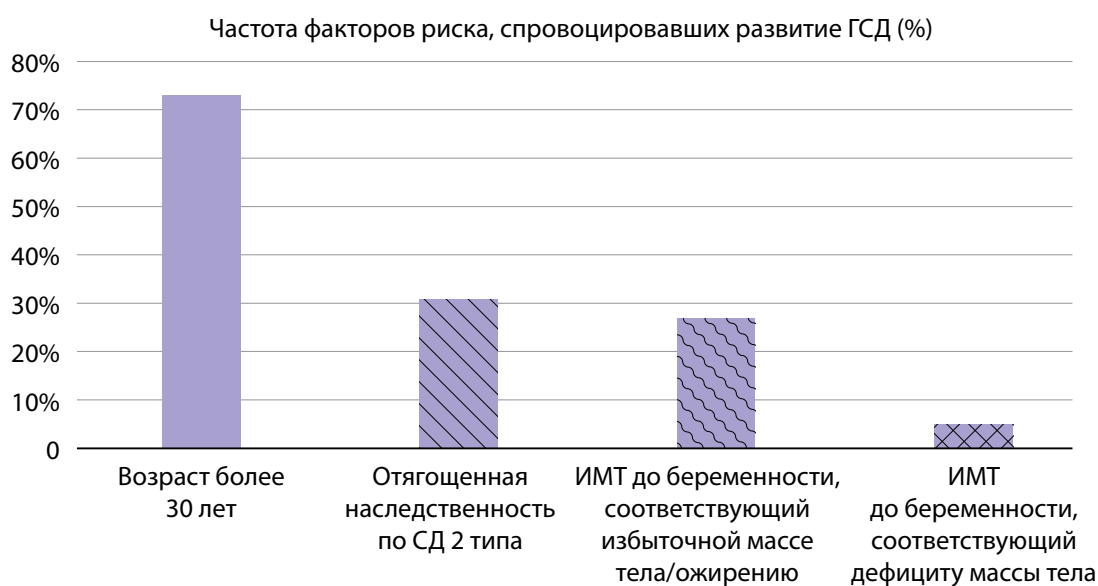


Рисунок 2. Факторы риска развития гестационного сахарного диабета

ВПР подтверждены при рождении у 4 новорожденных (5,1%), что также оказалось ниже описанной в литературе частоты ВПР при ГСД (8–9%) [16], но в 2 раза выше общепопуляционной (2,4%) [19]. Среди них: тетрада Фалло, дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), малая аномалия развития — дополнительная хорда левого желудочка, укорочение трубчатых костей. Малые аномалии ВПР сердца характерны для детей, рожденных пациентками с ГСД.

Умеренная ПЭ диагностирована в 4 случаях (5,1%), гестационная артериальная гипертензия (ГАГ) — в 2 (2,6%). Данные показатели в исследовании оказались на порядок ниже описанной в литературе частоты ПЭ (25–70%) [4, 18] и ГАГ (12,4%) [15] при ГСД и сопоставимы со среднепопуляционными показателями ПЭ (4–5%) [16]. Здесь стоит отметить, что хронической артериальной гипертензией (ХАГ) страдали 12 пациенток (15,38%). Всем пациенткам проводилась адекватная антигипертензивная терапия.

Случаев травматизма плода в родах не зафиксировано, что не соответствует данным литературы и, вероятнее всего, обусловлено грамотно оказанным акушерским пособием и тщательным выбором метода родоразрешения в исследуемой группе.

В проведенном исследовании медиана общей прибавки веса за беременность составила 13,00 кг, а максимальная прибавка веса — 25,00 кг (табл. 2).

Оценка новорожденного по шкале Апгар является интегративным показателем, определяющим состояние при рождении. Медиана балла по шкале Апгар на 1-й минуте составила 8, на 2-й — 9 баллов, что в целом соответствует среднепопуляционным значениям.

Также была проведена оценка частоты факторов риска развития ГСД (рис. 2).

Возраст старше 30 лет оказался самым распространенным фактором риска и составил 73,1% (58 пациенток). У 30,8% беременных наследственность была отягощена наличием родственников с СД 2 типа, что согласуется с рядом других исследований [14, 15, 20].

Высокий ИМТ до наступления беременности имели 26,9% исследуемых. Стоит отметить, что также присутствовали пациентки с дефицитом массы тела (5%). Более подробная информация по характеристикам ИМТ представлена на круговой диаграмме (рис. 3).

Среди исследуемых только у 3,8% был диагностирован ГСД в предыдущих беременностях; рождение крупного плода в исходе предыдущих беременностей было у 6,4%; диагноз СПЯ был поставлен в 3,8% случаев.

Исследован соматический анамнез пациенток.

Заболевания половой системы (гинекологические заболевания) выявлены у 65,38% участниц, заболевания сердечно-сосудистой системы — 37,18%, заболевания мочевыводящей системы — 25,9%, заболевания органов пищеварения — 21,79%, заболевания органов дыхания — 15,38%, заболевания эндокринной системы — 23,08%, психические расстройства и расстройства поведения — 1,28%, болезни глаза и придаточного аппарата — 37,18%, болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани — 7,7%.

Было изучено наличие корреляционной зависимости между гликемией и следующими параметрами: ИМТ матери до беременности, ОПВ матери, сроком родоразрешения, массой плода при рождении, балльной оценкой

Таблица 3. Оценка корреляционной зависимости между показателями гликемии при постановке диагноза гестационного сахарного диабета и факторами риска и исходами беременности

	Коэффициент корреляции Спирмена	P
Гликемия — ИМТ до беременности	-0,11	0,42
Гликемия — ОПВ	-0,09	0,73
Гликемия — срок родоразрешения	-0,04	0,78
Гликемия — масса плода	0,02	0,89
Гликемия — балл по Апгар 1	-0,06	0,67
Гликемия — балл по Апгар 2	-0,1	0,45

Распределение исследуемых пациенток с ГСД по ИМТ (%)

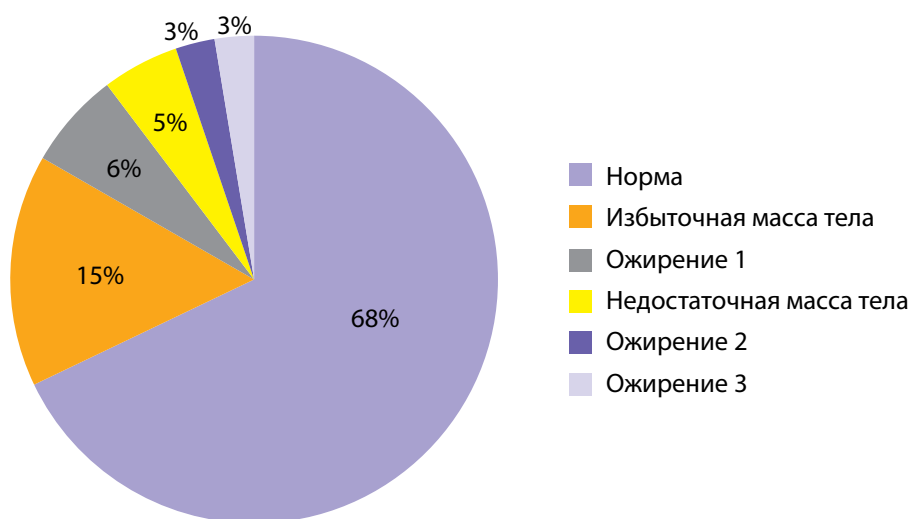


Рисунок 3. Индекс массы тела до беременности у исследуемых пациенток

по шкале Апгар. Однако положительной корреляции, как, например, в исследованиях Baz B., Riveline J.P. [6], выявлено не было (табл. 3).

Была исследована взаимосвязь между уровнем гликемии венозной плазмы натощак при постановке диагноза и наличием ВПР плода. Для изучения взаимосвязи использовался критерий Краскела–Уоллиса для независимых выборок — гипотеза не подтвердилась. Изучалась корреляция между ОПВ и следующими показателями: массой тела и оценкой состояния новорожденного по шкале Апгар. Корреляционной взаимосвязи, как, например, в исследованиях Erjavec K., Poljičanin T., а также

Pongcharoen T., Gowachirapant S. [21, 22], обнаружено не было (табл. 4).

В ходе исследования ожидалось получение данной корреляции, однако, исходя из полученных результатов, мы можем предположить, что большинству пациенток была оказана своевременная адекватная врачебная помощь: скрининг, наблюдение, консультирование, лечение и контроль за выполнением рекомендаций, что повышало комплаентность женщин, которые добросовестно выполняли все назначения, соблюдали диету, что и привело к разрыву связи. Кроме того, исследована корреляция между ИМТ матери до беременности с балльной оценкой новорожденного по шкале Апгар. Выявлено, что чем больше ИМТ матери до беременности, тем ниже балл по шкале Апгар на 1-й минуте после рождения (табл. 5, рис. 4). Такой же результат был получен в исследовании, проведенном Pongcharoen T., Gowachirapant S. [22]. Также была исследована взаимосвязь между уровнем глюкозы плазмы крови матери и СПЯ. По итогам проверки гипотезы с помощью критерия U Манна–Уитни нулевая гипотеза была принята, то есть взаимосвязи выявлено не было, однако стоит сказать, что было всего 3 пациентки с СПЯ в анамнезе, поэтому результат может быть не достоверен.

Таблица 4. Оценка корреляционной зависимости между общей прибавкой веса и исходами беременности со стороны плода

	Коэффициент корреляции Спирмена	P
ОПВ — масса плода	0,162	0,203
ОПВ — Апгар 1	0,36	0,79
ОПВ — Апгар 2	-0,015	0,91

Таблица 5. Оценка корреляционной зависимости между индексом массы тела матери до беременности и баллами по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах

	Коэффициент корреляции Спирмена	P
ИМТ до беременности — Апгар 1	-0,05	0,03
ИМТ до беременности — Апгар 2	-0,16	0,23

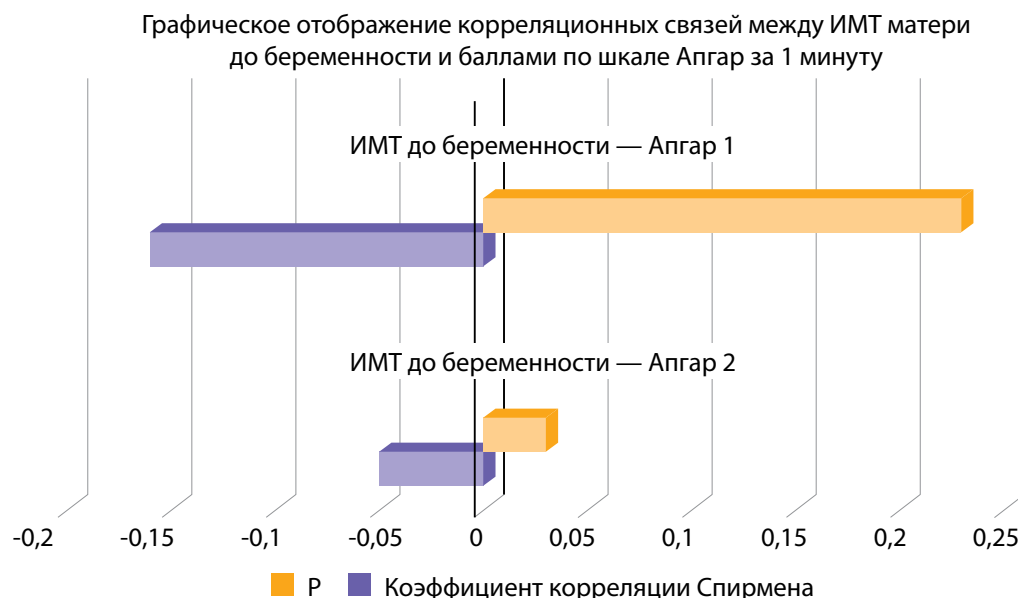


Рисунок 4. Оценка корреляционной зависимости между индексом массы тела матери до беременности и баллами по шкале Апгар за 1-ю минуту

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ структуры факторов риска у беременных с ГСД показал, что это: возраст более 30 лет (73,1%), отягощенная наследственность по СД2 (30,8%), ИМТ до беременности, соответствующий избыточной массе тела/ожирению (26,9%). Была изучена частота осложнений беременности и ее исходов в группе данных пациенток. Частота родоразрешения путем операции КС составила 47,4%; макросомии — 9%; преждевременных родов — 7,7%, из чего можно сделать вывод, что пациентки, страдающие ГСД, требуют более тщательного наблюдения за течением беременности, состоянием плода и своевременной госпитализации для подготовки к родоразрешению при наличии макросомии, что снижает риск травматизации плода во время родов.

В исследовании не было выявлено ожидаемой корреляционной зависимости между уровнем глюкозы плазмы крови матери и ИМТ матери до беременности ($r_s = -0,11$; $p = 0,42$), сроком родоразрешения ($r_s = -0,04$; $p = 0,78$), баллами по шкале Апгар на 1-й ($r_s = -0,06$; $p = 0,67$) и 5-й минутах ($r_s = -0,1$; $p = 0,45$). В исследовании не обнаружилось корреляции между ОПВ и следующими показателями: массой плода ($r_s = 0,36$; $p = 0,79$), баллами по шкале Апгар на 1-й ($r_s = 0,36$; $p = 0,79$) и 5-й ($r_s = -0,015$; $p = 0,91$) минутах. Исходя из полученных данных, мы можем предположить, что большинство участниц исследования получили своевременную врачебную помощь: адекватное лечение и тщательное наблюдение, а также наблюдалась высокая комплаентность пациенток, которые находились под контролем специалистов

и соблюдали рекомендации, что и привело к разрыву ожидаемой связи и полученным результатам.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках Государственного задания «Центральные и периферические патофизиологические механизмы развития болезней жировой ткани с учетом клинических и гормональных характеристик» 2020–2022 гг.

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

Участие авторов. Григорян О.Р. — разработка концепции, составление плана рукописи и редактирование; Михеев Р.К. — сбор и обработка материала, написание рукописи; Куринова А.Н. — обработка материала, написание рукописи; Чернова М.О. — анализ данных, интерпретация результатов, написание рукописи; Сазонова Д.В. — обработка материала, написание рукописи; Ахматова Р.Р. — сбор и обработка материала, написание статьи, формирование выводов; Ибрагимов Л.И. — анализ данных, внесение в рукопись важных правок; Абсатарова Ю.С. — редакция, обработка материала, формирование выводов; Шереметьева Е.В. — редактирование, обработка материала, формирование выводов; Дегтярева Е.И. — анализ данных, внесение в рукопись важных правок; Андреева Е.Н. — идея, концепция и редактирование статьи.

Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и 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. Проект клинических рекомендаций по гестационному сахарному диабету. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение. Российская ассоциация эндокринологов. Российское общество акушеров-гинекологов; 2020. Доступно по: https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/kr_gsd_2020.pdf [Proekt klinicheskikh rekomendatsii po gestatsionnomu sakharnomu diabētu. Diagnostika, lechenie, akusherskaya taktika, poslerodovoe nablyudenie. Rossiiskaya assotsiatsiya endokrinologov. Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov; 2020. Available from: https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/kr_gsd_2020.pdf (In Russ.)].
2. IDF Diabetes Atlas. 9th edition. Brussels; 2019. International Diabetes Federation.
3. Plows J, Stanley J, Baker P, et al. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3342. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>
4. Аржанова О.Н., Кветной И.М., Полякова В.О., и др. Акушерские и патоморфологические особенности течения беременности у женщин с сахарным диабетом // Журнал акушерства и женских болезней. — 2011. — Т. 60. — №3. — С. 44-48. [Arzhanova ON, Kvetnoi IM, Polyakova VO, et al. Akusherskie i patomorfologicheskie osobennosti techeniya beremennosti u zhenshchin s sakharnym diabétom. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2011;60(3):44-48. (In Russ.)].
5. Ордынский В.Ф., Макаров О.В. Сахарный диабет и беременность. Перинатальная ультразвуковая диагностика / Сахарный диабет и беременность. М.: Видар-М; 2010. С. 212-219. [Ordynskii VF, Makarov OV. *Sakharnyi diabet i beremennost'. Perinatal'naya ul'trazvukovaya diagnostika*. In: *Sakharnyi diabet i beremennost'*. Moscow: Vidar-M; 2010. P. 212-219. (In Russ.)].
6. Baz B, Riveline J-P, Gautier J-F. Endocrinology of pregnancy: Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(2):R43-R51. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0378>
7. Gangestad SW, Caldwell Hooper AE, Eaton MA. On the function of placental corticotropin-releasing hormone: a role in maternal-fetal conflicts over blood glucose concentrations. *Biol Rev*. 2012;87(4):856-873. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2012.00226.x>
8. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, et al. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19(4):259-270. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.390>
9. Alfadhli EM. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med J*. 2015;36(4):399-406. doi: <https://doi.org/10.15537/smj.2015.4.10307>
10. Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2015;15(3):9. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0579-4>
11. Metzger BE, Coustan DR, Trimble ER. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *Clin Chem*. 2019;65(7):937-938. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2019.303990>
12. Григорян О.Р., Ибрагимова Л.И., Дегтярева Е.И., и др. Дифференциальные особенности патологии плаценты и нарушений маточно-плацентарного кровообращения при сахарном диабете 1-го, 2-го типов и гестационном сахарном диабете // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2020. — Т. 19. — №1 — С. 77-82. [Grigoryan OR, Ibragimova LI, Degtyareva EI, et al. Differential specificities of placental pathologies and uteroplacental malperfusion in types 1 and 2 diabetes mellitus and gestational diabetes. *Vopr Ginekolog akusherstva i Perinatol*. 2020;19(1):77-82. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-1-77-82>
13. Карасева Е.В., Гузий Е.А. Гестационный сахарный диабет и макросомия // Журнал научных статей здоровья и образование в XXI веке. — 2018. — Т. 20. — №3. — С. 57-60. [Karaseva EV, Guziy EA. Gestational diabetes mellitus and macrosomia. *J Sci Artic Heal Educ Millenn*. 2018;20(3):57-60. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-3-57-60>
14. Белоцерковцева Л.Д., Конченкова Е.Н., Киличева И.И., Иванников С.Е. Ведение беременности при гестационном сахарном диабете // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2020. — Т. 19. — №3. — С. 40-44. [Belotserkovtseva LD, Konchenkova EN, Kilicheva II, Ivannikov SE. Management of pregnancy in gestational diabetes mellitus. *Vopr Ginekolog akusherstva i Perinatol*. 2020;19(3):40-44. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-3-40-44>
15. Muche AA, Olayemi OO, Gete YK. Effects of gestational diabetes mellitus on risk of adverse maternal outcomes: A prospective cohort study in Northwest Ethiopia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-020-2759-8>
16. Епишкина-Минина А.А., Хамошина М.Б., Грабовский В.М., и др. Гестационный сахарный диабет: современное состояние проблемы // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. — 2018. — Т. 6. — №3. — С. 23-29. [Epishkina-Minina AA, Khamoshina MB, Grabovsky VM, et al. Gestational diabetes mellitus: current state of the problem. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018;6(3):23-29. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-13903>
17. Гурьев Д.Л., Охупкин М.Б., Гурьева М.С., и др. Снижение частоты кесарева сечения и перинатальных потерь в стационаре уровня 3А с использованием классификации Робсона // Доктор.Ру. — 2019. — Т. 4 — №159. — С. 8-13. [Gur'ev DL, Okhapkin MB, Gur'eva MS, et al. Using the Robson classification to reduce rates of cesarean section and perinatal loss in a 3A-level hospital. *Doktor.Ru*. 2019;4(159):8-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-159-4-8-130>
18. Янкина С.В., Шатрова Н.В., Берстнева С.В., Павлов Д.Н. Особенности течения и исходы беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. — 2018. — Т. 26. — №1. — С. 96-105. [Yankina SV, Shatrova NV, Berstneva SV, Pavlov DN. Pregnancy course and outcome peculiarities in women with gestational diabetes mellitus. *IP Pavlov Russ Med Biol Her*. 2018;26(1):96-105. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ201826196-105>
19. Жученко Л.А. Первичная массовая профилактика фолат-зависимых врожденных пороков развития. Первый российский опыт: автореф. дис. ...д-ра мед. наук. — М.: 2009. [Zhuchenko LA. *Pervichnaya massovaya profilaktika folat-zavisimyykh vrozhdennykh porokov razvitiya. Pervyy rossiiskii opyt*. [dissertation]. Moscow; 2009. (In Russ.)].
20. Zhuang W, Lv J, Liang Q, et al. Adverse effects of gestational diabetes-related risk factors on pregnancy outcomes and intervention measures. *Exp Ther Med*. 2020;20:3361-3367. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9050>
21. Erjavec K, Poljičanin T, Matijević R. Impact of the Implementation of New WHO Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes Mellitus on Prevalence and Perinatal Outcomes: A Population-Based Study. *J Pregnancy*. 2016;2016:1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/2670912>
22. Pongcharoen T, Gowachirapant S, et al. Pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain in Thai pregnant women as risks for low birth weight and macrosomia. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016;25(4):810-817. doi: <https://doi.org/10.6133/apjcn.092015.41>

Рукопись получена: 27.04.2021. Одобрена к публикации: 10.05.2021. Опубликовано online: 30.06.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Григорян Ольга Рафаэлевна, д.м.н., профессор [Olga R. Grigoryan, MD, PhD, professor]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4979-7420>; eLibrary SPIN: 3060-8242; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Михеев Роберт Константинович, ординатор [Robert K. Mikheev, MD, resident]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5826-3186>; eLibrary SPIN: 9767-8468; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Куринова Анастасия Нарановна, ординатор [Anastasia N. Kurinova, MD, resident];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3914-7910>; eLibrary SPIN: 6425-3819, e-mail: anastasiakurinova@gmail.com

Чернова Мария Олеговна, ординатор [Maria O. Chernova, MD, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-4588>; eLibrary SPIN: 7765-3872; e-mail: maryblack22@mail.ru

Сазонова Дарья Вячеславовна, ординатор [Daria V. Sazonova, MD, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6838-9487>; eLibrary SPIN: 8534-2190, e-mail: sazonova_dv@mail.ru

Ахматова Равида Радионовна, ординатор [Ravida R. Akhmatova, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8242-3415>; eLibrary SPIN: 5238-9956; e-mail: ravida.akhmatova@mail.ru

Ибрагимова Людмила Ибрагимовна, к.м.н. [Liudmila I. Ibragimova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3535-520X>; eLibrary SPIN: 5013-8222; e-mail: ibragimovaljudmila@gmail.com

Шереметьева Екатерина Викторовна, к.м.н. [Ekaterina V. Sheremetyeva, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0254>; eLibrary SPIN: 9413-5136; e-mail: s1981k@yandex.ru

Абсатарова Юлия Сергеевна, к.м.н. [Yulia S. Absatarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0696-5367>; eLibrary SPIN: 2220-9464; e-mail: korsil2008@ya.ru

Дегтярева Елена Ивановна, к.м.н. [Elena I. Degtyareva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8341-4449>; eLibrary SPIN: 5641-6913; e-mail: eidegtyareva@gmail.com

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; eLibrary SPIN: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Григорян О.Р., Михеев Р.К., Куринова А.Н., Абсатарова Ю.С., Чернова М.О., Сазонова Д.В., Ахматова Р.Р., Ибрагимова Л.И., Шереметьева Е.В., Дегтярева Е.И., Андреева Е.Н. Сравнительный анализ влияния факторов риска на течение и исходы беременности при гестационном сахарном диабете // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №3. — С. 78-86. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12756>

TO CITE THIS ARTICLE:

Grigoryan OR, Mikheev RK, Kurinova AN, Chernova MO, Sazonova DV, Akhmatova RR, Ibragimova LI, Absatarova YS, Sheremetyeva EV, Degtyareva EI, Andreeva EN. Comparative impact analysis of risk factors on the course and outcomes of pregnancy with gestational diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(3):78-86. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12756>

