

TOM 67 №4 2021
2021 VOL. 67 ISS. 4

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

Problems of Endocrinology

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Научно-практический
рецензируемый журнал



Эндокринологический
научный центр



Российская
ассоциация эндокринологов



WWW.PROBL-ENDOJOURNALS.RU

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

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

«ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»

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

ИНДЕКСАЦИЯ:**РИНЦ**

(Российский индекс научного цитирования),

Web of Science (Russian Science Citation Index – RSCI, BIOSIS Previews),

SCOPUS,

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

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2018

0,435*

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

Контакты редакции:

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

Отпечатано в типографии:

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

Зав. редакцией Е.В. Шереметьева

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

Сдано в набор 11.08.2021 г.
Подписано в печать 30.08.2021 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, №4

Июль-Август

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 4 July-August 2021

BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENCE EDITORS

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

RESPONSIBLE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

С О Д Е Р Ж А Н И Е TABLE OF CONTENTS

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ		EDITORIAL
Н.Г. Мокрышева, Е.В. Ковалева, А.К. Еремкина РЕГИСТРЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	4	Mokrysheva N.G., Kovaleva E.V., Eremkina A.K. REGISTRIES OF PARATHYROID GLANDS DISEASES IN THE RUSSIAN FEDERATION
ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ И ПРЕПОДАВАНИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИИ		ENDOCRINOLOGY HEALTHCARE NETWORK AND PROFESSIONAL EDUCATION
Е.В. Ковалева, А.К. Еремкина, А.Р. Айнетдинова, А.П. Милиутина, Н.Г. Мокрышева ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ РЕГИСТР ГИПОПАРАТИРЕОЗА С СИСТЕМОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ	8	Kovaleva E.V., Eremkina A.K., Ajnetdinova A.R., Miliutina A.P., Mokrysheva N.G. THE RUSSIAN REGISTRY OF CHRONIC HYPOPARATHYROIDISM AND CLINICAL DECISION SUPPORT SYSTEM INTEGRATION
НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА		CARBOHYDRATES METABOLISM DISTURBANCES
В.В. Нероев, Н.Б. Чеснокова, О.А. Кост, Т.Д. Охотимская, Т.А. Павленко, О.В. Безнос, П.В. Биневский, О.А. Лисовская БРАДИКИНИН И АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩИЙ ФЕРМЕНТ В КРОВИ БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ И ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)	13	Neroev V.V., Chesnokova N.B., Kost O.A., Okhotsimskaya T.D., Pavlenko T.A., Beznos O.V., Binevsky P.V., Lisovskaya O.A. BRADYKININ AND ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME IN SERUM OF PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY AND THE PROGNOSIS OF DIABETIC MACULAR EDEMA DEVELOPMENT (PILOT STUDY)
БОЛЕЗНИ КОСТНОЙ И ЖИРОВОЙ ТКАНИ		BONES & ADIPOSE TISSUES DISEASES
Я.Р. Тимашева, Ж.Р. Балхиярова, О.В. Кочетова СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ОЖИРЕНИЯ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, РОЛЬ МИКРОБИОМА И ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К COVID-19	20	Timasheva Y.R., Balkhiyarova Z.R., Kochetova O.V. CURRENT STATE OF THE OBESITY RESEARCH: GENETIC ASPECTS, THE ROLE OF MICROBIOME, AND SUSCEPTIBILITY TO COVID-19
О.В. Васюкова, Ю.В. Касьянова, П.Л. Окорокров, О.Б. Безлепкина МИОКИНЫ И АДИПОМИОКИНЫ: МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ИЛИ УНИКАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ?	36	Vasyukova O.V., Kasyanova Y.V., Okorokov P.L., Bezlepkin O.B. MYOKINES AND ADIPOMYOKINES: INFLAMMATORY MEDIATORS OR UNIQUE MOLECULES OF TARGETED THERAPY FOR OBESITY?
ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY
К.Д. Кокорева, И.С. Чугунов, О.Б. Безлепкина ВРОЖДЕННЫЙ ИЗОЛИРОВАННЫЙ ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ: КЛИНИЧЕСКИЙ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ	46	Kokoreva K.D., Chugunov I.S., Bezlepkin O.B. MOLECULAR GENETICS AND PHENOTYPIC FEATURES OF CONGENITAL ISOLATED HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM
А.В. Болмасова, М.А. Меликян, З.Ш. Гаджиева, А.А. Пучкова, А.В. Дегтярева, В.А. Петеркова ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОПИТУИТАРИЗМ ПРИ ДЕЛЕЦИЯХ 18 ХРОМОСОМЫ	57	Bolmasova A.V., Melikyan M.A., Gadzhieva Z.S., Puchkova A.A., Degtyareva A.V., Peterkova V.A. CONGENITAL HYPOPIUITARISM WITH MONOSOMY OF CHROMOSOME 18
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		CLINICAL ENDOCRINOLOGY
Е.В. Ковалева, А.К. Еремкина, Ю.А. Крупинова, С.С. Мирная, И.В. Ким, Н.С. Кузнецов, Е.Н. Андреева, Т.Л. Каронова, И.В. Крюкова, А.М. Мудунов, И.В. Слепцов, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева, И.И. Дедов ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ГИПОПАРАТИРЕОЗУ	68	Kovaleva E.V., Eremkina A.K., Krupinova J.A., Mirnaya S.S., Kim I.V., Kuznetsov N.S., Andreeva E.N., Karonova T.L., Kryukova I.V., Mudunov A.M., Sleptcov I.V., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G., Dedov I.I. REVIEW OF CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR HYPOPARATHYROIDISM
Е.А. Трошина, Н.П. Маколина, Е.С. Сенюшкина, Л.В. Никанкина, Н.М. Малышева, А.В. Фетисова ЙОДОДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ТЕКУЩЕЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ В БРЯНСКОЙ ОБЛАСТИ	84	Troshina E.A., Makolina N.P., Senyushkina E.S., Nikankina L.V., Malysheva N.M., Fetisova A.V. IODINE DEFICIENCY DISORDERS: CURRENT STATE OF THE PROBLEM IN THE BRYANSK REGION
Н.Г. Мокрышева, А.К. Еремкина, С.С. Мирная, Ю.А. Крупинова, И.А. Воронкова, И.В. Ким, Д.Г. Бельцевич, Н.С. Кузнецов, Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская, М.В. Дегтярев, Л.В. Егшатын, П.О. Румянцев, Е.Н. Андреева, М.Б. Анциферов, Н.В. Маркина, И.В. Крюкова, Т.Л. Каронова, С.В. Лукьянов, И.В. Слепцов, Н.Б. Чагай, Г.А. Мельниченко, И.И. Дедов КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРВИЧНОМУ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗУ, КРАТКАЯ ВЕРСИЯ	94	Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Krupinova J.A., Mirnaya S.S., Voronkova I.A., Kim I.V., Beltsevich D.G., Kuznetsov N.S., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Degtyarev M.V., Egshatyan L.V., Rumiantsev P.O., Andreeva E.N., Antsiferov M.B., Markina N.V., Kryukova I.V., Karonova T.L., Lukyanov S.V., Sleptcov I.V., Chagai N.B., Melnichenko G.A., Dedov I.I. THE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM, SHORT VERSION



РЕГИСТРЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



© Н.Г. Мокрышева, Е.В. Ковалева*, А.К. Еремкина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

На сегодняшний день наиболее важным и рациональным способом организации эндокринной службы в масштабах страны, осуществляющей преемственность, маршрутизацию, а также расчет необходимых объемов оказания медицинской помощи, представляется создание единой карты ведения эндокринного больного (Эндокарты).

Необходимыми этапами создания единой Эндокарты являются информационно-аналитические платформы регистров эндокринопатий, уже сейчас поставляющие информацию об основных эпидемиологических и клинических характеристиках социально значимых заболеваний, таких как сахарный диабет.

Учитывая отсутствие широкомасштабных эпидемиологических данных по проблемам заболеваний околощитовидных желез — первичного гиперпаратиреоза и гипопаратиреоза, внедрение и ведение регистров по этим нозологиям с возможностью удаленного доступа к информации по регионам, безусловно, обладает высоким уровнем практической новизны и научного потенциала.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *первичный гиперпаратиреоз; гипопаратиреоз; регистры; паратгормон.*

REGISTRIES OF PARATHYROID GLANDS DISEASES IN THE RUSSIAN FEDERATION

© Natalia G. Mokrysheva, Elena V. Kovaleva*, Anna K. Eremkina

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

The most important and effective way to organize nationwide the healthcare, as well as monitoring and routing for patients with endocrine diseases, is the creation of an unified medical record (Endocard). The Endocard is also aimed at maximizing the opportunity for professionals and researchers on various scientific issues. Registries are the potential informational and analytical platform to achieve this goal. They include the basic information on the epidemiological and clinical features of the most severe diseases such as diabetes mellitus. Given the lack of large-scale epidemiological data on the parathyroid glands pathology — primary hyperparathyroidism and hypoparathyroidism — the registers of these diseases that collects a common dataset and clinician and patient reported outcomes are of particular interest.

KEYWORDS: *primary hyperparathyroidism; hypoparathyroidism; registers; parathyroid hormone.*

ВВЕДЕНИЕ

Околощитовидные железы (ОЩЖ) — железы эндокринной системы, являющиеся важнейшими регуляторами минерального обмена. Поддержание стабильного уровня кальция крови происходит за счет продукции и секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) ОЩЖ. В условиях его избытка, при опухолевой трансформации ОЩЖ развивается первичный гиперпаратиреоз, при его недостатке — гипопаратиреоз. Оба состояния не только напрямую воздействуют на фосфорно-кальциевый обмен, но и оказывают влияние на многие другие органы и системы, в частности сердечно-сосудистую систему, почки и костную ткань.

Практика создания и ведения регистров пациентов в последнее время становится все более актуальной в медицинском сообществе. Интерес к регистрации пациентов с различными нозологиями обусловлен потребностью в адекватной и точной информации о клиническом течении заболевания, эффективности применяемых медицинских мероприятий, мерах профилактики в условиях реальной клинической прак-

тики. Использование регистра в системе здравоохранения государства является удобным и доступным инструментом для решения большого количества организационных и исследовательских задач.

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — заболевание, характеризующееся гиперсекрецией ПТГ вследствие первичного поражения ОЩЖ и проявляющееся нарушением фосфорно-кальциевого обмена с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем.

Спорадическим ПГПТ является в 90–95% случаев, около 5–10% случаев ПГПТ составляют наследственные формы и проявляются либо как изолированное заболевание, либо в сочетании с другими клиническими проявлениями [1, 2]. ПГПТ, сопровождающийся гиперплазией нескольких ОЩЖ или множественными аденомами, как правило, сочетается с наследственными синдромами: множественными эндокринными

неоплазиями типа (МЭН)-1, МЭН-2, МЭН-4, синдромом гиперпаратиреоза с опухолью нижней челюсти (hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome, HPT-JT), семейным изолированным гиперпаратиреозом и семейной гипокальциурической гиперкальциемией (familial hypocalciuric hypercalcemia, FHH) [3–6].

ПГПТ ассоциирован с поражением многих систем организма, с повышением смертности, в том числе из-за снижения функции почек, развития остеопороза с риском низкотравматических переломов. По данным ряда исследований, у пациентов с ПГПТ существует более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что также приводит к повышению смертности от них по сравнению с общей популяцией. Большинство работ указывает на то, что повышенный уровень сывороточного кальция является независимым предиктором смерти от ССЗ [7, 8].

ПГПТ относится к одним из наиболее распространенных эндокринопатий, занимая третье место после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы по данным зарубежных источников. В общей популяции распространенность ПГПТ составляет в среднем около 0,86–1% [9]. За последние десятилетия отмечено резкое увеличение заболеваемости ПГПТ, в большей степени за счет выявления бессимптомных форм заболевания, не сопровождающихся высокой гиперкальциемией и ассоциированных с ней осложнений.

Для оценки выявляемости ПГПТ и его эпидемиологической составляющей, а также характеристики его форм в Российской Федерации (РФ) был создан Всероссийский онлайн-регистр ПГПТ. В настоящее время в базе данных (онлайн-регистре) содержатся данные более чем о 4400 пациентах из 79 регионов РФ (рис. 1).

Средний возраст больных на момент постановки диагноза составляет $56,7 \pm 13$ лет, что согласуется с результатами зарубежных исследований. Отмечается значимое превалирование заболевания среди женщин. Активная фаза заболевания на момент представления данных зарегистрирована у 59% пациентов, при этом у большинства (58,8%) верифицированы ПГПТ-ассоциированные осложнения со стороны почек и костей. В случае симптомной формы по сравнению с бессимптомным течением ПГПТ выявляются достоверно более высокие уровни ПТГ и кальция в сыворотке крови, таким образом они могут рассматриваться как некие индикаторы тяжести течения заболевания на момент первичной постановки диагноза ($p < 0,05$).

Особое внимание в рамках работы регистра уделяется наследственным формам ПГПТ, в том числе в составе МЭН, и злокачественному поражению околощитовидных желез. Клиническим критериям синдромов МЭН-1 и МЭН-2А соответствуют 669 пациентов, средний возраст $43,62 \pm 15,9$ года. Генетическое тестирование проведено 114 человек (2,7%). Среди них мутации в гене *MEN1* зафиксированы в 1,7% случаев (71/4176) и в гене *CDC73* — в 0,14% случаев (6/4176). 7 пациентов имеют сочетание ПГПТ и медуллярного рака щитовидной железы. Результаты послеоперационного морфологического исследования свидетель-

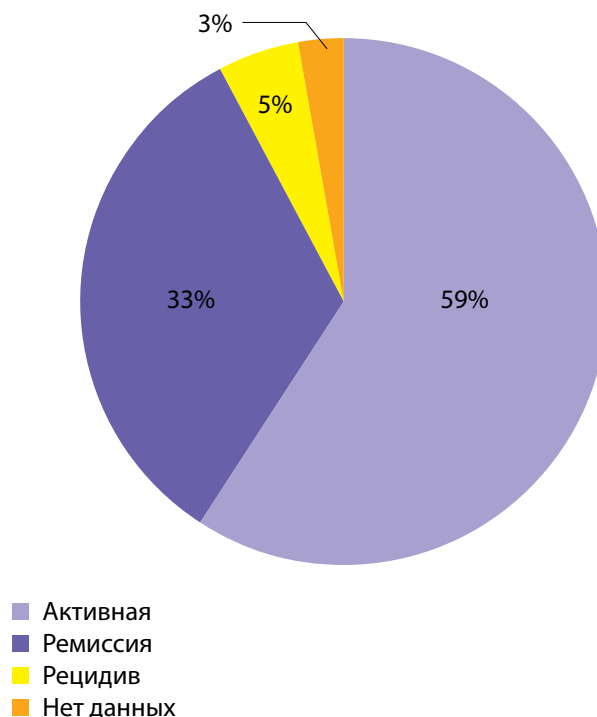


Рисунок 1. Текущее распределение пациентов с ПГПТ по фазе течения заболевания.

ствуют о достаточно высокой заболеваемости раком ОЩЖ, которая составила 1,9%.

Дальнейший углубленный комплексный фармако-эпидемиологический и клинко-экономический анализ регистра ПГПТ, проведенный в условиях реальной клинической практики, выступит инструментом в принятии решений при планировании расходов государства на оказание первичной, специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи. В настоящее время в России прослеживается увеличение частоты выявления мягкой формы ПГПТ [10]. Однако отсутствие четких критериев ее диагностики приводит к различиям по рекомендуемой тактике ведения пациентов и подчеркивает необходимость дальнейшего изучения распространенности ПГПТ.

ГИПОПАРАТИРЕОЗ

Гипопаратиреоз — состояние, характеризующееся сниженной продукцией ПТГ ОЩЖ или резистентностью тканей к его действию, что сопровождается нарушениями фосфорно-кальциевого обмена.

Самой частой этиологией заболевания является развитие послеоперационного гипопаратиреоза (до 75% всех случаев) после хирургического лечения заболеваний органов шеи, как правило, щитовидной железы. Радикальное лечение ПГПТ также может стать причиной развития гипопаратиреоза, особенно в случаях первично множественного поражения ОЩЖ, например, при синдромах МЭН. К более редким случаям, выявляемым в основном в детском возрасте, относят аутоиммунный гипопаратиреоз, аутосомно-доминантную гипокальциемию и другие наследственные формы заболевания [11, 12].

Развитие хронического гипопаратиреоза любой этиологии требует пожизненного назначения

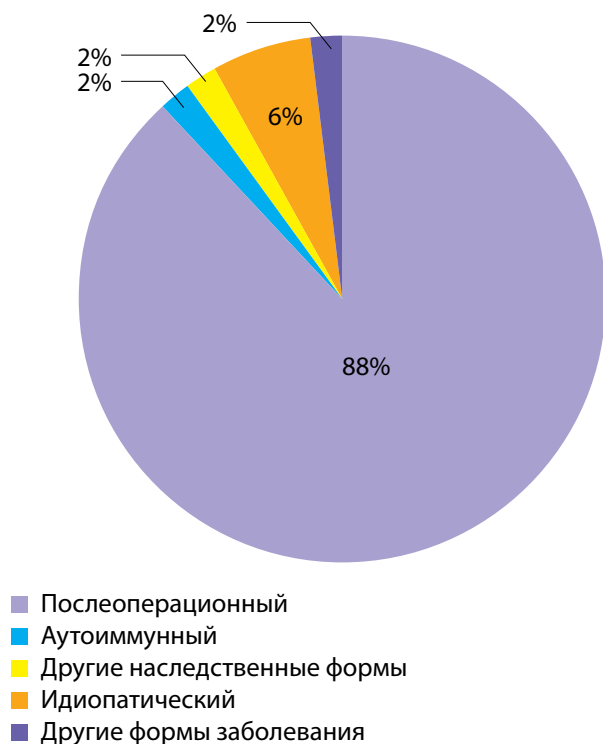


Рисунок 2. Распределение пациентов с гипопаратиреозом по этиологии заболевания.

многокомпонентной терапии, а также тщательного мониторинга и индивидуального подхода к ведению заболевания. Ввиду отсутствия патогенетического лечения гипопаратиреоза в настоящее время проводится симптоматическое, требующее четкого контроля. При отсутствии адекватного динамического наблюдения развиваются множественные осложнения со стороны жизненно важных органов, в частности патология почек и ССЗ, зрительные нарушения, развитие нейрокогнитивных расстройств, что приводит к резкому снижению качества жизни [13].

Гипопаратиреоз, по данным зарубежной литературы, является достаточно редким заболеванием с распространенностью 23–46 на 100 тыс. населения [14], однако распространенность на территории РФ в настоящее время неизвестна.

Опыт ведения единой национальной базы данных, представленный в Дании и некоторых других странах Европейского союза, показывает ценность централизации и единой систематизации информации, которая позволяет оценивать как эпидемиологические характеристики хронического гипопаратиреоза с возможностями прогнозирования роста заболеваемости или инвалидизации пациентов в связи с развитием терминальных осложнений, выявлять риски развития данного заболевания и, по возможности, их корректировать, так и оценивать качество оказания медицинской помощи, в том числе в различных областях с учетом локальных особенностей.

В РФ создание всероссийской электронной платформы (онлайн-регистра) пациентов с хроническим послеоперационным и нехирургическим гипопара-

тиреозом произошло сравнительно недавно, в конце 2020 г. На текущий момент регистр включает информацию о более чем 570 пациентах с данным редким заболеванием, и эта цифра постоянно растет по мере включения новых регионов в работу регистра (рис. 2).

По результатам анализа базы данных пациентов с гипопаратиреозом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, составившей основу регистра гипопаратиреоза, было установлено, что менее половины пациентов имеют целевые показатели кальция и фосфора сыворотки крови (31 и 47% соответственно), что подтверждает отсутствие компенсации заболевания у большинства больных и требует оптимизации медикаментозного лечения и наблюдения. Второй проблемой стало понимание недостаточности обследования пациентов — только в 58% случаев проводился необходимый комплекс инструментальных диагностических мероприятий. Внедренная в онлайн-регистр гипопаратиреоза система поддержки принятия решений призвана улучшить качество диагностики и лечения данных пациентов, в том числе путем выведения информационных подсказок о необходимости дообследования по ключевым параметрам фосфорно-кальциевого обмена, изложенным в утвержденных в 2021 г. клинических рекомендациях по гипопаратиреозу [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день к одной из приоритетных задач здравоохранения относится создание единой системы учета эндокринных заболеваний — эндокринного паспорта пациента. Именно такой подход позволяет унифицировать клинко-эпидемиологический мониторинг в целом и персонализированно для конкретного пациента с целью оценки распространенности, заболеваемости, характера течения, исходов, оптимальных алгоритмов лечения и профилактики эндокринопатий в РФ. Необходимыми шагами в достижении этой цели является создание Всероссийских баз данных, в которых аккумулируется вся необходимая информация.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания №АААА-А18-118051590060-2.

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

Участие авторов. Ковалева Е.В. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов написания статьи; Еремкина А.К. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов написания статьи; Мокрышева Н.Г. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов написания 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. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561-3569. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1413>
2. Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology.* 2017;62(6):40-77. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662640-77>
3. Paik JM, Curhan GC, Taylor EN. Calcium intake and risk of primary hyperparathyroidism in women: prospective cohort study. *BMJ.* 2012;345:e6390-e6390. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e6390>
4. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Incidence of Primary Hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: An Update on the Changing Epidemiology of the Disease. *J Bone Miner Res.* 2005;21(1):171-177. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.050910>
5. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(4):485-493. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x>
6. Kukora JS, Zeiger MA, Clark OH, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and The American Association of Endocrine Surgeons Position Statement on The Diagnosis and Management of Primary Hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2005;11(1):49-54. doi: <https://doi.org/10.4158/EP.11.1.49>
7. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):513-523. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30138-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30138-9)
8. Pepe J, Cipriani C, Sonato C, et al. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(6):R297-R308. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0485>
9. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int.* 2017;28(1):1-19. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3716-2>
10. Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А., и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра // *Проблемы эндокринологии.* — 2019. — Т. 65. — №5. — С. 300-310. [Mokrysheva NG, Mirnaya SS, Dobrev EA, et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problems of Endocrinology.* 2019;65(5):300-310. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10126>
11. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):G1-G20. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0628>
12. Khan AA, Koch CA, Van Uum S, et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(3):P1-P22. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0609>
13. David K, Moyson C, Vanderschueren D, Decallonne B. Long-term complications in patients with chronic hypoparathyroidism: a cross-sectional study. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(1):71-78. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0580>
14. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, et al. Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2317-2337. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.483>
15. Ковалева Е.В., Еремкина А.К., Айнетдинова А.Р., Мокрышева Н.Г. Результаты анализа базы данных пациентов с гипопаратиреозом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России // *Проблемы эндокринологии.* — 2020. — Т. 66. — №5. — С. 7-14. [Kovaleva EV, Ajnetdinova AR, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Evaluation of chronic hypoparathyroidism course according to the Database of Endocrinology Research Centre. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(5):7-14. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12675>

Рукопись получена: 19.08.2021. Одобрена к публикации: 20.08.2021. Опубликовано online: 29.08.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Ковалева Елена Владимировна [Elena V. Kovaleva, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9258-2591>; eLibrary SPIN: 7387-6791; e-mail: elen.v.kovaleva@gmail.com

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: mokrysheva.natalia@endocrincenr.ru
Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Мокрышева Н.Г., Ковалева Е.В., Еремкина А.К. Регистры заболеваний околощитовидных желез в Российской Федерации // *Проблемы эндокринологии.* — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 4-7. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12803>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mokrysheva NG, Kovaleva EV, Eremkina AK. Registries of parathyroid glands diseases in the Russian Federation. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(4):4-7. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12803>

ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ РЕГИСТР ГИПОПАРАТИРЕОЗА С СИСТЕМОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ



© Е.В. Ковалева*, А.К. Еремкина, А.Р. Айнетдинова, А.П. Милутина, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Хронический гипопаратиреоз относится к относительно редким заболеваниям, характеризующимся низким уровнем кальция крови и отсутствием или недостатком паратиреоидного гормона. Хроническое течение заболевания связано с необходимостью применения многокомпонентной лекарственной терапии, тщательного динамического мониторинга для снижения рисков развития осложнений заболевания, а также инвалидизации и смертности.

С целью оценки фактической распространенности, заболеваемости гипопаратиреозом, анализа клинических особенностей и ключевых эпидемиологических характеристик заболевания в Российской Федерации в 2020 г. под эгидой ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России разработан Всероссийский регистр пациентов с хроническим послеоперационным и нехирургическим гипопаратиреозом.

В данной статье анонсируются основные цели и задачи данного проекта, методология ведения регистра хронического послеоперационного и нехирургического гипопаратиреоза, аналитические возможности его использования, в том числе инновационные разработки по внедрению системы поддержки принятия решений, призванные помочь специалистам в условиях реальной клинической практики следовать алгоритмам надлежащей диагностики и лечения заболевания, утвержденным клиническими рекомендациями по проблеме.

Регистр хронического послеоперационного и нехирургического гипопаратиреоза расположен на единой платформе регистров эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (<http://gipopt.clin-reg.ru/>).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипопаратиреоз; регистр; методология.

THE RUSSIAN REGISTRY OF CHRONIC HYPOPARATHYROIDISM AND CLINICAL DECISION SUPPORT SYSTEM INTEGRATION

© Elena V. Kovaleva*, Anna K. Eremkina, Alina R. Ajnetdinova, Anastasiia P. Miliutina, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

According to available research, chronic hypoparathyroidism is a relatively rare disease characterized by low serum calcium levels and the absence or deficiency of parathyroid hormone. The chronic course of the disease is associated with the multi-component medical therapy, careful dynamic monitoring to reduce the risks of various complications in different organs and systems as well as disability and mortality.

The Russian registry of patients with chronic postsurgical and nonsurgical hypoparathyroidism has started its work in 2020, based on data of the Endocrinology Research Centre. The main goals of the Registry are the assessment of the actual prevalence, incidence of hypoparathyroidism, the key epidemiological characteristics, the analysis of the clinical features and medical therapy of chronic hypoparathyroidism in Russian Federation.

This article covers all objectives of this project, the methodology for maintaining the registry of chronic postsurgical and nonsurgical hypoparathyroidism, the analytical possibilities of its use, including the integration of a decision support system designed to help specialists in real clinical practice follow the algorithms for diagnosis and treatment of the disease, approved by clinical guidelines.

The registry of chronic postsurgical and nonsurgical hypoparathyroidism is located on a single platform for the registers of endocrinopathies, regulated by the Endocrinology Research Centre (<http://gipopt.clin-reg.ru/>).

KEYWORDS: hypoparathyroidism; registry; methodology.

ВВЕДЕНИЕ

Гипопаратиреоз является заболеванием, характеризующимся сниженной продукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) окошечковидными железами (ОЩЖ), что приводит к нарушениям фосфорно-кальциевого обмена.

Основные симптомы гипопаратиреоза — гипокальциемия и связанные с ней нарушения: судороги, парестезии, нарушения сердечного ритма, ларинго-/бронхоспазм. Длительное течение заболевания, особенно в случае

отсутствия его компенсации, приводит к развитию множественных осложнений, таких как поражение почек (нефролитиаз/нефрокальциноз), кальцификация мягких тканей, психоневрологические расстройства и др.

Наиболее частая причина заболевания — повреждение или удаление ОЩЖ при различных хирургических вмешательствах в области шеи с развитием послеоперационного гипопаратиреоза. В детском возрасте чаще встречается аутоиммунное поражение ОЩЖ в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома



1 типа (АПС 1 типа) — тяжелого заболевания с полиглан- дулярной недостаточностью, требующего пожизненного проведения многокомпонентной заместительной терапии.

Лечение гипопаратиреоза включает назначение активных метаболитов/аналогов витамина D (альфакаль- цидола/кальцитриола) и солей кальция [1, 2]. Патогене- тическая терапия рекомбинантным человеческим ПТГ (рчПТГ) в настоящее время в Российской Федерации (РФ) практически не используется, поскольку препара- тов рчПТГ по показанию гипопаратиреоза в РФ не за- регистрировано. Лечение рчПТГ может быть назначено по решению врачебной комиссии, как правило, только в специализированных центрах.

Нозологию принято относить к редким эндокрин- ным заболеваниям, однако сведения о частоте гипопа- ратиреоза ограничены, и она может недооцениваться. По данным национального регистра Дании, распростра- ненность гипопаратиреоза составляет в среднем 25 слу- чаев на 100 тыс. населения [3], в Шотландии — 40 случаев на 100 тыс. [4], в США — 37 на 100 тыс. [5], в Норвегии — 10 случаев на 100 тыс. населения [6]. В РФ эпидемиологи- ческие источники по данной патологии отсутствуют, что, наряду с высокими рисками инвалидизации при отсут- ствии должного контроля над заболеванием, определи- ло необходимость создания регистра.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ПРОЕКТА

Цель: создание единой национальной базы данных пациентов с гипопаратиреозом на территории Россий- ской Федерации.

Задачи регистра:

1. оценка эпидемиологических показателей (распро- страненность, заболеваемость, летальность, смерт- ность) у пациентов с гипопаратиреозом в РФ;
2. сбор и анализ информации о течении заболевания, включая:
 - выявление факторов риска развития осложнений заболевания;
 - структуру осложнений гипопаратиреоза: нефро- кальциноза/нефролитиаза, почечной недостаточ- ности, сердечно-сосудистых, психоэмоциональ- ных или нейрокогнитивных заболеваний;
 - оценку схем лекарственной терапии;
 - определение наиболее эффективной стратегии наблюдения и лечения.

Результаты анализа базы данных регистра позволят оптимизировать ведение пациентов с данной патологи- ей, в том числе будут важны для разработки и актуали- зации клинических рекомендаций и улучшения качества оказания медицинской помощи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всероссийский регистр гипопаратиреоза создан на основе электронной базы данных отделения пато- логии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокри- нологии» Минздрава России, включившей пациентов с верифицированным диагнозом за период 2017–2020 гг. С 2020 г. база данных трансформирована в электронную информационно-аналитическую платформу с единой картой регистра на всей территории РФ с онлайн-вводом

данных и динамической системой аналитики (вход на платформу: <http://diaregistry.ru/>).

На 01.07.2021 г. регистр включает 528 пациентов (509 взрослых и 19 детей) из 63 регионов РФ. В 8 реги- онах инициирован самостоятельный ввод пациентов (г. Москва, Московская, Магаданская, Белгородская, Тюменская области, Алтайский и Ставропольский край, Ямало-Ненецкий автономный округ).

ЭТИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ

Карта регистра гипопаратиреоза одобрена локаль- ным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол №18 заседания Комитета от 11.10.2017 г.). Обязательным условием является под- писание информированного согласия на добровольное участие пациента в регистре и обработку личных данных.

МЕТОДОЛОГИЯ ВЕДЕНИЯ РЕГИСТРА

Включению в регистр подлежат пациенты с хрони- ческим послеоперационным и нехирургическим гипо- паратиреозом любой этиологии (за исключением тран- зиторной и функциональной формы), без ограничений по возрасту и полу.

КОДЫ ПО МКБ-10

E89.2 Гипопаратиреоз, возникший после медицин- ских процедур.

E20.0 Идиопатический гипопаратиреоз.

E20.8 Другие формы гипопаратиреоза*.

E20.9 Гипопаратиреоз неуточненный*.

В регистр гипопаратиреоза не вносятся данные о па- циентах с обратимыми формами заболевания, такими как:

1. функциональный гипопаратиреоз, развивающийся в результате нарушения обмена магния и характе- ризующийся восстановлением функции ОЦЖ после коррекции гипо-/гипермагниемии;
2. транзиторный послеоперационный гипопаратиреоз, при котором восстановление функции ОЦЖ проис- ходит, как правило, в течение первых 4–6 нед после операции на органах шеи.

Критерии выбывания/снятия с учета:

1. отзыв письменного добровольного информирован- ного согласия пациента.

В регистр вносится информация о пациентах, обра- тившихся по поводу данного заболевания за амбулатор- ной помощью или госпитализированных в стационар ле- чебного учреждения субъекта РФ.

Периодичность внесения данных в регистр опре- деляется клиническим статусом конкретного пациен- та, необходимой частотой обследования и коррекцией терапии — в среднем от 1 до 3–4 визитов в год.

СТРУКТУРА КАРТЫ РЕГИСТРА

Карта пациента представляет собой форму для запол- нения основных данных и включает в себя:

* При указании данных кодов по МКБ-10 необходима расшифровка диагноза.

1. паспортную часть (ФИО, дата рождения, регион проживания и др.);
2. диагноз (послеоперационный, аутоиммунный, другие формы наследственного гипопаратиреоза, идиопатический и прочие формы заболевания);
3. сведения на текущий момент (вносятся системой автоматически из последнего заполненного визита пациента);
4. визиты пациента — «полный» и «динамический»;
5. лечение (заполняется системой автоматически и отображает схему лечения из последнего заполненного визита пациента);
6. жизненный статус пациента (жив/умер/нет данных).

При первичном вводе данных заполняются: паспортная часть, клинический диагноз и «полный визит» пациента. При последующем мониторинге заполняется только раздел визита, и в данном случае может быть выбрано внесение как «полной», так и «динамической» его формы. «Полная» форма визита пациента включает:

- жалобы;
- лабораторный блок (автоматический расчет производится для альбумин-скорректированного кальция крови, скорости клубочковой фильтрации (по EPI для взрослых и по формуле Шварца для детей));
- осложнения и сопутствующие заболевания:
 - острые осложнения (частота госпитализаций с острой гипокальциемией);
 - данные о наличии патологии почек, центральной нервной системы, органов зрения, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и костно-мышечной систем;
- лечение (наименования всех препаратов по МНН в этом блоке предзаполнены, врачом указывается только суточная доза в соответствующем поле):
 - основное лечение: препараты активной формы витамина D (альфакальцидол/кальцитриол) и соли кальция;
 - дополнительная терапия: колекальциферол, тиазидные диуретики, препараты магния и другие;
 - сопутствующая терапия, оказывающая влияние на состояние фосфорно-кальциевого обмена (в формате отметки «да/нет»);
- статус заболевания на момент визита — компенсация/субкомпенсация/декомпенсация заболевания.

«Динамическая» форма визита — краткий вариант, который состоит только из укороченной версии лабораторного блока, лечения пациента и статуса заболевания.

СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ

Система поддержки принятия решений (СППР) (Clinical decision support system (CDSS)) — аналитическая опция системы, предназначенная для помощи врачам и иным медицинским специалистам в работе с задачами, связанными с принятием клинических решений.

Рабочее определение было предложено Робертом Хейвордом (Robert Hayward), сотрудником Центра доказательной медицины (Centre for Health Evidence): «Системы поддержки принятия врачебных решений связывают результаты клинических исследований с данными, имеющимися в отношении конкретного пациента, влияя на выбор врачебного решения для более эффективного оказания медицинской помощи».

Разработка и внедрение СППР относятся к важнейшему современному направлению развития искусственного интеллекта в медицине.

Основной принцип СППР — непрерывный мониторинг и анализ поступающих данных с формированием уведомлений о возникшей клинической ситуации, выходящей за «рамки нормативных значений и показателей» и выводением этих уведомлений на экраны мониторов рабочих мест специалистов [7].

Реализованная в регистре гипопаратиреоза СППР основана на позициях, утвержденных клиническими рекомендациями (2021 г., https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/627_2), и призвана оказать поддержку посредством выведения алгоритма о необходимости дополнительного обследования и/или коррекции терапии, исходя из заполненных лабораторных данных пациента и указанной терапии, проанализированных системой.

Основными задачами СППР являются привлечение внимания врача-специалиста к конкретной клинической ситуации в состоянии пациента, свидетельствующей о нарушении лабораторных показателей или наличии признаков неэффективности проводимой терапии, а также визуализация алгоритма его возможных действий в соответствии со стандартом — при этом клиническое решение в каждом конкретном случае, безусловно, принимается непосредственно лечащим врачом-эндокринологом.

В предлагаемом алгоритме СППР анализируются показатели фосфорно-кальциевого обмена, их отклонение от референсного диапазона (внесенного специалистом или преднастроенного**, если данные не внесены), на основании чего формируются «подсказки» по коррекции терапии и дообследованию.

Пример.

Если показатели общего кальция, фосфора и кальция в суточной моче соответствуют целевому диапазону — всплывающее окно сообщит о наличии у пациента лабораторной компенсации заболевания и предложит необходимую кратность обследования в динамике и его перечень.

В случае если внесенные показатели выходят за границы референсного диапазона, СППР на основании указанной лекарственной терапии предложит вариант ее коррекции (рис. 1).

В алгоритм СППР также вложены «подсказки» по установлению статуса заболевания — компенсация/субкомпенсация/декомпенсация. Так, лабораторная компенсация заболевания предусматривает целевые показатели по основным лабораторным параметрам — кальцию, фосфору крови и кальцию суточной мочи. При наличии отклонения одного или всех ключевых показателей СППР будет обращать внимание специалиста на возможное наличие суб- или декомпенсации заболевания.

СППР призвана также оценивать полноту внесения данных в регистр, и в этом качестве система будет выдавать напоминание о необходимости дообследования пациента, если один или несколько ключевых показателей фосфорно-кальциевого обмена не заполнены.

** Преднастроенные границы референсного диапазона установлены в соответствии с клиническими рекомендациями по гипопаратиреозу и применяются в случае, если не внесены значения минимальных и максимальных границ референсного диапазона при заполнении визитов пациента.

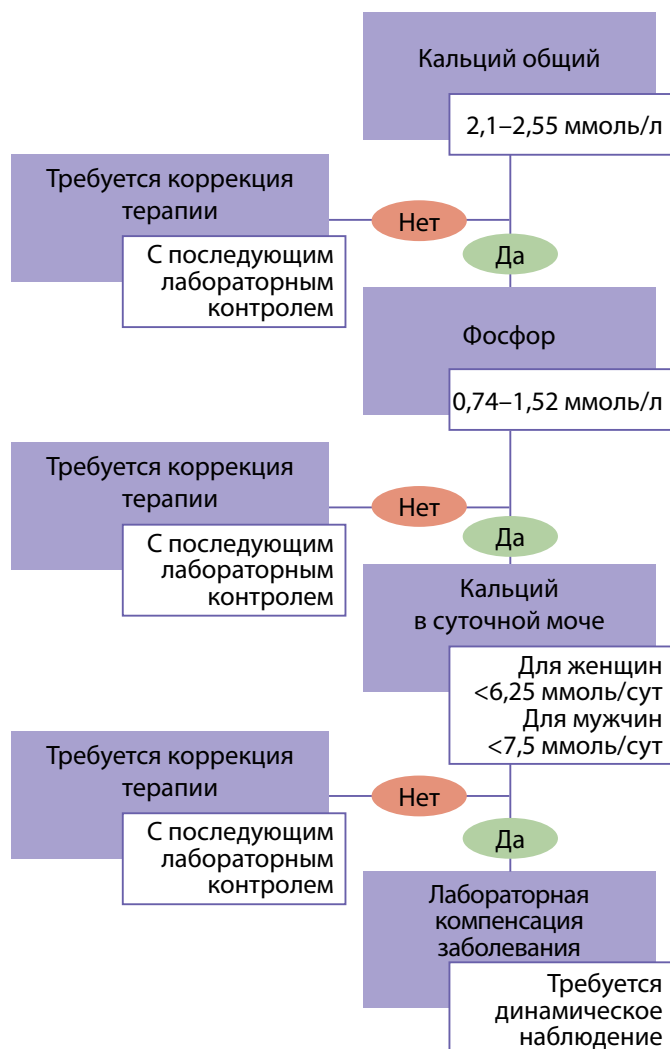


Рисунок 1. Блок-схема алгоритма системы поддержки принятия решений (СППР).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с высокой социальной значимостью гипопаратиреоза, обусловленной хроническим течением заболевания, требующим пожизненной многокомпонентной терапии, риском развития множественных осложнений и инвалидизации в трудоспособном возрасте, создан Всероссийский регистр гипопаратиреоза, который позиционируется в качестве высокофункциональ-

ной информационно-аналитической платформы с широкими возможностями анализа и планирования, эффективного инструмента клинико-эпидемиологического мониторинга данной патологии в масштабах всей страны. Дополнительные возможности открывает новая аналитическая функция регистра, позволяющая внедрять современные СППР.

Развитие регистра пациентов с гипопаратиреозом позволит улучшить качество оказания медицинской помощи этим пациентам, в том числе осуществлять своевременную диагностику, оптимизировать схемы лечения и снизить риски развития осложнений. Всероссийский регистр гипопаратиреоза также призван выступать в качестве ценной научной базы для планирования и реализации новейших разработок по лечению данного заболевания.



Регистр гипопаратиреоза расположен на единой платформе регистров эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (<http://gipopt.clin-reg.ru/>). Помимо рабочего портала, на странице регистра существуют информационные разделы, в том числе ссылки на статьи, клинические рекомендации, расписание школ для специалистов; указана контактная информация, а также вывешена форма информированного добровольного согласия пациента на включение в регистр.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания № НИОКТРАААА-A20-120011790168-2.

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

Участие авторов. Ковалева Е.В. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, написание статьи; Еремкина А.К. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, написание статьи; Милютин А.П. — существенный вклад в получение и анализ данных, написание статьи; Мокрышева Н.Г. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, написание 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

- Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(2):G1-G20. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0628>
- Khan AA, Koch CA, Van Uum S, et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(3):P1-P22. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0609>
- Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: A Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res*. 2013;28(11):2277-2285. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1979>
- Vadiveloo T, Donnan PT, Leese GP. A Population-Based Study of the Epidemiology of Chronic Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2018;33(3):478-485. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3329>
- Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2284-2299. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3908>
- Astor MC, Løvås K, Debowska A, et al. Epidemiology and Health-Related Quality of Life in Hypoparathyroidism in Norway. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):3045-3053. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1477>
- Gorban VI, Bakhtin MY, Shchegolev AV, Lobanova YV. The clinical decision support system for sepsis as an important part of the medical and economic component of a hospital. *Alm Clin Med*. 2019;47(3):204-211. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-010>

Рукопись получена: 05.08.2021. Одобрена к публикации: 06.08.2021. Опубликовано online: 09.09.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ковалева Елена Владимировна [Elena V. Kovaleva, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9258-2591>; eLibrary SPIN: 7387-6791; e-mail: elen.v.kovaleva@gmail.com

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com

Айнетдинова Алина Ринатовна [Alina R. Ajnetdinova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6935-3187>; eLibrary SPIN: 9617-7460, e-mail: 9803005@mail.ru

Милютин Анастасия Павловна [Anastasiia P. Miliutina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9462-8522>; eLibrary SPIN: 6392-5111; e-mail: oa11111998@gmail.com

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Ковалева Е.В., Еремкина А.К., Айнетдинова А.Р., Милютин А.П., Мокрышева Н.Г. Первый российский регистр гипопаратиреоза с системой поддержки принятия врачебных решений // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 8-12. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12796>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kovaleva EV, Eremkina AK, Ajnetdinova AR, Miliutina AP, Mokrysheva NG. The Russian registry of chronic hypoparathyroidism and clinical decision support system integration *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):8-12. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12796>

БРАДИКИНИН И АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩИЙ ФЕРМЕНТ В КРОВИ БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ И ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)



© В.В. Нероев¹, Н.Б. Чеснокова¹, О.А. Кост², Т.Д. Охотимская¹, Т.А. Павленко¹, О.В. Безнос^{1*}, П.В. Бинеvский², О.А. Лисовская¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца, Москва, Россия

²Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, химический факультет, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Диабетический макулярный отек (ДМО) — осложнение диабетической ретинопатии, приводящее к снижению зрения. В патогенезе ДМО важную роль играют компоненты ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем: ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) и брадикинин (Бк).

ЦЕЛЬ. Определить концентрацию Бк, концентрацию и активность АПФ в сыворотке крови больных пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДР) и оценить значимость их определения для ранней диагностики ДМО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены две группы больных сахарным диабетом 2 типа с ПДР с наличием ДМО (n=9) и без него (n=27). Контрольная группа (n=14) — добровольцы сопоставимого возраста без диабета и офтальмопатологии. Уровни Бк и АПФ в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа, активность АПФ — по скорости гидролиза специфического субстрата.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов с ПДР без ДМО концентрация Бк в крови составила 12,00 (8,87; 13,99) пг/мл и не отличалась от нормы. У всех пациентов с ДМО содержание Бк превышало норму и составило 14,69 (13,68; 16,78) пг/мл (p<0,01). Концентрация и активность АПФ у больных ПДР без ДМО повышены в среднем на 36% и 45% соответственно, при наличии ДМО концентрация АПФ увеличена на 27%, а активность АПФ не отличалась от нормальной. Отношение концентрации Бк к концентрации и активности АПФ у больных ПДР без ДМО снижено относительно нормы, а при наличии ДМО — повышено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В крови больных с ДМО содержание Бк повышено, а без ДМО находится на уровне нормы, тогда как активность и концентрация АПФ выше у пациентов с ПДР без ДМО. Следовательно, при ДМО синтез Бк превалирует над его распадом, что способствует развитию ДМО. Отношение концентраций Бк к концентрации и активности АПФ при ДМО значительно возрастает, а при его отсутствии — падает. Таким образом, для прогнозирования развития ДМО и выявления его на ранних стадиях можно использовать измерение содержания Бк в крови больных ПДР. Еще более надежную информацию о развитии ДМО может дать измерение содержания или активности АПФ и вычисление отношения концентрации Бк к концентрации или активности АПФ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диабетическая ретинопатия; макулярный отек; брадикинин; ангиотензин-превращающий фермент; калликреин-кининовая система; ренин-ангиотензиновая система.

BRADYKININ AND ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME IN SERUM OF PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY AND THE PROGNOSIS OF DIABETIC MACULAR EDEMA DEVELOPMENT (PILOT STUDY)

© Vladimir V. Neroev¹, Natalya B. Chesnokova¹, Olga A. Kost², Tatyana D. Okhotsimskaya¹, Tatyana A. Pavlenko¹, Olga V. Beznos^{1*}, Peter V. Binevsky², Olga A. Lisovskaya¹

¹Helmholtz National Medical center of Eye Diseases, Moscow, Russia

²School of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

BACKGROUND. Diabetic macular edema (DME) is a microvascular complication of diabetic retinopathy. One of the key roles in the pathogenesis of DME may belong to the components of rennin-angiotensin and kallikrein-kinin systems: bradykinin (Bk) and angiotensin-converting enzyme (ACE).

PURPOSE. To determine the Bk and ACE concentration and ACE activity in serum of patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR) and to estimate the significance of these parameters for the early diagnostic and prognosis of DME.

MATERIALS AND METHODS. Serum was collected from the 2 groups of patients with II type diabetes. Group I (n=9) had DME, group II (n=27) had PDR without DME. Control group (n=14) consisted of adult volunteers without diabetes and ophthalmic diseases. Concentration of Bk and ACE was measured using ELISA kits, ACE activity was determined enzymatically with specific fluorogenic substrate.



RESULTS. Concentration of Bk in serum of patients without DME did not differ from one in controls (12,00 (9,70; 12,40) pg/ml) while all patients with DME had Bk level of 14,69 (13,68; 16,78) pg/ml that was significantly higher ($p < 0,01$). In patients without DME ACE concentration (88,60 (77,30; 97,45) ng/ml) and ACE activity (6,8 (5,1; 7,1) nmol/min·ml) were higher than normal ($p < 0,01$) while in the case of DME concentration of ACE increased (77,36 (70,24; 86,29) ng/ml, $p < 0,01$) and activity remained normal. The Bk/ACE concentrations ratio decreased in patients without DME and increased in those having DME.

CONCLUSION. Patients with DME have increased Bk concentration along with nearly normal ACE concentration that indicate predominance of Bk synthesis over its degradation that may lead to the DME development. The Bk/ACE ratio decrease in patients with uncomplicated PDR and increase significantly in ones with DME. It means that determination of Bk in serum of patients with PDR may be used for the prediction of DME development. The Bk/ACE concentrations ratio may be even more informative.

KEYWORDS: *diabetic retinopathy; macular edema; bradykinin; angiotensin-converting enzyme; kallikrein-kinin system; rennin-angiotensin system.*

ОБОСНОВАНИЕ

Диабетическая ретинопатия является микрососудистым осложнением сахарного диабета, развивается последовательно от изменений, связанных с повышенной проницаемостью и окклюзией ретинальных сосудов, до появления новообразованных сосудов и фиброглияльной ткани, переходя в стадию пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР). Диабетический макулярный отек (ДМО) — осложнение диабетической ретинопатии, выражающееся утолщением сетчатки, накоплением жидкости в межклеточном пространстве нейроэпителия вследствие нарушения проницаемости внутреннего гематоретинального барьера и несоответствия между выходом жидкости из кровотока и способностью клеточных структур сетчатки к ее реабсорбции. Согласно результатам популяционных исследований, его распространенность варьирует от 0 до 3% при первичной постановке диагноза и возрастает до 28% при стаже заболевания более 25 лет [1]. При этом общая заболеваемость диабетической ретинопатией в России в динамике 2013–2016 гг. составила 3830,9–3805,6 и 1586,0–1497,0 на 10 000 взрослых больных при сахарном диабете 1 и 2 типа соответственно [2].

Результаты исследования Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR, 2009) с длительным периодом наблюдения показали, что при продолжительности заболевания сахарным диабетом I типа более 25 лет ДМО развивается у 29% пациентов, а клинически значимая форма — в 17% случаев. При этом через 10 лет от начала заболевания ДМО возникает у 20,1% пациентов в возрасте до 30 лет на момент выявления сахарного диабета (раннее начало) и у 39,3% пациентов с дебютом заболевания после 30 лет [3]. В большинстве развитых стран ДМО является одной из ведущих причин снижения зрения у взрослых людей трудоспособного возраста [4]. Учитывая рост заболеваемости диабетом во всем мире, проблема прогноза, ранней диагностики и лечения ДМО является социально значимой.

В патогенезе диабетической ретинопатии и в развитии ДМО большую роль играют протеолитические системы — ренин-ангиотензиновая (РАС) и калликреин-кининовая (ККС), которые находятся в тесном взаимодействии. При диабете в тканях глаза активируются обе системы [5, 6]. Обе они влияют на содержание в тканях глаза VEGF, который рассматривается как один из ведущих факторов развития ДМО, а анти-VEGF-терапия в настоящее время является первой линией лечения ДМО [7].

Активация РАС выражается в увеличении активности ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), который преобразует малоактивный пептид ангиотензин-I в ангиотензин-II. Помимо вазоконстрикторного действия, ангиотензин-II обладает провоспалительными и стимулирующими выработку ангиогенного фактора VEGF свойствами [8]. Блокада РАС способствует снижению содержания VEGF и усилению эффективности анти-VEGF-терапии. Активация ККС за счет увеличения активности калликреина плазменного типа приводит к повышению синтеза брадикинина (Бк). Бк расширяет сосуды за счет увеличения образования монооксида азота NO и простагландинов, увеличивает их проницаемость, создавая угрозу образования отеков [5, 9].

Проницаемость сосудистой стенки ККС может регулироваться благодаря влиянию и на VEGF, и на Бк [10, 11]. Известно, что не у всех пациентов с ДМО блокада VEGF оказывается эффективной. В качестве альтернативы для таких пациентов в настоящее время рассматриваются ингибиторы плазменного калликреина [12].

Содержание Бк определяется скоростью как его образования под действием калликреинов, так и его распада, которая во многом зависит от АПФ, так как этот фермент расщепляет Бк до неактивных пептидов. Кроме того, взаимодействие РАС и ККС осуществляется на уровне рецепторов. Так, ангиотензин-2 увеличивает экспрессию рецепторов B_1 к Бк, опосредующих его провоспалительное действие [13, 14].

Нами ранее было показано, что активность АПФ в крови больных диабетической ретинопатией увеличена, и степень увеличения коррелирует со стадией заболевания [15]. Однако при исследовании концентрации АПФ в крови у больных ПДР с ДМО мы не выявили повышения содержания этого фермента [16]. Поэтому возник вопрос о том, как изменяется активность АПФ в крови у больных с ДМО. Нами было сделано предположение, что отсутствие повышения концентрации АПФ в крови у больных диабетической ретинопатией может способствовать увеличению концентрации Бк вследствие уменьшения его распада.

ЦЕЛЬ

Определить в крови больных ПДР при наличии ДМО в сравнении с больными ПДР без ДМО содержание Бк, активность и содержание АПФ, а также соотношение этих показателей для выяснения возможности прогнозирования развития ДМО у больных ПДР.

МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России и ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова» (химический факультет, кафедра химической энзимологии).

Дизайн исследования

В пилотное проспективное наблюдательное моноцентровое контролируемое нерандомизированное исследование включены пациенты с ПДР, проходящие лечение в НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца.

Критерии соответствия

Возраст пациентов старше 18 лет. Сахарный диабет 2 типа. Билатеральный или монолатеральный ДМО (толщина сетчатки в центральной зоне ≥ 350 мкм). Отсутствие клинических признаков прогрессирования ПДР (отсутствие преретинальных и интравитреальных геморрагий и прогрессирования неоваскуляризации). Всем пациентам более чем за 1 год до включения в исследование была проведена панретинальная лазеркоагуляция, у всех достигнута стабилизация пролиферативного процесса.

Критерии исключения

Другие заболевания глаз, проведенная ранее антиангиогенная терапия, декомпенсация сахарного диабета ($HbA_{1c} \geq 10\%$) или гипертонической болезни, прием ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II (AT1-подтип).

Продолжительность исследования

Срок проведения исследования: июнь 2019 г. — февраль 2020 г.

Описание медицинского вмешательства

Пациентам проводили комплексное клинико-функциональное обследование, включающее, помимо стандартного офтальмологического обследования, оптическую когерентную томографию. У всех пациентов отбирали пробы крови из локтевой вены по стандартной методике для биохимического анализа крови в процессе лечения. Сыворотка той же крови использовалась для определения активности АПФ, концентрации АПФ и Бк.

Основной исход исследования

Оценивались концентрации АПФ и Бк и активность АПФ в сыворотке крови в обследуемых группах.

Анализ в подгруппах

Пациенты были разделены на 2 группы. У всех пациентов диагностирован сахарный диабет 2 типа, средняя длительность заболевания на момент осмотра — 11,8 года (8,9–13,9 лет), HbA_{1c} — 7,3% (6,1–8,4).

Первую группу составили 27 пациентов с ПДР без ДМО (8 мужчин, 19 женщин; возраст от 32 до 75 лет). Вторую группу составили 9 пациентов с ПДР и ДМО (2 мужчин, 7 женщин; возраст от 45 до 71 года).

Контрольной группой послужили 14 человек без сахарного диабета и офтальмопатологии, сопоставимые по возрасту с группами больных.

Методы регистрации исходов

В сыворотке крови определяли концентрацию Бк и АПФ методом иммуноферментного анализа с помощью диагностических наборов ELISA kit for bradykinin (human) и ELISA kit for ACE (human) (Cloud-Clone Corp, США). Оптическую плотность образцов определяли с помощью многофункционального фотометра для микропланшет Synergy MX (Bio Tek, США).

Активность АПФ в сыворотке крови оценивали по начальным скоростям гидролиза субстрата N-карбобензоксип-л-фенилаланил-L-гистидил-L-лейцин (Cbz-Phe-His-Leu, Serva, Германия) флуориметрическим методом [17] с регистрацией на многофункциональном фотометре для микропланшет Infinite M-200 (Tecan, Австрия).

После центрифугирования в КДЛ НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца аликвоты сыворотки крови для определения концентраций АПФ и Бк хранились при -20°C до проведения анализа. Определение концентрации АПФ и Бк проводили в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца. Для измерения активности АПФ охлажденные до $+5$ – 8°C аликвоты сыворотки доставлялись в МГУ им. М.В. Ломоносова в термоконтейнере в день забора крови.

Этическая экспертиза

В связи с тем, что пациентам, включенным в исследование, не проводилось никаких манипуляций, не входящих в стандарт обследования, Этический комитет постановил, что проведения этической экспертизы не требуется (выписка 54/7 из протокола заседания Этического комитета ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России №54 от 13.05.2019).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили при помощи пакета прикладных программ Microsoft Office Excel, входящих в стандартный комплект Microsoft Office, а также статистического пакета STATISTICA 10.0 (Stat Soft Inc., США). Применялись общепринятые методы статистической обработки: количественные показатели с ненормальным распределением представлены в виде медианы и 25 и 75 квартилей (Me (Q25; Q75)). Ввиду небольшого объема выборок при сравнении групп использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рисунках 1 и 2 приведена типичная картина состояния сетчатки при ПДР без ДМО и при наличии ДМО по данным оптической когерентной томографии.

Проведенные нами исследования концентрации и активности АПФ и концентрации Бк в крови пациентов с ПДР свидетельствуют о том, что имеются существенные различия в содержании и активности компонентов РАС и ККС в крови больных ПДР без ДМО и при наличии ДМО (табл. 1).

Если в группе пациентов с ПДР без ДМО содержание Бк практически не отличалось от уровня контрольной группы, то в группе пациентов с ПДР при наличии ДМО содержание Бк было увеличено у всех без исключения пациентов и в среднем превышало контрольное на 25% ($p = 0,004$).

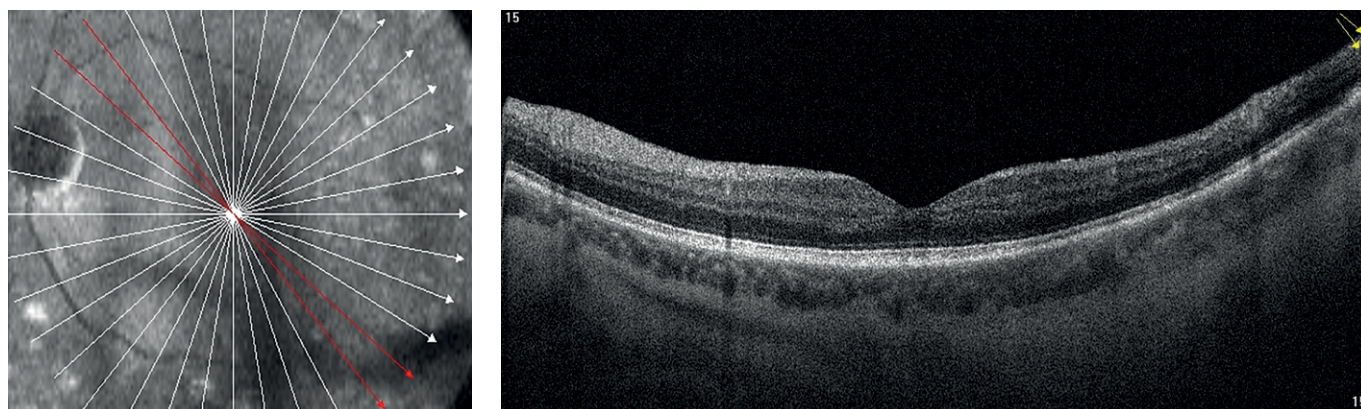


Рисунок 1. Сетчатка при пролиферативной диабетической ретинопатии без признаков отека, нейрорепителлия.

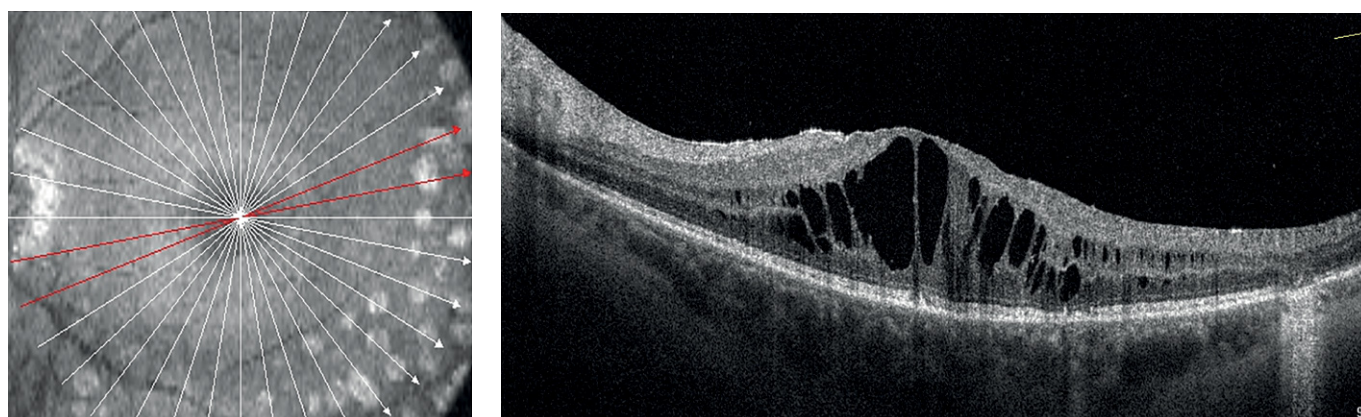


Рисунок 2. Кистовидный макулярный отек.

Содержание АПФ, напротив, было в большей степени повышено у больных ПДР без ДМО (в среднем на 36%, $p=0,001$), а при наличии ДМО повышение оказалось меньшим, но также статистически достоверным (в среднем на 27%, $p=0,043$). При этом активность АПФ у больных с ДМО не отличалась от контрольной группы, тогда как у больных ПДР без ДМО повышалась на 45%.

Особенно четко прослеживается разница в соотношениях показателей. В таблице 2 приведены усреднен-

ные значения отношений концентрации Бк к концентрации и активности АПФ у тех пациентов, у которых были одновременно определены все три показателя.

Если у больных ПДР без ДМО происходит снижение отношения концентрации Бк к концентрации АПФ, то при наличии ДМО это соотношение возрастает. В группе больных ПДР с ДМО отношение содержания Бк к активности АПФ в 2 раза выше, чем в группе без ДМО и почти в 1,5 раза выше, чем в контрольной.

Таблица 1. Содержание брадикинина, ангиотензин-превращающего фермента и активность ангиотензин-превращающего фермента в крови у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией с диабетическим макулярным отеком и без него

Группа	Концентрация Бк (пг/мл)	Концентрация АПФ (нг/мл)	Активность АПФ (нмоль/мин·мл)
Контрольная группа (n=14)	12,00 (9,70; 12,40)	63,76 (57,75; 72,94)	4,7 (3,8; 6,0)
ПДР без ДМО (n=27)	12,00 (8,87; 13,99)	88,60 (77,30; 97,45)*	6,8 (5,1; 7,1)*
ПДР с ДМО (n=9)	14,69 (13,68; 16,78)*#	77,36 (70,24; 86,29)*	4,7 (4,4; 5,9)#

Примечание. * — $p<0,01$ по сравнению с контрольной группой;

— $p<0,01$ по сравнению с ПДР без ДМО.

Таблица 2. Соотношение концентрации брадикинина и концентрации ангиотензин-превращающего фермента (кАПФ) и активности ангиотензин-превращающего фермента (аАПФ) в крови у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией с диабетическим макулярным отеком и без него

группа	(Бк/КАПФ)·10 ⁻⁴	(Бк/аАПФ)·10 ⁻²	(аАПФ/КАПФ)·10 ⁻²
Контрольная группа (n=10)	1,8 (1,6; 2,0)	2,4 (2,0; 3,5)	7,0 (5,6; 8,0)
ПДР без ДМО (n=10)	1,3 (1,1; 1,6)*	1,7 (1,2; 2,2)*	7,1 (6,7; 7,8)
ПДР с ДМО (n=8)	2,1 (1,8; 2,6)#	3,2 (2,3; 4,3)#	6,0 (5,2; 7,8)

Примечание. * — $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой;

— $p<0,01$ по сравнению с ПДР без ДМО.

У большинства больных с ДМО оказалось снижено отношение активности АПФ к его концентрации, то есть в их крови была меньше доля активного фермента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В крови больных ПДР с ДМО значительно повышено содержание Бк, а активность и концентрация АПФ практически не отличаются от нормы. В крови больных ПДР без ДМО, напротив, содержание Бк практически не отличается от нормы, а активность и концентрация АПФ значительно возрастают.

Соответственно, отношение концентрации Бк к концентрации АПФ при наличии ДМО значительно возрастает относительно нормы, а при его отсутствии, напротив, падает.

Обсуждение основного результата исследования

Повышение содержания АПФ в крови больных диабетом уже описано в литературе и признано фактором, приводящим к развитию диабетической ретинопатии. Данное исследование посвящено изучению компонентов РАС и ККС при таком осложнении ПДР как ДМО. Особенностью представленной работы является одновременное определение активности и концентрации АПФ параллельно с содержанием Бк.

Нами ранее было установлено повышение активности АПФ в крови больных с диабетической ретинопатией, коррелирующее со стадией заболевания [15]. В представленной работе мы наблюдали увеличение как активности, так и концентрации АПФ в крови больных ПДР без ДМО. Однако полученные результаты показали, что при развитии ДМО активность и содержание АПФ в крови больных мало изменяются. Это может способствовать отмечаемому нами значительному повышению содержания Бк. Установлено, что при диабете в крови повышается содержание плазменного калликреина [18], за счет чего может увеличиваться концентрация Бк. В то же время повышенное содержание АПФ может приводить к усиленному распаду Бк до неактивных пептидов.

Отсутствие больших изменений уровня АПФ при ДМО может явиться причиной отмечаемого в этом случае значительного возрастания концентрации Бк в крови. Известно, что при ДМО активируется местное образование Бк в тканях глаза [11], но Бк может поступать в сетчатку глаза и из кровеносного русла. О том, что снижение активности АПФ может способствовать развитию отека, свидетельствует тот факт, что применение ингибиторов АПФ редко, но может приводить к ангионевротическому отеку, возникновение которого связывают со снижением скорости распада Бк [19]. Если для других органов небольшой отек может пройти незаметно, то в сетчатке он проявляется существенным снижением зрения.

В отличие от предыдущих исследований, в данной работе мы определяли одновременно концентрацию и активность АПФ в крови больных диабетической ретинопатией. Оказалось, что при ПДР без ДМО практически не изменяется соотношение этих показателей, в то время как при ДМО у большинства больных активность АПФ снижена по отношению к его концентрации. Это может быть связано с увеличением содержания в крови эндогенных ингибиторов АПФ [20].

Концентрация основного эффектора ККС Бк регулируется как активностью ККС, так и активностью РАС. По нашим данным, у больных с ПДР без ДМО доминирует РАС, тогда как при развитии ДМО, по-видимому, РАС недостаточно активна. Поэтому возникает вопрос о применении ингибиторов АПФ, часто назначаемых больным ПДР с гипертонией, при данной ситуации. Такие препараты снижают активность АПФ, способствуя повышению содержания Бк, что может привести к развитию ДМО.

Клиническая значимость результатов

Полученные данные свидетельствуют о том, что изменение содержания Бк и АПФ в крови больных сахарным диабетом может позволить определить повышенный риск развития ДМО и скорректировать методы медикаментозного лечения больных ПДР.

Кроме того, дальнейшее изучение изменений активности РАС и ККС при диабетической ретинопатии на фоне различных методов лечения может дать ответ на вопрос о причинах недостаточной эффективности некоторых из них. Например, эффективность анти-VEGF-терапии у таких больных часто оказывается меньше ожидаемой или продолжается в течение более короткого периода.

Направление дальнейших исследований

Предполагается продолжение исследований в направлении изучения влияния приема препаратов ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II на биохимические показатели РАС и ККС и развитие ДМО у пациентов с диабетической ретинопатией, а также изучение активности этих систем при других методах терапии с целью прогнозирования эффективности лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получены новые данные о достоверных различиях в активности ККС и РАС у больных ПДР при наличии ДМО и без него. На основании этих данных можно полагать, что при ДМО синтез Бк превалирует над его распадом, что приводит к увеличению его содержания и способствует развитию ДМО. Следовательно, для прогнозирования возможности развития ДМО и выявления его на ранних стадиях можно использовать измерение содержания Бк в крови больных ПДР. Еще более надежную информацию о склонности к развитию ДМО может дать вычисление отношения концентрации Бк к концентрации или активности АПФ, которое при наличии ДМО значительно возрастает.

Показана роль Бк как одного из звеньев патогенеза ДМО, что дает обоснование для всестороннего изучения проблемы, включая разработку новых методов терапии и анализ возможных причин резистентности к существующим методам терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России (регистрационная тема AAAA-A21-121012090112-8); Федеральное

государственное бюджетное учреждение «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (регистрационная тема АААА-А16-116052010081-5).

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

Участие авторов. Нероев В.В., Чеснокова Н.Б., Охочимская Т.Д. — концепция и дизайн исследования; Охочимская Т.Д., Безнос О.В., Пав-

ленко Т.А., Лисовская О.А., Биневский П.В. — сбор и обработка материала; Безнос О.В., Павленко Т.А. — статистическая обработка данных; Охочимская Т.Д., Безнос О.В., Павленко Т.А. — написание текста; Чеснокова Н.Б., Кост О.А. — редактирование. 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. Тарасов М.С. *Прогностические критерии эффективности лечения диабетического макулярного отека*: Дис. ... канд. мед. наук. — Москва; 2019. [Tarasov MS. *Prognosticheskie kriterii effektivnosti lechenia diabeticheskogo makularnogo oteka*. [dissertation]. Moscow; 2019. (in Russ.)]. Доступно по: <https://viewer.rusneb.ru/ru/rsl01008589684>. Ссылка активна на 13.07.2021.
2. Липатов Д.В., Александрова В.К., Бессмертная Е.Г., и др. Эпидемиология и регистр диабетической ретинопатии и ее осложнений в российской федерации // *Современные технологии в офтальмологии*. — 2020. — Т. 4. — №35. — С. 26-27. [Lipatov DV, Alexandrova VK, Bessmertnaya EG, et al. Epidemiology and registry of diabetic retinopathy and its complications in the Russian Federation. *Modern technologies in ophthalmology*. 2020;4(35):26-27. (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2020-4-26-27>
3. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: The Twenty-five-Year Incidence of Macular Edema in Persons with Type 1 Diabetes. *Ophthalmology*. 2009;116(3):497-503. doi: <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2008.10.016>
4. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Зайнуллин Р.М., и др. Макулярный отек как проявление диабетической ретинопатии // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №4. — С. 263-269. [Bikbov MM, Fayzrahmanov RR, Zaynullin RM, et al. Macular edema as a manifestation of diabetic retinopathy. *Diabetes mellitus*. 2017;20(4):263-269. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM8328>
5. Liu J, Feener EP. Plasma kallikrein-kinin system and diabetic retinopathy. *Biol Chem*. 2013;394(3):319-328. doi: <https://doi.org/10.1515/hsz-2012-0316>
6. Aydin E, Demir HD, Sahin S. Plasma and aqueous humor angiotensin-converting enzyme levels in patients with diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*. 2010;35(3):230-234. doi: <https://doi.org/10.3109/02713680903484242>
7. Kim EJ, Lin WV, Rodriguez SM, et al. Treatment of diabetic macular edema. *Curr Diab Rep*. 2019;19(9):68. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1188-4>
8. Li Y, Yan Z, Chaudry K, Kazlauskas A. The rennin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is one of the effectors by which vascular endothelial growth factor (VEGF)/anti-VEGF controls the endothelial cell barrier. *Am J Pathol*. 2020;190(9):1971-1981. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.06.004>
9. Abdulaal M, Haddad NM, Sun JK, Silva PS. The role of plasma kallikrein-kinin pathway in the development of diabetic retinopathy: pathophysiology and therapeutic approaches. *Semin Ophthalmol*. 2016; 31(1-2):19-24. doi: <https://doi.org/10.3109/08820538.2015.1114829>
10. Clermont A, Murugesan N, Zhou Q, et al. Plasma kallikrein mediates Vascular Endothelial Growth Factor-induced retinal dysfunction and thickening. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(6):2390-2399. doi: <https://doi.org/10.1167/iov.15-18272>
11. Kita T, Clermont A, Murugesan N, et al. Plasma Kallikrein-Kinin System as a VEGF-independent mediator of diabetic macular edema. *Diabetes*. 2015;64:3588-3599. doi: <https://doi.org/10.2337/db15-0317>
12. Bhatwadekar AD, Kansara VS, Ciulla TA. Investigational plasma kallikrein inhibitors for the treatment of diabetic macular edema: an expert assessment. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(3):237-244. doi: <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1723078>
13. Morand-Contant M, Anand-Srivastava MB, Couture R. Kinin B1 receptor upregulation by angiotensin II and endothelin-1 in rat vascular smooth muscle cells: receptors and mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299(5):1625-1632. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00735.2009>
14. Phipps JA, Jobling AI, Greferath U, et al. Alternative pathways in the development of diabetic retinopathy: the renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems. *Clin Exp Optom*. 2012;95(3):282-289. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1444-0938.2012.00747.x>
15. Нероев В.В., Чеснокова Н.Б., Охочимская Т.Д., и др. Активность ангиотензинпревращающего фермента в крови и слезе у больных диабетической ретинопатией // *Вестник офтальмологии*. — 2006. — Т. 122. — №3. — С. 11-14. [Neroev VV, Chesnokova NB, Okhotsimskaia TD, et al. Activity of angiotensin converting enzyme in blood and tear in patients with diabetic retinopathy. *Vestnik oftalmologii*. 2006;122(3):11-14. (in Russ.)].
16. Нероев В.В., Чеснокова Н.Б., Охочимская Т.Д., и др. Влияние интравитреального введения ингибитора ангиогенеза на концентрацию ангиотензин-превращающего фермента в крови и слезной жидкости у больных с диабетическим макулярным отеком // *Проблемы эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №2. — С. 72-78. [Neroev VV, Chesnokova NB, Okhotsimskaia TD, et al. Effect of intravitreal administration of an angiogenesis inhibitor on the concentration of angiotensin-converting enzyme in blood and lacrimal fluid in patients with diabetic macular edema. *Problems of endocrinology*. 2019;65(2):72-78. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9710>
17. Conroy JM, Hartley JL, Soffer RL. Canine pulmonary angiotensin-converting enzyme. Physicochemical, catalytic and immunological properties. *Biochim Biophys Acta-Enzymol*. 1978;524(2):403-412. doi: [https://doi.org/10.1016/0005-2744\(78\)90177-8](https://doi.org/10.1016/0005-2744(78)90177-8)
18. Feener EP, Zhou Q, Fickweiler W. Role of plasma kallikrein in diabetes and metabolism. *Thromb Haemost*. 2013;110(3):434-441. doi: <https://doi.org/10.1160/TH13-02-0179>
19. Marceau F, Rivard GE, Gauthier JM, et al. Measurement of bradykinin formation and degradation in blood plasma: relevance for acquired angioedema associated with angiotensin converting enzyme inhibition and for hereditary angioedema due to factor XII or plasminogen gene variants. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:358. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00358>
20. Danilov SM, Balyasnikova IV, Albrecht RF, Kost OA. Simultaneous determination of ACE activity with 2 substrates provides information on the status of somatic ACE and allows detection of inhibitors in human blood. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;52(1):90-103. doi: <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e31817fd3bc>

Рукопись получена: 26.05.2021. Одобрена к публикации: 18.08.2021. Опубликовано online: 29.08.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Безнос Ольга Валерьевна [Olga V. Beznos, PhD]; адрес: Россия, Москва, 105062, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19 [address: 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya street, 105062, Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7557-4955>; eLibrary SPIN: 7894-5162; e-mail: olval2011@mail.ru

Нероев Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН [Vladimir V. Neroev, MD, PhD, prof., acad.];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8480-0894>; eLibrary SPIN: 5214-4134; e-mail: info@igb.ru

Чеснокова Наталья Борисовна, д.б.н., профессор [Natalia B. Chesnokova, MD, PhD, prof.];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7856-8005>; eLibrary SPIN: 8705-7248; e-mail: nchesnokova2012@yandex.ru

Кост Ольга Алексеевна, к.х.н. [Olga A. Kost, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9665-0523>;

eLibrary SPIN: 6370-5935; e-mail: kost-o@mail.ru

Охоцимская Татьяна Дмитриевна, к.м.н. [Tatyana D. Okhotsimskaya, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1121-4314>; eLibrary SPIN: 9917-7103; e-mail: tata123@inbox.ru

Павленко Татьяна Аркадьевна, к.м.н. [Tatyana A. Pavlenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8032-4248>;

eLibrary SPIN: 7940-3050; e-mail: tanya1975_@inbox.ru

Биневский Петр Витальевич [Peter V. Binevsky, PhD]; eLibrary SPIN: 7602-0234,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0575-6555>; e-mail: binevski@gmail.com

Лисовская Ольга Александровна [Olga A. Lisovskaya, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7787-8581>; eLibrary

SPIN: 1223-8530; e-mail: lisovskaya_oly@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Нероев В.В., Чеснокова Н.Б., Кост О.А., Охоцимская Т.Д., Павленко Т.А., Безнос О.В., Биневский П.В., Лисовская О.А. Брадикинин и ангиотензин-превращающий фермент в крови больных с диабетической ретинопатией и прогноз развития диабетического макулярного отека (пилотное исследование) // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 13-19. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12762>

TO CITE THIS ARTICLE:

Neroev VV, Chesnokova NB, Kost OA, Okhotsimskaya TD, Pavlenko TA, Beznos OV, Binevsky PV, Lisovskaya OA. Bradykinin and angiotensin-converting enzyme in serum of patients with diabetic retinopathy and the prognosis of diabetic macular edema development (pilot study). *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):13-19. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12762>

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ОЖИРЕНИЯ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, РОЛЬ МИКРОБИОМА И ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К COVID-19



© Я.Р. Тимашева^{1,2*}, Ж.Р. Балхиярова^{1,2,3}, О.В. Кочетова¹

¹Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия

²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

³Университет Суррея, Гилфорд, Великобритания

Число людей с ожирением в мире достигло 700 млн человек и продолжает неуклонно увеличиваться. Проблема приобретает особую актуальность в связи с повышенным риском осложненного течения и смертности от COVID-19 у пациентов с ожирением. Увеличение распространенности ожирения, в том числе морбидного, связывают с действием внешних и поведенческих факторов, что приводит к стигматизации людей с ожирением, поскольку их проблемы считают обусловленными неправильным образом жизни, характером питания и другими управляемыми факторами. Тем не менее установлено существование наследственной предрасположенности к ожирению, которая носит выраженный полигенный характер. К развитию морбидного ожирения могут приводить редкие мутации, оказывающие значительный эффект на энергетический обмен и отложение жира, однако у большинства пациентов они не выявляются. Низкое разнообразие генов микробиома коррелирует с метаболическими нарушениями (хроническим воспалением, инсулинорезистентностью, размером адипоцитов), а также успешностью оперативных вмешательств, направленных на коррекцию веса (бариатрической хирургии), но данных об отдаленных последствиях бариатрической хирургии и изменении состава, генетического разнообразия и активности микробиома до и после хирургического вмешательства пока недостаточно. В обзоре представлены результаты исследований генетических особенностей пациентов, страдающих ожирением, молекулярных механизмов патогенеза ожирения, способствующих неблагоприятному течению коронавирусной инфекции, а также эволюции микробиома пациентов при бариатрической хирургии, проливающие свет на природу развития заболевания и создающие предпосылки для определения потенциальных мишеней для лекарственной терапии и разработки персонализированных эффективных подходов в диагностике, лечении и профилактике ожирения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; морбидное ожирение; бариатрическая хирургия; кишечный микробиом; COVID-19.

CURRENT STATE OF THE OBESITY RESEARCH: GENETIC ASPECTS, THE ROLE OF MICROBIOME, AND SUSCEPTIBILITY TO COVID-19

© Yanina R. Timasheva^{1,2*}, Zhanna R. Balkhiyarova³, Olga V. Kochetova¹

¹Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Federal Research Centre of Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

³University of Surrey, Guildford, United Kingdom

Obesity affects over 700 million people worldwide and its prevalence keeps growing steadily. The problem is particularly relevant due to the increased risk of COVID-19 complications and mortality in obese patients. Obesity prevalence increase is often associated with the influence of environmental and behavioural factors, leading to stigmatization of people with obesity due to beliefs that their problems are caused by poor lifestyle choices. However, hereditary predisposition to obesity has been established, likely polygenic in nature. Morbid obesity can result from rare mutations having a significant effect on energy metabolism and fat deposition, but the majority of patients does not present with monogenic forms. Microbiome low diversity significantly correlates with metabolic disorders (inflammation, insulin resistance), and the success of weight loss (bariatric) surgery. However, data on the long-term consequences of bariatric surgery and changes in the microbiome composition and genetic diversity before and after surgery are currently lacking. In this review, we summarize the results of studies of the genetic characteristics of obesity patients, molecular mechanisms of obesity, contributing to the unfavourable course of coronavirus infection, and the evolution of their microbiome during bariatric surgery, elucidating the mechanisms of disease development and creating opportunities to identify potential new treatment targets and design effective personalized approaches for the diagnosis, management, and prevention of obesity.

KEYWORDS: obesity; morbid obesity; bariatric surgery; gastrointestinal microbiome; COVID-19.



ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, ожирение — это патологическое накопление жира, представляющее риск для здоровья [1]. Для диагностики ожирения используется индекс массы тела (ИМТ), рассчитываемый как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. Нормальные показатели ИМТ находятся в пределах 18,5–24,9 кг/м², ИМТ ≥ 25 кг/м² классифицируется как наличие избыточной массы тела, ИМТ ≥ 30 кг/м² — ожирение, а ИМТ ≥ 40 кг/м² (либо ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии серьезных осложнений) — морбидное ожирение. В России распространенность ожирения составляет 27,5% среди мужчин и 31,4% среди женщин [2]. Отмечается рост числа людей, страдающих ожирением; в США доля лиц с морбидным ожирением выросла с 4,7% в 1999–2000 гг. до 9,2% в 2017–2018 гг., а в 1990 г. составляла лишь 0,9% [3]. Ожирение значительно снижает ожидаемую продолжительность жизни, способствуя развитию кардиометаболических нарушений (сахарный диабет 2 типа (СД2), дислипидемии, ишемическая болезнь сердца, инсульт, артериальная гипертензия) и неметаболических заболеваний (гастроэзофагально-рефлюксная болезнь, неалкогольный стеатогепатит, цирроз печени, рак, нарушения сна, депрессия и поражение опорно-двигательного аппарата) [4].

Ожирение — это многофакторное заболевание, возникающее в результате положительного баланса энергии, когда количество энергии, обеспечиваемое потребляемой пищей, превышает затраты энергии в ходе жизнедеятельности. Избыток энергии откладывается в жировых

депо в виде триглицеридов, приводя к появлению избыточной массы тела, а впоследствии — к развитию ожирения [5]. Одними из основных факторов развития ожирения принято считать изменившийся характер питания и преобладание в рационе полуфабрикатов и фастфуда, содержащих большое количество энергии, а также снижение физической активности как часть современного образа жизни [6]. Социальные факторы также вносят вклад в развитие ожирения: если в странах с низким уровнем дохода ожирением страдают, как правило, состоятельные городские жители среднего возраста, преимущественно женщины, то в странах с высоким уровнем дохода ожирение распространено среди мужчин и женщин всех возрастов, но при этом больные, как правило, относятся к социально уязвимым группам населения [7].

Несмотря на значимость влияния факторов внешней среды, нельзя недооценивать роль генетического компонента в развитии ожирения. В ходе ранних семейных [8–11] и близнецовых [12–14] исследований было установлено, что вклад генетических факторов в вариабельность ИМТ может достигать 70–80%. Популяционные исследования распространенности ожирения в различных этнических группах также подчеркивают влияние генетических особенностей [15]. В то время как в ряде случаев ожирение является составной частью различных хромосомных синдромов и результатом влияния мутаций отдельных генов (рис. 1), по большей части, по-видимому, развитие ожирения обусловлено сложным взаимодействием внешних факторов, способствующих ожирению ("obesogenic environment") и индивидуальной наследственной предрасположенности [16, 17].

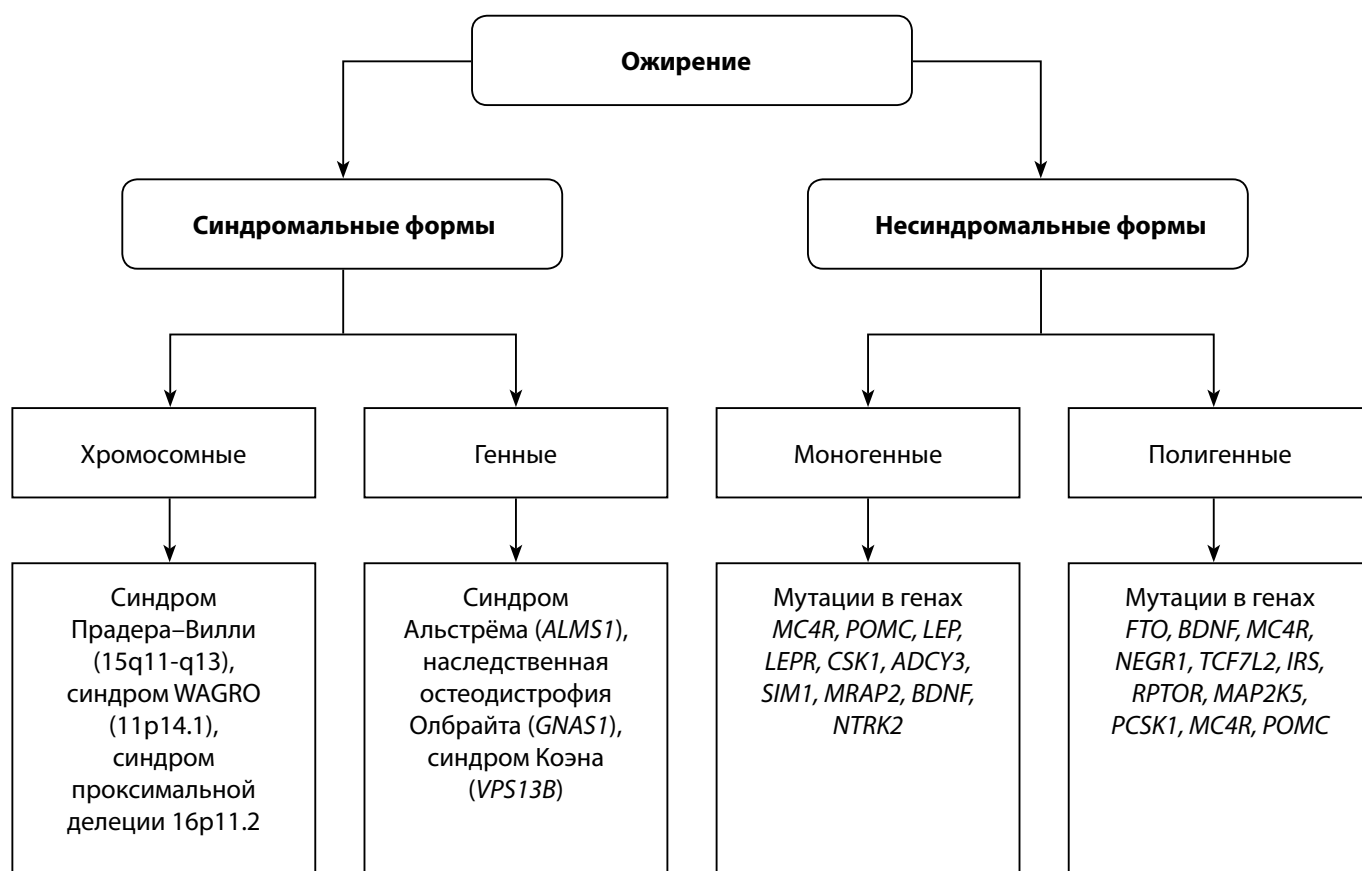


Рисунок 1. Генетическая структура ожирения.

Таблица 1. Хромосомные синдромы, одним из клинических признаков которых является ожирение

Название синдрома	Хромосомная локализация	Ген(ы)	Частота встречаемости*	Клинические проявления
Синдром Барде-Бидля (Лоуренса–Муна–Барде-Бидля)	11q13.2	<i>BBS1</i>	1:125 000–175 000	Пигментный ретинит, ожирение, нарушение функции почек, полидактилия, поведенческие расстройства, гипогонадизм
	16q13	<i>BBS2</i>		
	3q11.2	<i>BBS3 (ARL6)</i>		
	15q24.1	<i>BBS4</i>		
	2q31.1	<i>BBS5</i>		
	20p12.2	<i>BBS6 (MKKS)</i>		
	4q27	<i>BBS7</i>		
	14q31.3	<i>BBS8 (TTC8)</i>		
	7p14.3	<i>BBS9 (PTN1)</i>		
	12q21.2	<i>BBS10</i>		
	9q33.1	<i>BBS11 (TRIM32)</i>		
	4q27	<i>BBS12</i>		
	17q22	<i>BBS13 (MKS1)</i>		
	12q21.32	<i>BBS14 (CEP290)</i>		
	2p15	<i>BBS15 (WDRCP)</i>		
	1q43–q44	<i>BBS16 (SDCCAG8)</i>		
	3p21.31	<i>BBS17 (LZTFL1)</i>		
	10q25.2	<i>BBS18 (BBIP1)</i>		
	22q12.3	<i>BBS19 (IFT27)</i>		
Синдром Прадера–Вилли	9p21.2	<i>BBS20 (IFT172)</i>	1:15 000–30 000	Плохая прибавка в весе (failure to thrive) и трудности с кормлением в младенчестве, ожирение и гиперфагия в детстве, мышечная гипотония, гипоплазия гениталий, задержка развития, дефицит гормона роста, низкий рост, маленькие руки и ноги, поведенческие проблемы
	8q22.1	<i>BBS21 (C8ORF37)</i>		
	15q11.2	<i>MKRN3</i>		
	15q11.2	<i>MAGEL2</i>		
	15q11.2	<i>NDN</i>		
	15q11.2	<i>NPAP1</i>		
	15q11.2	<i>SNURF-SNRPN</i>		
	15q11.2	<i>SNORD11, SNORD116</i>		
	15q11–q13	Нарушения импринтинга		

Название синдрома	Хромосомная локализация	Ген(ы)	Частота встречаемости*	Клинические проявления
Прадера–Вилли-подобный синдром	6q16.3	<i>SIM1</i>	Не установлена	Задержка психомоторного развития, ожирение, гипотония и короткие конечности
	6q14.2	<i>MRAP2</i>		
	6q16.3q23.3		1 случай	
Наследственная остеоодистрофия Олбрайта	Xq27.3	<i>FMR1</i>	27 случаев	Ожирение, поведенческие нарушения, умственная отсталость
	20q13.32	<i>GNAS</i>	Не установлена	Брахиметафангизм (укорочение метакarpальных и метатарзальных костей), низкий рост, ожирение и умственная отсталость
Синдром Альстрёма	2p13.1	<i>ALMS1</i>	Менее 1:1 000 000	Слепота, нарушение слуха, детское ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа
Синдром Карпентера	6p12.1–p11.2	<i>RAB23</i>	Около 40 случаев	Акроцефалия, синдактилия мягких тканей, брахи- или агенезия мезофаланги кистей и стоп, преаксиальная полидактилия, врожденные пороки сердца, умственная отсталость, гипогенитализм, ожирение и пупочная грыжа
Синдром CHOPS	5q31.1	<i>AFF4</i>	Менее 1:1 000 000	Когнитивные нарушения, грубые черты лица, пороки сердца, ожирение, поражение легких, низкий рост и дисплазия скелета
Синдром Чадли–Лоури	Xq21.1	<i>ATRX</i>	Менее 1:1 000 000	Умственная отсталость, низкий рост, ожирение, гипогонадизм и характерные изменения лицевого скелета
Синдром Козна	8q22.2	<i>VPS13B</i>	Около 200 случаев	Умственная отсталость, лицевой дисморфизм, микроцефалия, дистрофия сетчатки, абдоминальное ожирение, гипермобильность суставов и перемежающаяся нейтропения
Синдром Ларона	5p13.1–p12	<i>GHR</i>	Около 250 случаев	Низкий рост, снижение мышечной силы и выносливости, ожирение, гипогликемия в младенчестве, гипогенитализм, задержка полового созревания, тонкие и ломкие волосы и аномалии зубов
Синдром MORM	9q34.3	<i>INPP5E</i>	14 членов одной семьи	Умеренная умственная отсталость, абдоминальное ожирение, врожденная непрогрессирующая дистрофия сетчатки и микропенис
Синдром Смит–Магенис	17p11.2	<i>RAI1</i>	1:15 000–25 000	Умственная отсталость, задержка развития речевых навыков, характерный лицевой фенотип, нарушения сна, ожирение и поведенческие проблемы
Синдром WAGRO	11p14.1	<i>BDNF</i>	Не установлена	Аниридия, опухоль Вильмса, аномалии мочеполовой системы, ожирение и рост, а также умственная отсталость
Синдром проксимальной делеции 16p11.2	16p11.2	<i>SH2B1</i>	Не установлена	Ожирение, аутизм, умственная отсталость, врожденные аномалии и задержка развития
	16p11.2	<i>KCTD13</i>		

Примечание: *По данным Портала о редких заболеваниях и орфанных препаратах Orphanet (www.orpha.net).

СИНДРОМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ОЖИРЕНИЯ

К настоящему времени в литературе описаны 79 различных синдромов, включающих ожирение в качестве одного из клинических признаков, из них 30 — с установленной генетической причиной развития (19 — полностью, 11 — частично), 27 — синдромы, развитие которых связывают с мутациями в определенном хромосомном участке, и 22 — синдромы, для которых пока не найдены ни ген(ы), ни хромосомный участок, отвечающие за их развитие [18]. Наиболее полно охарактеризованные хромосомные наследственные синдромы, связанные с развитием ожирения, представлены в таблице 1. К ним относится синдром Барде–Бидля, который, как было показано к настоящему моменту, может быть связан с дефектами 16 различных хромосом, сопровождающимися нарушениями структуры 21 гена, тогда как примерно в 25% случаев генетическую причину заболевания установить не удается [19]. Наиболее распространенной формой ожирения, обусловленного хромосомными нарушениями, является синдром Прадера–Вилли (15q11-13). Описан Прадера–Вилли-подобный фенотип, который может наблюдаться при делециях участков хромосомы 6, включающих гены *SIM1* или *MRAP2*, и при дупликации участка 6q16.3q23.3 с образованием сверхчисленной маркерной хромосомы (sSMC) [20, 21]. Сообщается также о пациентах с синдромом ломкой X-хромосомы (fragile X-syndrome — FXS) с Прадера–Вилли фенотипом (Prader–Willi phenotype — PWP), у которых наблюдались возникающая в детстве гиперфагия с отсутствием чувства насыщения и ожирение, а также более выраженные, чем при FXS без PWP, поведенческие расстройства и социальная дезадаптация [22].

Кроме того, ожирение является одним из клинических проявлений таких синдромов, как псевдогипопаратиреоз Ia типа (наследственная остеодистрофия Олбрайта), синдром CHOPS (Cognitive impairment/Coarse facial features, Heart defects, Obesity, Pulmonary problems, Short stature / Skeletal abnormalities), синдром MORM (Mental retardation, truncal Obesity, Retinal dystrophy and Micropenis) и синдром WAGRO (Wilms tumor, Aniridia, Genitourinary anomalies, mental Retardation, Obesity) [23].

К редким формам синдромального ожирения можно отнести синдром Ларона (дефицит рецепторов соматотропного гормона), синдром Карпентера (акроцефалополисиндактилия II типа) и синдром Коэна, частота встречаемости которого повышена в финской популяции, а также описаны семейные случаи у амишей, ирландцев, греков и некоторых других представителей средиземноморских стран.

МОНОГЕННЫЕ ФОРМЫ ОЖИРЕНИЯ

К настоящему времени развитие моногенных форм ожирения связывают с несколькими генами (*MC4R*, *LEP*, *LEPR*, *PCSK1*, *ADCY3*, *POMC*, *MRAP2*), продукты которых входят в состав лептин-меланокортинового пути, участвующего в регуляции энергетического обмена [24, 25]. Несмотря на то что моногенные формы ожирения встречаются чрезвычайно редко, описаны гомозиготные мутации в этих генах, обладающие полной пенетрантностью

и приводящие к развитию заболевания (табл. 2). Наряду с этим выделяют так называемые олиогенные формы ожирения у взрослых и детей, которые связаны с гетерозиготными мутациями в этих же генах и характеризуются различной степенью тяжести в зависимости от влияния средовых факторов [26, 27].

Выявление мутаций в гене лептина *LEP*, связанных с развитием выраженного ожирения и сахарного диабета 2 типа у мышей, а также с морбидным ожирением у детей, положило начало обнаружению редких мутаций, приводящих к развитию ожирения [28]. Лептин регулирует энергетический баланс, действуя через меланокортин-зависимый и меланокортин-независимый пути [29]. Благодаря связыванию лептина со своими рецепторами в гипоталамусе, центральная нервная система получает сигналы от жировой ткани о том, что в организме достаточно запасов энергии. В гипоталамусе находится центр, осуществляющий долгосрочную регуляцию энергетического и центрального происхождения об энергетическом и нутрициональном статусе организма и состоянии внешней среды. Мутации в гене лептина приводят к гиперфагии (перееданию), сниженной двигательной активности, снижению тонуса симпатической нервной системы, гипопункции щитовидной железы, гипогонадизму и нарушению Т-клеточного иммунитета. Есть сообщения о том, что терапия рекомбинантным лептином благоприятно сказывалась на состоянии пациентов с морбидным ожирением, сахарным диабетом и гипогонадизмом, обусловленными дефицитом лептина [30].

На молекулярном уровне действие лептина проявляется стимуляцией выработки проопиомеланокортина (POMC) в нейронах аркуатного и дорсомедиального ядер гипоталамуса. POMC является предшественником ряда пептидных гормонов, в том числе альфа-меланоцитстимулирующего гормона (α -MSH), или альфа-меланотропина, который, связываясь с рецептором меланокортина 4 (MC4R), подавляет аппетит. Было обнаружено, что мутации в генах *POMC* и *MC4R* связаны с развитием морбидного ожирения [31, 32]. Следует отметить, что гетерозиготные мутации в гене *MC4R* выявляются у 5% пациентов с ожирением, развивающимся в детском возрасте; таким образом, дефекты гена *MC4R* являются наиболее частой причиной моногенного ожирения [33]. При мутациях гена *POMC*, связанных с дефицитом пептида, могут также возникать нарушения пигментного обмена вследствие недостаточности альфа-меланотропина, что обуславливает характерную рыжую окраску волос пациентов [32].

Дифференциальное расщепление POMC, которое может приводить к образованию α -MSH, а также аденокортикотропного гормона и бета-эндорфина, осуществляется с помощью пропротеинконвертазы-1 (PCSK1), которая также участвует в процессинге проинсулина и проглюкагона в поджелудочной железе [34]. У гомозигот и компаунд-гетерозигот по ряду мутаций в гене *PCSK1* может нарушаться процессинг POMC, что проявляется в развитии ожирения, глюкокортикоидной недостаточности, гипогонадотропного гипогонадизма, постпрандиальной гипогликемии и мальабсорбции [35, 36].

Ген *ADCY3* кодирует аденилатциклазу, расположенную в первичных ресничках, в частности в гипоталамусе. Мутации в гене приводят к развитию ожирения

Таблица 2. Моногенные формы ожирения

Ген	Хромосомная локализация	Продукт	Клинические проявления
<i>MC4R</i>	18q21.32	Рецептор меланокортина 4	Морбидное ожирение с ранним началом, гиперфагия, гиперинсулинемия, увеличение безжировой массы тела, повышение минеральной плотности костей
<i>POMC</i>	2p23.3	Проопиомеланокортин	Ожирение тяжелой степени с манифестацией в раннем возрасте, гиперфагия, недостаточность адренокортикотропного гормона, гипотиреоз, рыжий цвет волос
<i>LEP</i>	7q32.1	Лептин	Морбидное ожирение с ранним началом, дефицит гонадотропного и тиреотропного гормонов, иммунные нарушения
<i>LEPR</i>	1p31.3	Рецептор лептина	Морбидное ожирение с ранним началом, дефицит гонадотропного, соматотропного и тиреотропного гормонов, иммунные нарушения
<i>ADCY3</i>	2p23.3	Аденилатциклаза 3	Ожирение (абдоминальное), инсулинорезистентность, дислипидемия, диабет 2 типа, нарушения обоняния
<i>BDNF</i>	11p14.1	Нейротрофический фактор мозга	Морбидное ожирение, гиперфагия, гиперактивность, когнитивные расстройства, нарушения памяти и болевой чувствительности
<i>NTRK2</i>	9q21.33	Нейротрофический рецептор тирозинкиназы 2	Морбидное ожирение с ранним началом, задержка развития, стереотипное поведение, нарушения памяти и обучения, сниженная болевая чувствительность
<i>MRAP2</i>	6q14.2	Вспомогательный белок 2 рецептора меланокортина 2	Ожирение различной степени, гиперфагия, метаболический синдром (артериальная гипертензия, гипергликемия)
<i>PCSK1</i>	5q15	Пропротейн-конвертаза субтилизина/кексина типа 1	Морбидное ожирение с ранним началом, недостаточность гонадотропного, соматотропного, тиреотропного гормонов, постпрандиальный гипогликемический синдром, центральный несахарный диабет, хроническая тяжелая диарея с мальабсорбцией, возникающая в неонатальном периоде
<i>SIM1</i>	6q16.3	Целенаправленный гомолог-1	Морбидное ожирение с ранним началом, задержка развития, гипотония, эмоциональная лабильность, аутистическое поведение

вследствие нарушения передачи сигнала циклического АМФ (цАМФ) в пути, инициированном MC4R. Характерной особенностью моногенных форм ожирения, обусловленных дефектом *ADCY3*, являются сопутствующие им нарушения обоняния (аносмия) [37, 38].

Ген *SIM1* кодирует фактор транскрипции, участвующий в сигналинге MC4R и предположительно задействованный в формировании супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса [20, 39, 40]. Гетерозиготные мутации гена связаны с развитием морбидных форм ожирения, иногда сопровождающихся снижением интеллектуального уровня [20, 39].

Ген *MRAP2* кодирует вспомогательный трансмембранный протеин, который связывается с рецепторами, сопряженными с G-белком, и тем самым регулирует передачу обеспечиваемого ими сигнала, в частности, стимулирует выработку цАМФ, индуцированную MC4R, в ответ на αMSH [41, 42]. К настоящему времени идентифицировано более 20 мутаций в гене *MRAP2*, связанных с развитием ожирения [43]. В отличие от других моногенных форм, ожирение, вызванное дефицитом *MRAP2*, как правило, не является морбидным, но сопровождается развитием гипергликемии и/или артериальной гипертензии [43]. Это связывают с тем, что, в отличие от других

генов лептин-меланокортинового пути, *MRAP2* экспрессируется в других органах и тканях, помимо головного мозга, в частности бета-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы, и может влиять на их функцию, снижая секрецию инсулина [44].

Описаны также случаи моногенного ожирения, обусловленные мутациями в гене нейротрофического рецептора тирозинкиназы 2 (*NTRK2*) и его лиганда нейротрофического фактора мозга (*BDNF*), характерной особенностью которых являются когнитивные расстройства, нарушения памяти, обучения и болевой чувствительности, предположительно, вследствие измененной функции гипоталамуса [45, 46].

ПОЛИГЕННЫЕ ФОРМЫ ОЖИРЕНИЯ

Несмотря на то что к настоящему моменту выявлено значительное количество моногенных форм, у большинства пациентов ожирение представляет собой многофакторное заболевание, обусловленное сочетанным влиянием факторов внешней среды и генетических факторов. С помощью полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) было идентифицировано более 200 полиморфных вариантов, ассоциированных с ожирением (https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/EFO_0001073), и более 4200, ассоциированных с ИМТ (https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/EFO_0004340). Тем не менее вместе эти локусы объясняют лишь 5% индивидуальной вариативности ИМТ [47]. Наследственная предрасположенность к ожирению может также проявляться опосредованно, в виде измененных поведенческих реакций на средовые факторы, или ген-средовых взаимодействий [48]. В частности, особенности питания, физическая активность, социоэкономический статус могут модифицировать степень проявления генетической предрасположенности к ожирению [49]. Несмотря на то что урбанизированный образ жизни современного человека, несомненно, повлиял на развитие эпидемии ожирения, нельзя упускать из виду то обстоятельство, что эволюционно сложившиеся молекулярные механизмы обмена направлены на накопление и депонирование запасов энергии и, следовательно, также способствуют развитию ожирения. Предполагается, что такие негенетические факторы, как характер питания, физические упражнения или хирургические вмешательства, направленные на снижение веса, индуцируют динамические изменения эпигенетических паттернов, модулируя тем самым активность генов [16]. Были обнаружены значимые корреляции клинических параметров, характерных для ожирения, и эпигенетических паттернов, обнаруживаемых в клетках крови, жировой ткани, печени и скелетной мускулатуры [50–53].

Анализ результатов GWAS показал, что локусы, ассоциированные с ожирением, включают гены, продукты которых участвуют в контроле аппетита и чувства насыщения (*MC4R*, ген нейротрофического фактора головного мозга — *BDNF*, ген регулятора роста нейронов 1 — *NEGR1*), выработки инсулина (ген фактора транскрипции 7, подобного второму, — *TCF7L2*, ген субстрата 1 инсулинового рецептора — *IRS1*), образования клеток жировой ткани, а также энергетического и липидного метаболизма (ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением, — *FTO*; ген регуляторного белка,

связанного с mTOR, — *RPTOR*; ген митоген-активируемой киназы 5 — *MAP2K5*). Кроме того, анализ генов, ассоциированных с кардиометаболическими заболеваниями, имеющими общий патогенез (ожирение, диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, рак молочной железы, синдром поликистозных яичников, рак почки), позволил выявить локусы и молекулярные пути, являющиеся общими для этих заболеваний [54]. Также следует отметить, что вдобавок к редким мутациям потери функции (loss-of-function) в генах *PCSK1*, *MC4R* и *POMC* также обнаруживаются полиморфные варианты, ассоциированные с полигенными формами ожирения в различных популяциях [55–58].

Безусловно, GWAS являются мощным инструментом для анализа генетической архитектуры сложных признаков, таких как ожирение, но интерпретация результатов GWAS затруднена. Большинство генетических вариантов, ассоциированных с ожирением, локализовано в некодирующих участках генома, в которых могут находиться регуляторные элементы, играющие важную роль в контроле транскрипционной активности генов, причем зачастую расположенные вдали от генетического варианта, для которого обнаружена ассоциация с ожирением. Поэтому, основываясь только на информации о расположении того или иного полиморфного варианта вблизи какого-либо гена, невозможно сделать вывод о том, что различные аллели этого полиморфизма способны изменять функцию этого гена. В частности, долгое время оставался неясным молекулярный механизм, лежащий в основе выявленных ассоциаций полиморфных вариантов в гене *FTO* с ожирением, пока не было установлено, что полиморфный вариант rs1421085, находящийся в интроне гена *FTO* и ассоциированный с ИМТ, связан с нарушением последовательности репрессора гена белка 4A, содержащего AT-богатый интерактивный домен (*ARID5B*), который регулирует экспрессию генов из семейства ирокез-гомеобокс *IRX3* и *IRX5* [59, 60]. Это приводит к нарушению термогенеза, увеличению размеров жировых клеток и к ожирению.

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

Хорошо известно, что такие психические нарушения, как расстройства приема пищи (нервная анорексия, нервная булимия и компульсивное переедание), могут приводить к развитию алиментарного ожирения. Использование близнецовых и семейных методов позволило получить подтверждение роли наследственности в развитии ожирения и нарушений пищевого поведения [61–63]. В частности, было продемонстрировано, что от 47% до 90% индивидуальной вариативности массы тела можно отнести за счет влияния генетических факторов [64]. Коэффициент наследуемости одного из расстройств пищевого поведения — нервной булимии — составил 55%, а у родственников лиц, страдающих нервной анорексией, шансы развития расстройств приема пищи были повышены в 11,3 раза по сравнению с родственниками лиц из группы контроля [62, 65].

В качестве попытки объяснить взаимосвязь наследственности и массы тела была предложена теория поведенческой восприимчивости (behavioural susceptibility

theory, BST), согласно которой генетические факторы оказывают влияние на вес путем регуляции аппетита, что проявляется в виде различных паттернов пищевого поведения [66]. Согласно этой теории, ожирение является результатом сочетания генетической склонности к перееданию и средовых факторов, создающих благоприятные условия для повышенного потребления пищи, что приводит к положительному энергетическому балансу. Показано, что определенные паттерны пищевого поведения ассоциированы с индивидуальными различиями в наборе веса и массе тела и что различия пищевого поведения являются наследуемыми [67, 68].

Обнаружены ассоциации с перееданием полиморфных вариантов в генах, продукты которых участвуют в регуляции чувства насыщения (грелин, рецептор меланокортина 4, дофаминовый рецептор D2, белок-переносчик серотонина и др.), а также связь с развитием булимии полиморфных вариантов в генах рецептора эстрогена 1, каннабиноидного рецептора 1, а также в гене *FTO* [69]. Результаты близнецового исследования с использованием полигенных шкал риска (polygenic risk scores — PRS) продемонстрировали, что ассоциация с ожирением PRS для ИМТ была опосредована различными паттернами пищевого поведения (нерегулярным и нездоровым питанием у мужчин и привычкой к перекусам у представительниц обоих полов) [70].

Ранее было обнаружено, что экспрессия генов, связанных с ИМТ, повышена в центральной нервной системе (ЦНС), в областях, отвечающих за процессы обучения и консолидации памяти, в частности, гиппокампе [71]. Впоследствии было показано, что для областей мозга, обогащенных генами, ассоциированными с ИМТ, характерны общие транскрипционные сигнатуры, связанные с ожирением [72]. Для пациентов с генетическими дефектами выработки лептина, у которых при рождении наблюдается нормальный вес, затем рано возникает гиперфагия и развиваются морбидное ожирение, сниженный иммунитет и ряд нейроэндокринных расстройств, включающих аменорею и инсулинорезистентность, был характерен тип пищевого поведения, связанный с почти непрерывной потребностью в еде, причем энергетическая ценность потребляемой пищи была почти в пять раз выше, чем у лиц без ожирения [73]. Назначение таким пациентам препарата, являющегося аналогом лептина, было связано с уменьшением чувства голода, увеличением оценки насыщения, снижением энергетической ценности потребляемой пищи, повышением уверенности в себе, и приводило к значительному снижению массы тела после 15 нед применения [74, 75].

Следует отметить, что недостаточность лептина связана с развитием депрессии как у человека, так и у модельных объектов [76]. Роль лептина в формировании пищевого поведения включает в себя не только гомеостатический компонент контроля энергетического баланса, но и гедонистический аспект приема пищи [74]. Сообщалось о том, что лептин воздействует на области головного мозга, образующие систему вознаграждения, снижая степень положительной обратной связи за счет подавления дофаминергической передачи нервных импульсов [77]. Другим аспектом влияния лептина на пищевое поведение является его участие в регуляции восприятия сладкого вкуса вкусовыми рецепторами [78].

Результаты нескольких исследований указывают на возможную роль в развитии нарушений пищевого поведения гормонов, секретируемых белой жировой тканью (адипокинов), в частности адипонектина [79–81]. Установлено, что адипонектин действует в аркуатном ядре гипоталамуса, усиливая аппетит путем активации рецептора AdipoR1 и аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK) [82]. Снижение концентрации адипонектина в плазме обнаруживалось у пациентов с инсулинорезистентностью, ожирением, диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца [83, 84].

РОЛЬ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА В РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ

Одним из важных факторов, влияющих на развитие ожирения, является состав микробного сообщества, населяющего желудочно-кишечный тракт человека, исследования которого были начаты еще в прошлом веке [85]. Последние десятилетия ознаменовались быстрым увеличением числа исследований симбиотной роли микроорганизмов в организме человека. Зачастую это приводит к противоречиям в использовании специальных терминов. Как правило, для обозначения таксономического состава микроорганизмов в определяемом образце используют термин «микробиота», для характеристики набора генов, содержащихся в образце, применяют термин «метагеном», а «микробиомом» называют совокупность генов микробного сообщества [86]. Общее количество бактерий, населяющих желудочно-кишечный тракт человека, достигает 10^{14} , превышая общее число клеток организма [87], в то время как количество генов, составляющих кишечный микробиом, превосходит количество генов в геноме человека почти в 1000 раз [88]. В микробном сообществе кишечника человека преобладают пять типов бактерий: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia* [89]. К настоящему времени накоплен достаточно большой объем данных о механизмах влияния микробиоты кишечника на развитие ожирения (рис. 2) [86, 90–92].

Более 15 лет назад было отмечено, что у мышей, которые находились в стандартных лабораторных условиях, количество жировой ткани было намного выше, чем у мышей, содержащихся в безмикробной среде [93]. Впоследствии были обнаружены значительные различия в бактериальном составе кишечника у мышей с генетической моделью ожирения (*ob/ob*) по сравнению с мышами без ожирения (*ob/+*) и мышами дикого типа (*+/+*), находившимися на одинаковой диете, богатой углеводами; в частности, у мышей с ожирением было относительно снижено число бактерий типа *Bacteroidetes* и повышено содержание бактерий типа *Firmicutes* [94]. Перенос микробиома мышей с ожирением стерильным особям приводил к значительному увеличению содержания жира у колонизированных мышей [95].

Для изучения влияния генетических факторов на состав микробиоты человека в основном используется метод анализа ассоциаций. В результате GWAS были выявлены локусы генов, ассоциированные с определенными паттернами кишечной микробиоты [96–98]. Полиморфный локус в гене *FUT2* ассоциирован с численностью бактерий *Ruminococcus torques* семейства *Lachnospiraceae*

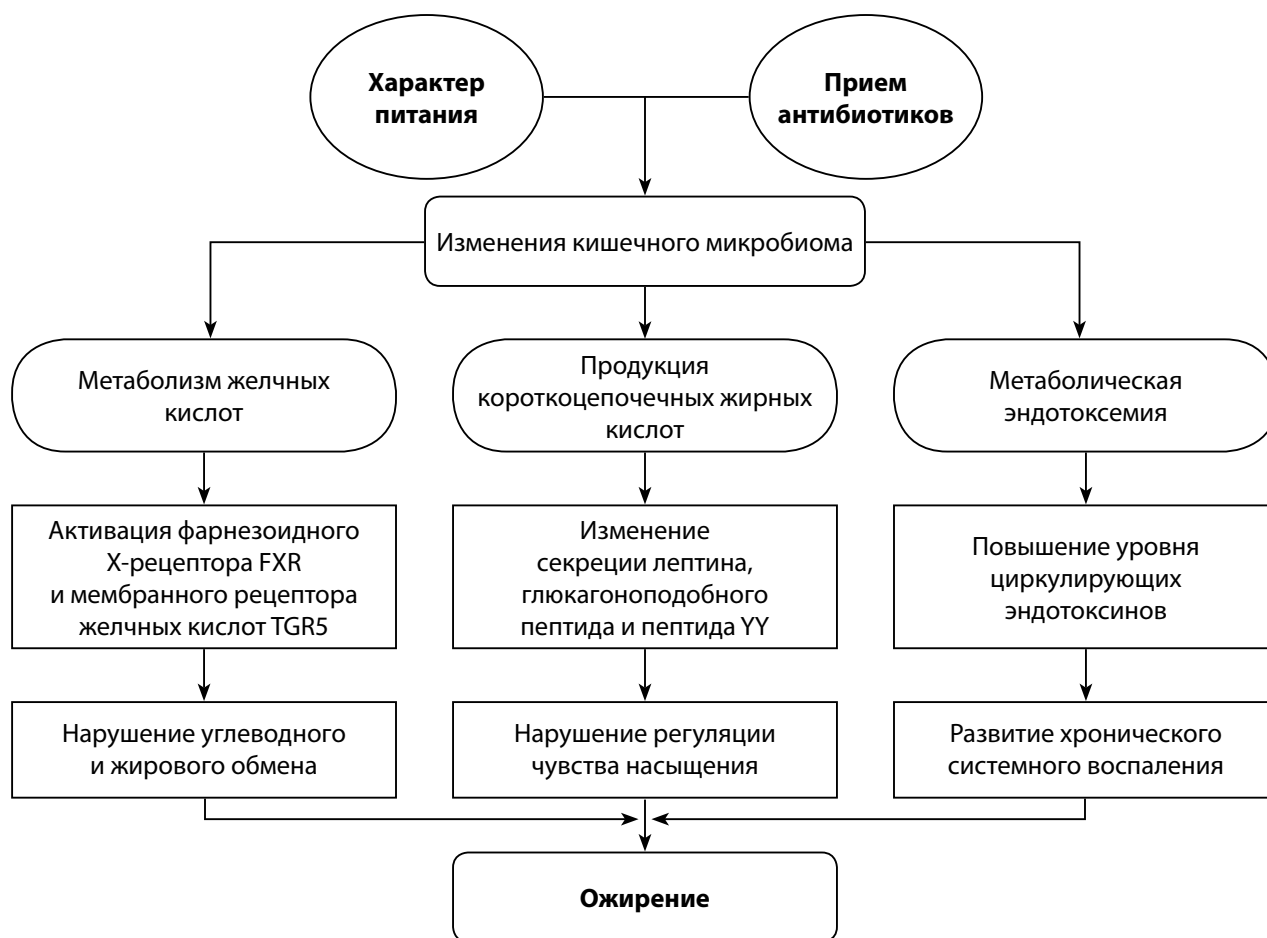


Рисунок 2. Метаболические последствия изменения микробиома кишечника.

класса *Clostridia* типа *Firmicutes*, которые специализируются на расщеплении сложных углеводов [99]. Ген *FUT2* кодирует фермент альфа-1,2-фукозилтрансферазу, отвечающую за секрецию фукозилированных гликанов слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта. Продemonстрировано, что у лиц, гомозиготных по полиморфному варианту, связанному с появлением стоп-кодона в гене *FUT2* (rs601338*A/A), не экспрессируются антигены системы ABO в клетках слизистой оболочки кишечника, а также уменьшена численность бактерий *Ruminococcus torques* и *Ruminococcus gnavus* [100]. В локусе 9q21 обнаружены SNP, ассоциированные с увеличением численности бактерий рода *Allisonella* семейства *Veillonellaceae* класса *Clostridia* типа *Firmicutes* [100]. Локус 9q21 включает ген *RFK*, кодирующий фермент рибофлавинкиназу, который катализирует фосфорилирование витамина B₂ (рибофлавина), и *GCNT1*, кодирующий фермент гликозилтрансферазу, участвующую в биосинтезе муцина. Эти ферменты вовлечены в метаболизм бактерий кишечного микробиома и регуляцию иммунной защиты, играя важную роль во взаимодействии организма хозяина и микробиоты кишечника [101]. Полиморфный маркер rs61841503, ассоциированный с численностью бактерий рода *Peptostreptococcaceae* класса *Clostridia* типа *Firmicutes*, расположен в гене *CUBN* (10p13), кодирующем белок кубилин, который является кишечным рецептором для витамина B₁₂ и требуется для его абсорбции [100]. Витамин B₁₂ необходим для адекватного взаимодействия организма хозяина с микробиомом; в эксперименте *in vitro* были продемонстрированы

существенные изменения микробного состава кишечника после добавления витамина B₁₂ [102]. В локусе 2q36 идентифицирован блок сцепления, включающий 10 полиморфных вариантов, ассоциированных с семейством *Peptococcaceae* класса *Clostridia* типа *Firmicutes*, для которого обнаружена отрицательная связь с уровнями хромогранина A и кальпротектина, являющихся маркерами воспаления в кишечнике [100]. Данный блок локализован в межгенном пространстве рядом с геном субстрата инсулинового рецептора *IRS1*, связанным с развитием инсулинорезистентности и диабета 2 типа [103]. Продemonстрировано, что так называемая «западная диета», отличающаяся высоким содержанием жиров и углеводов, воздействует на состав микробиома кишечника, способствуя повышенному образованию желчных кислот, в частности, дезоксихолевой кислоты, вызывая активацию сигналинга фарнезоидного X-рецептора и интерферона I, что приводит к повреждениям клеток Панета, обеспечивающих иммунную защиту тонкого кишечника [104]. Наиболее значимая ассоциация с составом микробиоты была обнаружена для локуса гена лактазы *LCT*, связанного с повышением содержания *Bifidobacterium*, отражающим взаимосвязь генетических факторов и характера питания [100].

Повышение числа бактерий типа *Firmicutes* и снижение содержания бактерий типа *Bacteroidetes* является характерным признаком микробиоты больных с ожирением. Обратное соотношение наблюдалось после 1 года соблюдения диеты или бариатрической хирургии (шунтирования желудка) [90, 105]. У пациентов с ожирением

также наблюдается сниженное содержание бактерий типа *Bacteroidetes* по сравнению с лицами с нормальным ИМТ или пациентами с анорексией, но количество бактерий типа *Firmicutes* при этом не отличается. Метагеномные исследования близнецовых пар с ожирением и без такового продемонстрировали, что при ожирении снижалось бактериальное разнообразие и содержание *Bacteroidetes*, но повышалась доля *Actinobacteria* [92].

Несмотря на активное проведение исследований влияния микробиоты на развитие морбидного ожирения, в настоящее время мало данных о влиянии бариатрической хирургии на микробиом пациентов с ожирением. Оценка состояния микробиоты после бариатрической хирургии (бандажирования или шунтирования желудка по Roux-Y) позволила обнаружить снижение генетического разнообразия, коррелирующее с висцеральным ожирением и наличием осложнений (диабета, артериальной гипертензии), у 75% пациентов [106]. Результаты анализа микробиоты беременных женщин с бариатрическими хирургическими вмешательствами в анамнезе продемонстрировали, что у перенесших мальабсорбтивные операции наблюдалось увеличение числа бактерий *Enterococcus* и *Streptococcus* (тип *Firmicutes*), *Escherichia/Shigella* (тип *Proteobacteria*) и *Rothia* (тип *Actinobacteria*) и снижение содержания *Anaerostipes* (тип *Firmicutes*) [107]. Сообщается также о повышении количества *Firmicutes* и *Proteobacteria* у пациентов после шунтирования желудка, в то время как после рукавной гастропластики наблюдалось увеличение числа *Bacteroidetes* [108]. Отмечается также повышение содержания *Lachnospiraceae* и *Roseburia* (тип *Firmicutes*) у пациентов, достигнувших ремиссии диабета после хирургического вмешательства [108]. Спустя 10 лет после хирургического лечения морбидного ожирения у пациентов было повышено содержание *Verrucomicrobiaceae* (тип *Verrucomicrobia*) и *Streptococcaceae* (тип *Firmicutes*) и снижено содержание *Bacteroidaceae* (тип *Bacteroidetes*) по сравнению с неоперированными пациентами [109]. Относительное повышение содержания *Akkermansia muciniphila* (тип *Verrucomicrobia*) коррелировало с ремиссией диабета [109]. У пациентов после шунтирования желудка по Roux-Y было продемонстрировано увеличение содержания протеобактерий *Rothia*, *Aggregatibacter*, *Granulicatella*, *Citrobacter*, *Janthinobacterium* и *Klebsiella*, а также наблюдалось изменение содержания бактерий из рода *Firmicutes* (повышение числа *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Veillonella* и *Granulicatella* и снижение *Ruminococcus*, *Blautia* и *Roseburia*) [110]. Изучение микробиоты пациентов с ожирением, в том числе морбидным, и исследование эволюции микробиома после операций бариатрической хирургии представляет значительный интерес для создания методов таргетной терапии.

ОЖИРЕНИЕ И COVID-19

В настоящее время человечество столкнулось с глобальной угрозой в виде пандемии COVID-19, вызванной новым коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 — SARS-CoV-2). COVID-19 характеризуется высоким уровнем заболеваемости и смертности среди

лиц, имеющих сопутствующую патологию, в особенности поражение сердечно-сосудистой системы и ожирение. Подтверждена ассоциация между ожирением (ИМТ ≥ 35 кг/м²) и повышенным риском осложненного течения и смертности от COVID-19 [111–117]. Результаты анализа генетических факторов риска развития ожирения и COVID-19 с использованием данных GWAS, выполненного в когорте Биобанка Великобритании (UK Biobank), продемонстрировали, что PRS для ИМТ были значимо ассоциированы с риском тяжелого течения коронавирусной инфекции [118]. При проведении GWAS была обнаружена связь с COVID-19, в том числе с осложненным течением, локуса гена *ABO*, находящегося в блоке сцепления с полиморфными вариантами, ассоциированными с уровнем глюкозы и инсулина в крови, уровнем гликированного гемоглобина, инсулинорезистентностью, диабетом, уровнем липопротеидов низкой плотности и триглицеридов [119, 120]. Другой полиморфный вариант, ассоциированный с течением COVID-19, расположен в локусе 5p13.3 в гене рецептора системы натрий-уретических пептидов типа C (*NPR3*) и находится в состоянии неравновесного сцепления с маркерами ожирения, в том числе абдоминального [121, 122]. Ранее было продемонстрировано, что ген *NPR3* в адипоцитах является мишенью микроРНК miR-146a, которая участвует в регуляции инсулинорезистентности и липогенеза [123]. Использование метода менделевской рандомизации, позволяющего определять причинно-следственные связи, выявило ассоциацию между генетически детерминированным повышением ИМТ и уровня липопротеидов низкой плотности с риском COVID-19 [124]. Таким образом, результаты ассоциативных исследований дают основания полагать, что в основе наблюдаемой корреляции ожирения с риском COVID-19 и неблагоприятными исходами заболевания лежат полиморфные варианты в генах, влияющих на углеводный и липидный обмен.

Известно, что вирус SARS-CoV-2 использует для проникновения в клетки рецептор ACE2, который экспрессирован в подкожной и висцеральной жировой ткани на значительно более высоком уровне, чем в ткани легких [125, 126]. Отмечается, что по уровню экспрессии ACE2 в жировых клетках и их предшественниках пациенты с ожирением схожи с индивидуумами с нормальной массой тела, но поскольку у пациентов с ожирением повышено содержание жировой ткани в организме и, соответственно, количество ACE2-продуцирующих клеток, полагают, что это приводит к повышенной выработке ACE2 [126–128].

Одним из предполагаемых рецепторов SARS-CoV-2 является дипептидилпептидаза-4 (DPP4), которая была идентифицирована как один из новых адипокинов жировой ткани [129]. DPP4 представлена на апикальных поверхностях поляризованного эпителия различных органов, таких как легкие и печень, и играет важную роль в гомеостазе глюкозы, воспалении и иммунной системе [130, 131]. Продemonстрировано, что повышение уровня DPP4 приводит к хронической субклинической активации иммунной системы и персистирующему воспалению [130]. Активация DPP4 отмечена при ожирении, особенно при развитии инсулинорезистентности, а ингибирование DPP4 предотвращало развитие фиброза белой жировой ткани у мышей с ожирением [132, 133]. Клетки жировой

ткани, предположительно, являются одним из основных источников циркулирующей DPP4; в частности, были продемонстрированы секрета DPP4 клетками жировой ткани и повышение уровня циркулирующей DPP4 у пациентов с ожирением по сравнению с индивидуумами с нормальной массой тела [129, 134]. Повышенная экспрессия DPP4 в жировой ткани пациентов с ожирением может способствовать проникновению SARS-CoV-2 в клетки. Интересно, что ингибиторы DPP4 (глиптины) предложены в качестве препаратов 2–4-го ряда для лечения диабета 2-го типа и могут использоваться в комбинированной терапии COVID-19 [135].

CD147, предполагаемый альтернативный рецептор для SARS-CoV-2, положительно коррелирует с ИМТ, возможно, влияя на заболеваемость и осложненное течение COVID-19 у пациентов с ожирением [128]. Протеаза TMPRSS2, необходимая для праймирования шиповидного белка (S-белка) вируса SARS-CoV-2, экспрессируется в жировой ткани, хотя и на низком уровне, в то время как протеаза фурин, обеспечивающая активацию вируса путем расщепления S-белка, экспрессируется в жировой ткани при ожирении, а также во время адипогенеза [136, 137]. Фурин обеспечивает проникновение SARS-CoV-2 в клетки, а за счет праймирования S-белка способствует выходу из клеток вирусных частиц, которые могут атаковать соседние клетки или попадать в кровоток [138].

Избыточное содержание жира приводит к превышению возможностей клеток жировой ткани по его хранению, вследствие чего при биопсии жировой ткани тучных людей с инсулинорезистентностью обнаруживается увеличение количества погибших и отмирающих адипоцитов, сопровождающееся скоплением инфильтрирующих макрофагов [139]. Активированные макрофаги способствуют развитию системного воспаления, характеризующегося увеличением циркулирующих уровней цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF), интерлейкины-6 (IL6) и 1-бета (IL1b) [140]. Системное хроническое воспаление является патогенетической точкой соприкосновения, предрасполагающей к развитию тяжелых осложнений у пациентов с ожирением при COVID-19 [141]. Быстрое ухудшение состояния у пациентов с COVID-19 связано с провоспалительным цитокиновым штормом, характеризующимся увеличением системного уровня TNF, IL6, IL2 и IL7, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, хемокинов CXCL10 и CCL2 [142].

Продemonстрировано, что морбидное ожирение приводит к нарушению почти всех функций и свойств стромальных/стволовых клеток жировой ткани (ASC) и способствует переключению нормальной регуляторной активности на прогипоксическую и провоспалительную [143, 144]. При ожирении ASC и мезенхимальные стволовые клетки (MSC) теряют свои основные свойства, что сопровождается нарушением их мультипотентного состояния из-за снижения экспрессии генов основных факторов плюрипотентности — октамерсвязывающего белка 4 (OCT4), фактора транскрипции SRY-Box 2 (SOX2), фактора транскрипции гомеобокса Nanog (NANOG), гомолога экзонуклеазы-1 РНК (REX1) и гомеобоксного белка hox-C10 (HOXC10) [145, 146]. У пациентов с ожирением наблюдается снижение дифференцировки эндотелиальных клеток, о чем свидетельствует снижение

секреции фактора роста эндотелия сосудов A (VEGF), фактора роста гепатоцитов (HGF), фактора роста фибробластов 2 (FGF2) и тромбоцитарного фактора роста (PDGF) [147, 148]; изменение иммуномодулирующей способности, что проявляется ингибированием пролиферации лимфоцитов, рекрутированием воспалительных моноцитов и поляризацией макрофагов M1 [149]; изменение внутриклеточного метаболизма, проявляющееся в увеличении продукции активных форм кислорода, нарушении функции митохондрий и подавлении сиртуина 1–6 (SIRT1–6) [143, 150, 151].

Как уже отмечалось, при ожирении могут возникать повреждения первичных ресничек, в том числе в ASC, что нарушает их уникальную сигнальную функцию. Цитокины IL6 и TNF, ассоциированные с ожирением, также способны индуцировать дефекты цилиогенеза ASC [144, 145, 152]. ASC с поврежденными первичными ресничками не способны выполнять свои физиологические функции и вместо этого начинают оказывать провоспалительное действие, секретируя воспалительные цитокины, такие как IL6 и IL8 [144, 152].

Продemonстрирована связь нарушений функций ASC/MSC с развитием легочного фиброза [153–155]. У пациентов с COVID-19, страдающих ожирением, могут развиваться более тяжелые поражения легких с легочным фиброзом вследствие нарушения функций MSC, индуцированного ожирением [131]. Обсуждается возможность использования ASC/MSC в качестве клеточной терапии легочного фиброза и бронхолегочной дисплазии за счет регулирования популяций иммунных клеток в легких, модуляции дифференцировки клеток, в частности фибробластов, и секретирования различных факторов роста [156, 157]. Эти клетки могут также быть использованы для терапии инфекционных заболеваний из-за их иммуносупрессивных или иммуномодулирующих свойств в зависимости от продукции цитокинов и контекста иммунного ответа [158]. Продолжаются клинические испытания, направленные на оценку эффективности и безопасности ASC/MSC для регулирования иммунной системы, предварительные результаты которых дают основания для оптимизма в отношении использования ASC/MSC в качестве регуляторов пролиферации Т-клеток и взаимодействия с патогенами [159, 160]. Эти клетки обладают антимикробным потенциалом [101], что подчеркивает значимость ASC/MSC в патогенезе инфекционных заболеваний, а также возможность их применения в качестве новой клеточной терапии для пациентов с COVID-19 с ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных клинико-генетических исследований к настоящему времени накоплен значительный объем данных о синдромальных и несиндромальных формах ожирения. Получено подтверждение участия генов, кодирующих компоненты лептин-меланокортинового пути, в развитии моногенных и полигенных форм ожирения. Имеются сведения о вовлеченности кишечного микробиома в развитие ожирения и его эволюции после бариатрических вмешательств. С учетом вышеизложенного, дальнейшее изучение проблемы ожирения должно быть направлено на выявление взаимосвязей на уровне патогенетических молекулярных

механизмов с применением системного комплексного подхода, сочетающего методологию оценки комплекса психологических, клинко-инструментальных, биохимических параметров, вклада генетических факторов и состояния микробиоты. Это позволит идентифицировать потенциальные мишени для лекарственной терапии и создаст предпосылки для разработки персонализированных эффективных подходов в диагностике, лечении и профилактике ожирения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена при финансовой поддержке гранта Лондонского Королевского общества (Royal Society, IEC/R2/181075),

мегагранта Правительства Российской Федерации (№075-15-2021-595) и НИР (№ госрегистрации АААА-А16-116020350032-1).

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

Участие авторов. Тимашева Я.Р. — создание концепции и плана статьи, поиск и систематизация материала, анализ литературных данных, написание статьи, создание таблиц и рисунков, оформление списка литературы; Балхиярова Ж.Р. — поиск и систематизация материала, внесение правок в рукопись; Кочетова О.В. — анализ литературных данных, внесение правок в рукопись. 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

- World Health Organization. *Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894)*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.
- Kontseva A, Shalnova S, Deev A, et al. Overweight and Obesity in the Russian Population: Prevalence in Adults and Association with Socioeconomic Parameters and Cardiovascular Risk Factors. *Obes Facts*. 2019;12(1):103-114. doi: <https://doi.org/10.1159/000493885>
- Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, et al. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief*. 2020;360:1-8.
- Blüher M. Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity-related insulin resistance? *Clin Sci*. 2016;130(18):1603-1614. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20160005>
- Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>
- Ladabaum U, Mannalithara A, Myer PA, Singh G. Obesity, Abdominal Obesity, Physical Activity, and Caloric Intake in US Adults: 1988 to 2010. *Am J Med*. 2014;127(8):717-727.e12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.02.026>
- Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*. 2011;378(9793):804-814. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60813-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60813-1)
- Katzmarzyk PT, Pèrusse L, Rao D, et al. Familial risk of overweight and obesity in the Canadian population using the WHO/NIH criteria. *Obesity research*. 2000;8(2):194-197. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2000.21>
- Koeppen-Schomerus G, Wardle J, Plomin R. A genetic analysis of weight and overweight in 4-year-old twin pairs. *International Journal of Obesity*. 2001;25(6):838-844. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801589>
- Pietiläinen KH, Kaprio J, Rissanen A, et al. Distribution and heritability of BMI in Finnish adolescents aged 16 y and 17 y: A study of 4884 twins and 2509 singletons. *International Journal of Obesity*. 1999;23(2):107-115. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800767>
- Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, et al. The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *International Journal of Obesity*. 1996;20(6):501-506.
- Feinleib M, Garrison RJ, Fabsitz R, et al. The NHLBI twin study of cardiovascular disease risk factors: methodology and summary of results. *Am J Epidemiol*. 1977;106(4):284-285. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112464>
- Stunkard AJ, Foch TT, Hrubec Z. A twin study of human obesity. *JAMA*. 1986;256(1):51-54. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1986.03380010055024>
- Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, et al. The Body-Mass Index of Twins Who Have Been Reared Apart. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(21):1483-1487. doi: <https://doi.org/10.1056/Nejm199005243222102>
- Fesinmeyer MD, North KE, Ritchie MD, et al. Genetic Risk Factors for BMI and Obesity in an Ethnically Diverse Population: Results from the Population Architecture Using Genomics and Epidemiology (PAGE) Study. *Obesity*. 2013;21(4):835-846. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20268>
- Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, et al. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*. 2019;92:37-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.007>
- Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *C R Biol*. 2017;340(2):87-108. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crv.2016.11.007>
- Kaur Y, de Souza RJ, Gibson WT, et al. A systematic review of genetic syndromes with obesity. *Obes Rev*. 2017;18(6):603-634. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12531>
- Forsythe E, Kenny J, Bacchelli C, Beales PL. Managing Bardet-Biedl Syndrome — Now and in the Future. *Front Pediatr*. 2018;6. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00023>
- Bonnefond A, Raimondo A, Stutzmann F, et al. Loss-of-function mutations in SIM1 contribute to obesity and Prader-Willi-like features. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(7):3037-3041. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI68035>
- Desch L, Marle N, Mosca-Boidron A-L, et al. 6q16.3q23.3 duplication associated with Prader-Willi-like syndrome. *Mol Cytogenet*. 2015;8(1):42. doi: <https://doi.org/10.1186/s13039-015-0151-6>
- Martinez-Cerdeno V, Lechpammer M, Noctor S, et al. FMR1 premutation with Prader-Willi phenotype and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Clin Case Rep*. 2017;5(5):625-629. doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.834>
- Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, et al. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(12):943-986. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20160136>
- Saeed S, Arslan M, Froguel P. Genetics of Obesity in Consanguineous Populations: Toward Precision Medicine and the Discovery of Novel Obesity Genes. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(3):474-484. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22064>
- Ingelsson E, McCarthy MI. Human Genetics of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: Past, Present, and Future. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(6):e002090. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002090>
- Choquet H, Meyre D. Molecular basis of obesity: current status and future prospects. *Curr Genomics*. 2011;12(3):154-168. doi: <https://doi.org/10.2174/138920211795677921>
- Huvenne H, Dubern B, Clement K, et al. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. *Obes Facts*. 2016;9(3):158-173. doi: <https://doi.org/10.1159/000445061>
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-432. doi: <https://doi.org/10.1038/372425a0>
- Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15(6):367-378. doi: <https://doi.org/10.1038/nrn3745>
- Licinio J, Caglayan S, Ozata M, et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(13):4531-4536. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0308767101>
- Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med*. 2003;348(12):1085-1095. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022050>

32. Krude H, Biebermann H, Luck W, et al. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet.* 1998;19(2):155-157. doi: <https://doi.org/10.1038/509>
33. Vaisse C, Clement K, Durand E, et al. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest.* 2000;106(2):253-262. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI9238>
34. Pritchard LE, Turnbull AV, White A. Pro-opiomelanocortin processing in the hypothalamus: impact on melanocortin signalling and obesity. *J Endocrinol.* 2002;172(3):411-421. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.0.1720411>
35. O'Rahilly S, Gray H, Humphreys PJ, et al. Brief report: impaired processing of prohormones associated with abnormalities of glucose homeostasis and adrenal function. *N Engl J Med.* 1995;333(21):1386-1390. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199511233332104>
36. Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S, et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet.* 1997;16(3):303-306. doi: <https://doi.org/10.1038/ng0797-303>
37. Saeed S, Bonnefond A, Tamanini F, et al. Loss-of-function mutations in ADCY3 cause monogenic severe obesity. *Nature Genetics.* 2018;50(2):175-179. doi: <https://doi.org/10.1038/s41588-017-0023-6>
38. Grarup N, Moltke I, Andersen MK, et al. Loss-of-function variants in ADCY3 increase risk of obesity and type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2018;50(2):172-174. doi: <https://doi.org/10.1038/s41588-017-0022-7>
39. Ramachandrapa S, Raimondo A, Cali AM, et al. Rare variants in single-minded 1 (SIM1) are associated with severe obesity. *J Clin Invest.* 2013;123(7):3042-3050. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI68016>
40. Holder JL Jr, Butte NF, Zinn AR. Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the SIM1 gene. *Human molecular genetics.* 2000;9(1):101-108. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/9.1.101>
41. Chan LF, Webb TR, Chung TT, et al. MRAP and MRAP2 are bidirectional regulators of the melanocortin receptor family. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(15):6146-6151. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0809918106>
42. Baron M, Maillet J, Huyvaert M, et al. Loss-of-function mutations in MRAP2 are pathogenic in hyperphagic obesity with hyperglycemia and hypertension. *Nat Med.* 2019;25(11):1733-1738. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0622-0>
43. Sebag JA, Zhang C, Hinkle PM, et al. Developmental control of the melanocortin-4 receptor by MRAP2 proteins in zebrafish. *Science.* 2013;341(6143):278-281. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1232995>
44. Baron M, Froguel P, Bonnefond A. Du nouveau dans la génétique des formes monogéniques d'obésité et son impact pour mieux en comprendre la physiopathologie. *Med Sci (Paris).* 2020;36(10):859-865. doi: <https://doi.org/10.1051/medsci/2020156>
45. Yeo GS, Connie Hung CC, Rochford J, et al. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nat Neurosci.* 2004;7(11):1187-1189. doi: <https://doi.org/10.1038/nn1336>
46. Gray J, Yeo GS, Cox JJ, et al. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Diabetes.* 2006;55(12):3366-3371. doi: <https://doi.org/10.2337/db06-0550>
47. Yengo L, Sidorenko J, Kemper KE, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~ 700000 individuals of European ancestry. *Human molecular genetics.* 2018;27(20):3641-3649. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy271>
48. Tyrrell J, Wood AR, Ames RM, et al. Gene-obesogenic environment interactions in the UK Biobank study. *International Journal of Epidemiology.* 2017;46(2):559-575. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyw337>
49. Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2018;6(3):223-236. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30200-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30200-0)
50. Barres R, Kirchner H, Rasmussen M, et al. Weight loss after gastric bypass surgery in human obesity remodels promoter methylation. *Cell Rep.* 2013;3(4):1020-1027. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.03.018>
51. Keller M, Hopp L, Liu X, et al. Genome-wide DNA promoter methylation and transcriptome analysis in human adipose tissue unravels novel candidate genes for obesity. *Mol Metab.* 2017;6(1):86-100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.11.003>
52. Nilsson E, Jansson PA, Perflyev A, et al. Altered DNA methylation and differential expression of genes influencing metabolism and inflammation in adipose tissue from subjects with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2014;63(9):2962-2976. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-1459>
53. Wahl S, Drong A, Lehne B, et al. Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity. *Nature.* 2017;541(7635):81-86. doi: <https://doi.org/10.1038/nature20784>
54. Su L-N, Wang Y-B, Wnag C-G, et al. Network analysis identifies common genes associated with obesity in six obesity-related diseases. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B.* 2017;18(8):727-732. doi: <https://doi.org/10.1631/jzus.B1600454>
55. Benzinou M, Creemers JW, Choquet H, et al. Common nonsynonymous variants in PCSK1 confer risk of obesity. *Nature genetics.* 2008;40(8):943. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.177>
56. Choquet H, Kasberger J, Hamidovic A, et al. Contribution of common PCSK1 genetic variants to obesity in 8,359 subjects from multi-ethnic American population. *PLoS One.* 2013;8(2):e57857. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057857>
57. Rouskas K, Kouvasi A, Paletas K, et al. Common variants in FTO, MC4R, TMEM18, PRL, AIF1, and PCSK1 show evidence of association with adult obesity in the Greek population. *Obesity.* 2012;20(2):389-395. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2011.177>
58. Loos RJ, Lindgren CM, Li S, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet.* 2008;40(6):768-775. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.140>
59. Claussnitzer M, Dankel SN, Kim KH, et al. FTO obesity variant circuitry and adipocyte browning in humans. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(10):895-907. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502214>
60. Smemo S, Tena JJ, Kim K-H, et al. Obesity-associated variants within FTO form long-range functional connections with IRX3. *Nature.* 2014;507(7492):371-375. doi: <https://doi.org/10.1038/nature13138>
61. Lilienfeld LR, Kaye WH, Greeno CG, et al. A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: psychiatric disorders in first-degree relatives and effects of proband comorbidity. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(7):603-610. doi: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.7.603>
62. Strober M, Freeman R, Lampert C, et al. Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *Am J Psychiatry.* 2000;157(3):393-401. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.3.393>
63. Thornton LM, Mazzeo SE, Bulik CM. The Heritability of Eating Disorders: Methods and Current Findings. In: *Current Topics in Behavioral Neurosciences.* ; 2010:141-156. doi: https://doi.org/10.1007/7854_2010_91
64. Elks CE, den Hoed M, Zhao JH, et al. Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012;3:29. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00029>
65. Kendler KS, MacLean C, Neale M, et al. The genetic epidemiology of bulimia nervosa. *American Journal of Psychiatry.* 1991;148(12):1627-1637. doi: <https://doi.org/10.1176/ajp.148.12.1627>
66. Llewellyn C, Wardle J. Behavioral susceptibility to obesity: gene — environment interplay in the development of weight. *Physiology & Behavior.* 2015;152:494-501. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.07.006>
67. Llewellyn CH, Fildes A, Behavioural Susceptibility Theory: Professor Jane Wardle and the Role of Appetite in Genetic Risk of Obesity. *Curr Obes Rep.* 2017;6(1):38-45. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0247-x>
68. Herle M, Smith AD, Kininmonth A, Llewellyn C. The Role of Eating Behaviours in Genetic Susceptibility to Obesity. *Curr Obes Rep.* 2020;9(4):512-521. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00402-0>
69. Nicoletti CF, Delfino HBP, Ferreira FC, et al. Role of eating disorders-related polymorphisms in obesity pathophysiology. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019;20(1):115-125. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09489-w>
70. Masip G, Silventoinen K, Keski-Rahkonen A, et al. The genetic architecture of the association between eating behaviors and obesity: combining genetic twin modeling and polygenic risk scores. *Am J Clin Nutr.* 2020;112(4):956-966. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa181>

71. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015;518(7538):197-401. doi: <https://doi.org/10.1038/nature14177>
72. Timshel PN, Thompson JJ, Pers TH. Genetic mapping of etiologic brain cell types for obesity. *Elife*. 2020;9:e55851. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.55851>
73. Wabitsch M, Funcke JB, Lennerz B, et al. Biologically inactive leptin and early-onset extreme obesity. *N Engl J Med*. 2015;372(1):48-54. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406653>
74. Santos JL, Cortés VA. Eating behaviour in contrasting adiposity phenotypes: Monogenic obesity and congenital generalized lipodystrophy. *Obes Rev*. 2021;22(1). doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13114>
75. Paz-Filho G, Mastronardi CA, Licinio J. Leptin treatment: facts and expectations. *Metabolism*. 2015;64(1):146-156. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.07.014>
76. Lu X-Y. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? *Current opinion in pharmacology*. 2007;7(6):648-652. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2007.10.010>
77. Domingos AI, Vaynshteyn J, Voss HU, et al. Leptin regulates the reward value of nutrient. *Nature Neuroscience*. 2011;14(12):1562-1568. doi: <https://doi.org/10.1038/nn.2977>
78. Yoshida R, Noguchi K, Shigemura N, et al. Leptin Suppresses Mouse Taste Cell Responses to Sweet Compounds. *Diabetes*. 2015;64(11):3751-3762. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-1462>
79. Rohde K, Keller M, Horstmann A, et al. Role of genetic variants in ADIPOQ in human eating behavior. *Genes & Nutrition*. 2014;10(1):1. doi: <https://doi.org/10.1007/s12263-014-0449-8>
80. Ma W, Huang T, Heianza Y, et al. Genetic Variations of Circulating Adiponectin Levels Modulate Changes in Appetite in Response to Weight-Loss Diets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(1):316-325. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2909>
81. Khalil RB, El Hachem C. Adiponectin in eating disorders. *Eat Weight Disord*. 2014;19(1):3-10. doi: <https://doi.org/10.1007/s40519-013-0094-z>
82. Kubota N, Yano W, Kubota T, et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab*. 2007;6(1):55-68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.06.003>
83. Bravo C, Cataldo LR, Galgani J, et al. Leptin/Adiponectin Ratios Using Either Total Or High-Molecular-Weight Adiponectin as Biomarkers of Systemic Insulin Sensitivity in Normoglycemic Women. *J Diabetes Res*. 2017;2017:1-11. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/9031079>
84. Vasseur F, Meyre D, Froguel P. Adiponectin, type 2 diabetes and the metabolic syndrome: lessons from human genetic studies. *Expert Rev Mol Med*. 2006;8(27):1-12. doi: <https://doi.org/10.1017/S1462399406000147>
85. Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annual review of microbiology*. 1977;31(1):107-133. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.mi.31.100177.000543>
86. Tseng C-H, Wu C-Y. The gut microbiome in obesity. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2019;118:S3-S9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.07.009>
87. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*. 2016;164(3):337-340. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.013>
88. Krautkramer KA, Fan J, Bäckhed F. Gut microbial metabolites as multi-kingdom intermediates. *Nature Reviews Microbiology*. 2021;19(2):77-94. doi: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0438-4>
89. Meijnikman AS, Gerdes VE, Nieuwdorp M, et al. Evaluating Causality of Gut Microbiota in Obesity and Diabetes in Humans. *Endocrine Reviews*. 2018;39(2):133-153. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2017-00192>
90. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022-1023. doi: <https://doi.org/10.1038/4441022a>
91. Zhao L. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nature Reviews Microbiology*. 2013;11(9):639-647. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3089>
92. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenkov T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457(7228):480-484. doi: <https://doi.org/10.1038/nature07540>
93. Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(44):15718-15723. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>
94. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(31):11070-11075. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0504978102>
95. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05414>
96. Turpin W, Espin-Garcia O, Xu W, et al. Association of host genome with intestinal microbial composition in a large healthy cohort. *Nature Genetics*. 2016;48(11):1413-1417. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.3693>
97. Goodrich Julia K, Waters Jillian L, Poole Angela C, et al. Human Genetics Shape the Gut Microbiome. *Cell*. 2014;159(4):789-799. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.053>
98. Bonder MJ, Kurilshikov A, Tigchelaar EF, et al. The effect of host genetics on the gut microbiome. *Nat Genet*. 2016;48(11):1407-1412. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.3663>
99. Crost EH, Le Gall G, Laverde-Gomez JA, et al. Mechanistic Insights Into the Cross-Feeding of Ruminococcus gnavus and Ruminococcus bromii on Host and Dietary Carbohydrates. *Front Microbiol*. 2018;9:2558. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02558>
100. Kurilshikov A, Medina-Gomez C, Bacigalupe R, et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition. *Nat Genet*. 2021;53(2):156-165. doi: <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00763-1>
101. Yoshii K, Hosomi K, Sawane K, et al. Metabolism of Dietary and Microbial Vitamin B Family in the Regulation of Host Immunity. *Front Nutr*. 2019;6:48. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00048>
102. Rowley CA, Kendall MM. To B12 or not to B12: Five questions on the role of cobalamin in host-microbial interactions. *PLoS pathogens*. 2019;15(1):e1007479-e1007479. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007479>
103. Rung J, Cauchi S, Albrechtsen A, et al. Genetic variant near IRS1 is associated with type 2 diabetes, insulin resistance and hyperinsulinemia. *Nat Genet*. 2009;41(10):1110-1115. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.443>
104. Liu TC, Kern JT, Jain U, et al. Western diet induces Paneth cell defects through microbiome alterations and farnesoid X receptor and type I interferon activation. *Cell Host Microbe*. 2021;29(6):988-1001. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.04.004>
105. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(7):2365-2370. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0812600106>
106. Aron-Wisnewsky J, Prifti E, Belda E, et al. Major microbiota dysbiosis in severe obesity: fate after bariatric surgery. *Gut*. 2019;68(1):70. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316103>
107. West KA, Kanu C, Maric T, et al. Longitudinal metabolic and gut bacterial profiling of pregnant women with previous bariatric surgery. *Gut*. 2020;69(8):1452-1459. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319620>
108. Davies N, O'Sullivan JM, Plank LD, et al. Gut Microbial Predictors of Type 2 Diabetes Remission Following Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2020;30(9):3536-3548. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04684-0>
109. Mabey JG, Chaston JM, Castro DG, et al. Gut microbiota differs a decade after bariatric surgery relative to a nonsurgical comparison group. *Surg Obes Relat Dis*. 2020;16(9):1304-1311. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2020.04.006>
110. Ilhan ZE, DiBaise JK, Dautel SE, et al. Temporospatial shifts in the human gut microbiome and metabolome after gastric bypass surgery. *npj Biofilms Microbiomes*. 2020;6(1):12. doi: <https://doi.org/10.1038/s41522-020-0122-5>
111. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020;108:154262. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154262>
112. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>
113. Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, et al. Association of Obesity with Disease Severity Among Patients with Coronavirus Disease 2019. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1200-1204. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22859>

114. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1195-1199. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22831>
115. Hur K, Price CPE, Gray EL, et al. Factors Associated With Intubation and Prolonged Intubation in Hospitalized Patients With COVID-19. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163(1):170-178. doi: <https://doi.org/10.1177/0194599820929640>
116. Tartof SY, Qian L, Hong V, et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization. *Ann Intern Med*. 2020;173(10):773-781. doi: <https://doi.org/10.7326/M20-3742>
117. Ko JY, Danielson ML, Town M, et al. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization: COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Clin Infect Dis*. 2021;72(11):e695-e703. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1419>
118. Zhu Z, Hasegawa K, Ma B, Fujiogi M, Camargo CA, Liang L. Association of obesity and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19: Analysis of population-based cohort data. *Metabolism*. 2020;112:154345. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154345>
119. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(16):1522-1534. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>
120. Shelton JF, Shastri AJ, Ye C, et al. Trans-ancestry analysis reveals genetic and nongenetic associations with COVID-19 susceptibility and severity. *Nature Genetics*. 2021;53(6):801-808. doi: <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00854-7>
121. Pulit SL, Stoneman C, Morris AP, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for body fat distribution in 694 649 individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet*. 2019;28(1):166-174. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy327>
122. Dubé M-P, Lemaçon A, Barhadi A, et al. Genetics of symptom remission in outpatients with COVID-19. *Scientific Reports*. 2021;11(1):10847. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90365-6>
123. Roos J, Dahlhaus M, Funcke J-B, et al. miR-146a regulates insulin sensitivity via NPR3. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2021;78(6):2987-3003. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03699-1>
124. Aung N, Khanji MY, Munroe PB, Petersen SE. Causal Inference for Genetic Obesity, Cardiometabolic Profile and COVID-19 Susceptibility: A Mendelian Randomization Study. *Front Genet*. 2020;11. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.586308>
125. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
126. Al-Benna S. Association of high level gene expression of ACE2 in adipose tissue with mortality of COVID-19 infection in obese patients. *Obes Med*. 2020;19:100283. doi: <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100283>
127. Pinheiro T de A, Barcala-Jorge AS, Andrade JMO, et al. Obesity and malnutrition similarly alter the renin-angiotensin system and inflammation in mice and human adipose. *J Nutr Biochem*. 2017;48(11):74-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.06.008>
128. Radzikowska U, Ding M, Tan G, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy*. 2020;75(11):2829-2845. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14429>
129. Sell H, Blüher M, Kloting N, et al. Adipose dipeptidyl peptidase-4 and obesity: correlation with insulin resistance and depot-specific release from adipose tissue in vivo and in vitro. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4083-4090. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0496>
130. Bassendine MF, Bridge SH, McCaughan GW, Gorrell MD. COVID-19 and comorbidities: A role for dipeptidyl peptidase 4 in disease severity? *J Diabetes*. 2020;12(9):649-658. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13052>
131. Ritter A, Kreis NN, Louwen F, et al. Obesity and COVID-19: Molecular Mechanisms Linking Both Pandemics. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5793. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21165793>
132. Yanagimachi T, Fujita Y, Takeda Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment induces a greater increase in plasma levels of bioactive GLP-1 in non-diabetic subjects. *Molecular Metabolism*. 2017;62:226-231. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.12.009>
133. Marques AP, Cunha-Santos J, Leal H, et al. Dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibition prevents fibrosis in adipose tissue of obese mice. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2018;1862(3):403-413. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2017.11.012>
134. Rohrborn D, Eckel J, Sell H. Shedding of dipeptidyl peptidase 4 is mediated by metalloproteases and up-regulated by hypoxia in human adipocytes and smooth muscle cells. *Febs Letters*. 2014;588(21):3870-3877. doi: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.08.029>
135. Gallwitz B. Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00389>
136. Song J, Li Y, Huang X, et al. Systematic analysis of ACE2 and TMPRSS2 expression in salivary glands reveals underlying transmission mechanism caused by SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2020;92(11):2556-2566. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26045>
137. Shin K, Pandey A, Liu XQ, et al. Preferential apelin-13 production by the proprotein convertase PCSK3 is implicated in obesity. *Febs Open Bio*. 2013;3:328-333. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fob.2013.08.001>
138. Cyranoski D. Profile of a killer: the complex biology powering the coronavirus pandemic. *Nature*. 2020;581(7806):22-26. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01315-7>
139. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005;46(11):2347-2355. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.M500294-JLR200>
140. Marques-Vidal P, Bastardot F, von Känel R, et al. Association between circulating cytokine levels, diabetes and insulin resistance in a population-based sample (CoLaus study). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(2):232-241. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04384.x>
141. Lockhart SM, O'Rahilly S. When Two Pandemics Meet: Why Is Obesity Associated with Increased COVID-19 Mortality? *Med*. 2020;1(1):33-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.005>
142. Kreutz R, Algharably EAE-H, Azizi M, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1688-1699. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa097>
143. Louwen F, Ritter A, Kreis N, et al. Insight into the development of obesity: functional alterations of adipose-derived mesenchymal stem cells. *Obesity Reviews*. 2018;19(7):888-904. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12679>
144. Ritter A, Louwen F, Yuan J. Deficient primary cilia in obese adipose-derived mesenchymal stem cells: obesity, a secondary ciliopathy? *Obes Rev*. 2018;19(10):1317-1328. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12716>
145. Ritter A, Kreis NN, Roth S, et al. Restoration of primary cilia in obese adipose-derived mesenchymal stem cells by inhibiting Aurora A or extracellular signal-regulated kinase. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):255. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1373-z>
146. Onate B, Vilahur G, Camino-Lopez S, et al. Stem cells isolated from adipose tissue of obese patients show changes in their transcriptomic profile that indicate loss in stemcellness and increased commitment to an adipocyte-like phenotype. *BMC Genomics*. 2013;14(1):625. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-625>
147. Gealekman O, Guseva N, Hartigan C, et al. Depot-specific differences and insufficient subcutaneous adipose tissue angiogenesis in human obesity. *Circulation*. 2011;123(2):186-194. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970145>
148. Oñate B, Vilahur G, Ferrer-Lorente R, et al. The subcutaneous adipose tissue reservoir of functionally active stem cells is reduced in obese patients. *FASEB J*. 2012;26(10):4327-4336. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.12-207217>
149. Serena C, Keiran N, Ceperuelo-Mallafre V, et al. Obesity and Type 2 Diabetes Alters the Immune Properties of Human Adipose Derived Stem Cells. *Stem Cells*. 2016;34(10):2559-2573. doi: <https://doi.org/10.1002/stem.2429>
150. Oliva-Olivera W, Gea AL, Lhamyani S, et al. Differences in the Osteogenic Differentiation Capacity of Omental Adipose-Derived Stem Cells in Obese Patients With and Without Metabolic Syndrome. *Endocrinology*. 2015;156(12):4492-4501. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2015-1413>
151. Mariani S, Di Rocco G, Toietta G, et al. Sirtuins 1-7 expression in human adipose-derived stem cells from subcutaneous and visceral fat depots: influence of obesity and hypoxia. *Endocrine*. 2017;57(3):455-463. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1170-8>

152. Ritter A, Friemel A, Kreis NN, et al. Primary Cilia Are Dysfunctional in Obese Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cell Reports*. 2018;10(2):583-599. doi: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2017.12.022>
153. Xie T, Liang J, Liu N, et al. Transcription factor TBX4 regulates myofibroblast accumulation and lung fibrosis. *The Journal of clinical investigation*. 2016;126(8):3063-3079. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI85328>
154. Kramann R, Schneider RK, DiRocco DP, et al. Perivascular Gli1+ Progenitors Are Key Contributors to Injury-Induced Organ Fibrosis. *Cell Stem Cell*. 2015;16(1):51-66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.11.004>
155. Marriott S, Baskir RS, Gaskill C, et al. ABCG2 pos lung mesenchymal stem cells are a novel pericyte subpopulation that contributes to fibrotic remodeling. *Am J Physiol Physiol*. 2014;307(8):C684-C698. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00114.2014>
156. Chuang H-M, Shih TE, Lu K-Y, et al. Mesenchymal Stem Cell Therapy of Pulmonary Fibrosis. *Cell Transplant*. 2018;27(11):1581-1587. doi: <https://doi.org/10.1177/0963689718787501>
157. Simones AA, Beisang DJ, Panoskaltis-Mortari A, Roberts KD. Mesenchymal stem cells in the pathogenesis and treatment of bronchopulmonary dysplasia: a clinical review. *Pediatr Res*. 2018;83(1-2):308-317. doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2017.237>
158. Bhattacharya D., Dwivedi V. Understanding the Role of Mesenchymal Stem Cells in Infectious Diseases: Focus on Tuberculosis, Malaria, Sepsis and HIV. *Electronic J Biol* 2016;12(3).
159. Waldner M, Zhang W, James IB, et al. Characteristics and Immunomodulating Functions of Adipose-Derived and Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Across Defined Human Leukocyte Antigen Barriers. *Front Immunol*. 2018;9:1642. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01642>
160. Weiss ARR, Dahlke MH. Immunomodulation by Mesenchymal Stem Cells (MSCs): Mechanisms of Action of Living, Apoptotic, and Dead MSCs. *Front Immunol*. 2019;10:1191. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01191>

Рукопись получена: 30.06.2021. Одобрена к публикации: 02.08.2021. Опубликовано online: 03.09.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Тимашева Янина Римовна, к.м.н. [Yanina R. Timasheva, MD, PhD]; адрес: Россия, 450054 Уфа, проспект Октября, д. 71; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9918-6962>; eLibrary SPIN: 9962-8494; e-mail: ianina_t@mail.ru

Балхиярова Жанна Радиковна, к.м.н. [Zhanna R. Balkhiyarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3553-7126>; eLibrary SPIN: 3176-3244; e-mail: JaNe125@yandex.ru

Кочетова Ольга Владимировна, к.б.н. [Olga V. Kochetova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2944-4428>; eLibrary SPIN: 3461-3952. e-mail: ecolab@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Тимашева Я.Р., Балхиярова Ж.Р., Кочетова О.В. Современное состояние исследований в области ожирения: генетические аспекты, роль микробиома и предрасположенность к COVID-19 // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 20-35. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12775>

TO CITE THIS ARTICLE:

Timasheva YR, Balkhiyarova ZhR, Kochetova OV. Current state of the obesity research: genetic aspects, the role of microbiome, and susceptibility to COVID-19. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):20-35. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12775>

МИОКИНЫ И АДИПОМИОКИНЫ: МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ИЛИ УНИКАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ?



© О.В. Васюкова, Ю.В. Касьянова*, П.Л. Окорочков, О.Б. Безлепкина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Скелетная мускулатура составляет около 25% общей массы у детей и более 40% — у взрослых. Исследования последних 20 лет показали, что наряду с основными функциями мышечная ткань обладает гормональной активностью. Установлено, что миоциты способны высвобождать сигнальные молекулы — миокины. Они действуют ауто- и паракринно в пределах мышцы, а при высоком уровне — через системную циркуляцию, осуществляя взаимодействия между скелетными мышцами и различными органами и тканями, такими как печень, костная и жировая ткань, головной мозг. Доказано, что ключевым фактором экспрессии миокинов является физическая нагрузка, а их уровень во многом зависит от физической тренированности, количества скелетной мышечной массы и ее состава (соотношение быстрых и медленных волокон), от интенсивности и продолжительности физических нагрузок. Миокины имеют широкий спектр физиологических эффектов: миостатин подавляет рост и дифференцировку мышечной ткани, а декорин, действуя как его антагонист, способствует гипертрофии мышц. Интерлейкин-6 обеспечивает энергетическим субстратом сокращающиеся мышечные волокна, фактор роста фибробластов 21 активирует механизмы получения энергии при голодании и улучшает чувствительность тканей к инсулину; ирисин стимулирует термогенез, поглощение глюкозы миоцитами, а также способствует повышению минеральной плотности костной ткани. Изучение миокинов является одним из ключевых звеньев в понимании механизмов, лежащих в основе ожирения и метаболических осложнений, последствий малоподвижного образа жизни, а также реализации действия физической активности. Учитывая физиологические эффекты миокинов в организме, в перспективе они могут стать мишенями для терапии данных состояний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: миокины; физические нагрузки; миостатин; ирисин; ИЛ-6; декорин; FGF-21; ожирение.

MYOKINES AND ADIPOMYOKINES: INFLAMMATORY MEDIATORS OR UNIQUE MOLECULES OF TARGETED THERAPY FOR OBESITY?

© Olga V. Vasyukova, Yulia V. Kasyanova*, Pavel L. Okorochkov, Olga B. Bezlepkina

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

Skeletal muscles make up about 25% of the total mass in children and more than 40% in adults. Studies of the last twenty years have shown that along with the main functions, muscle tissue has hormonal activity. It was found that myocytes are able to release signaling molecules-myokines. They act auto-and paracrine within the muscle, and at a high level-through the systemic circulation, carrying out interactions between skeletal muscles and various organs and tissues, such as the liver, bone and adipose tissue, the brain. It is proved that the key factor in the expression of myokines is physical activity, and their level largely depends on physical fitness, the amount of skeletal muscle mass and its composition (the ratio of fast and slow fibers), on the intensity and duration of physical activity. Myokines have a wide range of physiological effects: myostatin suppresses the growth and differentiation of muscle tissue, and decorin, acting as its antagonist, promotes muscle hypertrophy. Interleukin 6 provides an energy substrate for contracting muscle fibers, fibroblast growth factor 21 activates the mechanisms of energy production during fasting and improves tissue sensitivity to insulin; irisin stimulates thermogenesis, glucose uptake by myocytes, and also contributes to an increase in bone mineral density. The study of myokines is one of the key links in understanding the mechanisms underlying obesity and metabolic complications, the consequences of a sedentary lifestyle, as well as the implementation of the action of physical activity. Taking into account the physiological effects of myokines in the body, in the future they can become therapeutic targets for the treatment of these conditions.

KEYWORDS: myokines; physical activity; myostatin; irisin; IL-6; decorin; FGF21; obesity.

Миокины были открыты в начале 2000-х гг. и представляют собой белки, синтезируемые скелетными мышцами при их сокращении [1]. Обладая аутокринными и паракринными эффектами, а также возможностью при определенных концентрациях оказывать системное действие через собственные рецепторы в мышцах, жировой ткани, печени, поджелудочной железе, сердце, костной ткани, иммунных клетках и клет-

ках головного мозга, миокины обеспечивают метаболическое взаимодействие между данными органами, тканями и имеют широкий спектр физиологических эффектов.

В настоящее время известно более 1000 миокинов, относящихся к различным структурно-функциональным группам (цитокины, хемокины, семейство простагландин-ов и др.).

Часть миокинов, помимо клеток скелетной мышечной ткани, синтезируется и секретируется адипоцитами, в связи с чем выделяют миокины и адипомиокины. Соответственно, последние могут оказывать как отрицательное метаболическое воздействие, выступая в роли провоспалительных адипокинов при ожирении, так и положительное, повышаясь в ответ на физические упражнения.

Известно, что ожирение в сочетании с низким уровнем физической активности приводит к избыточному накоплению висцеральной жировой ткани и развитию метаболических осложнений. Патогенетической основой данных изменений является развитие системного воспаления, характеризующегося клеточной инфильтрацией, фиброзом, изменениями микроциркуляции, сдвигом секреции адипокинов и метаболизма в жировой ткани, а также накоплением в крови таких неспецифических маркеров воспаления, как С-реактивный белок, фибриноген, лейкоциты, уровень которых отражает выраженность процесса [2, 3], приводящего к развитию инсулинорезистентности в периферических тканях [4].

Однако повышающиеся в ответ на физическую нагрузку миокины могут уравнивать провоспалительные эффекты адипокинов. При сокращении мышечные волокна экспрессируют ирисин, интерлейкин-6, фактор роста фибробластов 21 и др., которые оказывают свое воздействие не только локально в мышцах, но и в органах-мишенях, уменьшая развитие воспаления.

Миокины опосредуют связь между мышцами и печенью, жировой тканью, поджелудочной железой, головным мозгом, другими органами. Современные исследования демонстрируют активное участие миокинов в регуляции процессов липолиза, глюконеогенеза, секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы, активации термогенеза [5–7].

Известно, что малоподвижный образ жизни связан с развитием ожирения, сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и ранней смертностью, а регулярные физические нагрузки способствуют профилактике данных состояний [8].

В настоящее время активно изучаются молекулярные механизмы этих взаимодействий, и предполагается, что именно миокины являются основным патогенетическим звеном, обеспечивающим положительное влияние физических упражнений на здоровье.

Адаптируясь к механическим, нервным и гуморальным воздействиям, скелетная мускулатура играет решающую роль в обеспечении физической активности, расходовании энергии и утилизации глюкозы [9]. Физические упражнения и анаболические гормоны, такие как инсулин, инсулиноподобный фактор роста 1, гормон роста и тестостерон, увеличивают массу скелетных мышц. И наоборот, гиподинамия, развивающаяся вследствие нервно-мышечных заболеваний, старения, хронических заболеваний (почечная недостаточность, дыхательная недостаточность, тяжелый сахарный диабет, гиперкортицизм и др.) приводит к дефициту и атрофии мышц (рис. 1).

Таким образом, мышечная ткань вовлечена в тесное взаимодействие с различными органами и системами, что, с одной стороны, дает понимание патогенетических основ положительного влияния физической нагрузки на организм в целом и профилактику различных ассоциированных с гиподинамией заболеваний, а с другой — возможность узнать молекулярные механизмы развития метаболических осложнений.

Но вместе с тем до настоящего времени остается неясным, как и почему уровни провоспалительных адипокинов, с одной стороны, повышаются в состоянии ожирения, а с другой — оказывают благотворное воздействие на организм после физической нагрузки.

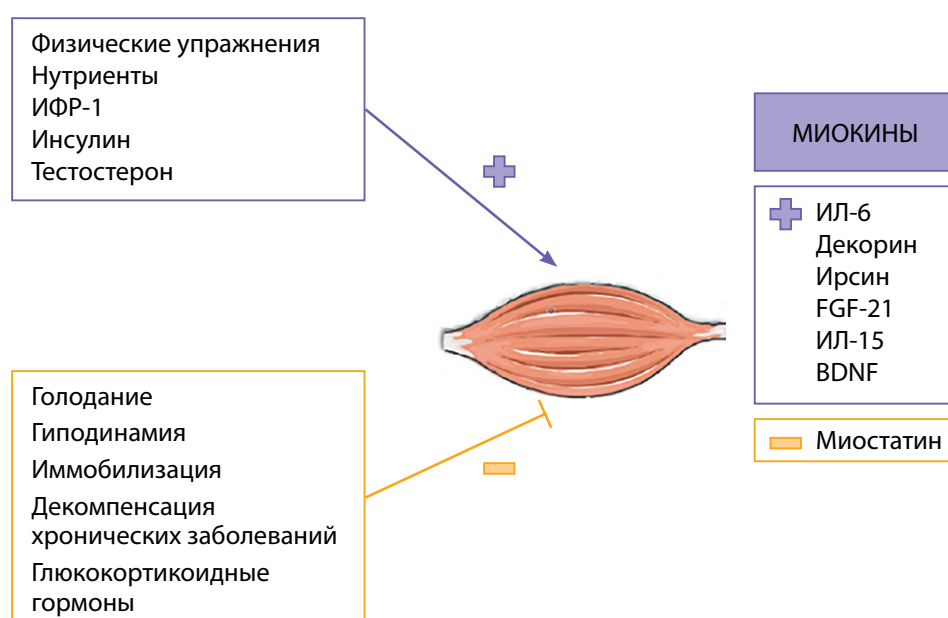


Рисунок 1. Факторы, оказывающие положительное (+) и отрицательное (-) действие на состояние мышечной ткани.

ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; ИЛ — интерлейкин; BDNF — мозговой нейротрофический фактор; FGF-21 — фактор роста фибробластов 21.
Адаптировано авторами.

Кроме этого, список предполагаемых миокинов продолжает расти, однако специфические физиологические и патологические эффекты этих молекул у человека малоизучены. Остаются вопросы, является ли скелетная мышца основным или единственным источником данного миокина, как регулируется его локальная и системная концентрация, существуют ли биологические различия между видами и какие конкретные сигнальные механизмы опосредуют биологические эффекты миокина в различных органах.

И в то же время несомненно, что лучшее понимание действия миокинов может определить новые методы лечения ожирения, сахарного диабета, сердечно-сосудистых и других заболеваний.

В данном обзоре представлены основные эффекты известных на сегодняшний день миокинов, а также рассмотрены их изменения при разных состояниях у людей.

МИОСТАТИН

Миостатин является первым миокином, открытым в 1997 г. и полученным из мышечной ткани [10].

Миостатин, или фактор роста и дифференцировки 8 (myostatin, growth differentiation factor 8, GDF8), является членом суперсемейства TGF-beta/BMP (трансформирующий фактор роста бета костного морфогенетического белка), взаимодействует с рецепторами ACVR2B (activin type II receptor, активиновый рецептор II типа) и связывается фоллистатин-подобным белком-3 (FSTL3).

Миостатин приводит к снижению роста мышечной ткани путем подавления пролиферации, дифференцировки миоцитов и синтеза белка [11, 12], а также оказывает системное воздействие на организм.

Механизм реализации данных эффектов миостатина связан с активацией факторов транскрипции семейства Smad (Smad2 и Smad3), Forkhead Box — FOXO (1, 2 и 3) и ингибированием пути AKT/mTOR [13]. После физических нагрузок отмечается повышение PGC-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha), который стимулирует митохондриальный биогенез, связывается с FOXO и ингибирует его транскрипционную активность [14], тем самым препятствуя распаду мышечных белков.

Инактивирующая мутация гена миостатина (*MSTN*) приводит к двукратному увеличению всех скелетных мышц (в виде гипертрофии и гиперплазии мышечных волокон). Данная мутация была описана у крупного рогатого скота, овец, собак и человека [15–17]. Напротив, гиперэкспрессия гена миостатина (*MSTN*) у трансгенных мышей приводит к снижению мышечной массы.

Также стоит отметить, что при физической нагрузке уровень миостатина снижается, тем самым стимулируя процесс роста мышечной ткани. Его концентрация в миоцитах мышей уменьшается после беговой нагрузки, способствуя росту и дифференцировке сателлитных клеток [18–20]. Подобные результаты были получены и у людей [21, 22].

Эффекты миостатина не ограничиваются скелетными мышцами. Известно, что мРНК миостатина экспрессируется в жировой ткани, хотя уровень его существенно ниже, чем в скелетной мускулатуре [10]. В исследованиях *in vitro* показан разный профиль экс-

прессии компонентов сигнального пути миостатина (ACVR2B, FSTL3) в висцеральной и подкожной жировой клетчатке у мышей [23].

Также отмечена его роль в регуляции роста адипоцитов. Поскольку мышечная и жировая ткань развиваются из одних и тех же мезенхимальных стволовых клеток, в экспериментах *in vitro* миостатин ингибирует миогенез и стимулирует адипогенез данных клеток, а при действии на преадипоциты, наоборот, препятствует их дифференцировке [24].

Tingqing Guo и соавт. (2009г) исследовали влияние ингибирования передачи сигналов миостатина в скелетных мышцах и в жировой ткани на композиционный состав тела, метаболический профиль [25]. Так, у мышей с делецией гена миостатина (*Mstn*^{-/-}) выявлены увеличение мышечной массы и снижение жировой, улучшение показателей углеводного и липидного обмена на нормо- и высококалорийной диете, а также устойчивость к набору веса и развитию инсулинорезистентности, что не наблюдалось при блокировании передачи сигнала миостатина в жировой ткани. У *Mstn*^{-/-} мышей отмечались более низкий уровень глюкозы и инсулина натощак, более высокая скорость инфузии глюкозы во время клэмп-теста. Полученные результаты свидетельствуют об улучшении чувствительности тканей к инсулину, что ведет к увеличению поглощения глюкозы мышечной и жировой тканями, связанному с повышением фосфорилирования серин/треониновой протеинкиназы B (Akt). Позднее (2016 г.) авторы опубликовали результаты исследования композиционного состава тела и обмена веществ. У мышей с дефицитом миостатина были выявлены нормальная скорость основного обмена и более высокий дыхательный коэффициент, что свидетельствует о повышенной скорости окисления углеводов; также отмечено увеличение количества тощей массы и низкое содержание жировой массы за 15 мес наблюдений [26]. В другой работе у мышей с дефицитом миостатина было отмечено повышение чувствительности тканей к инсулину благодаря увеличению активности AMPK в мышцах [27].

В костной ткани миостатин приводит к резорбции, усиливая остеокластогенез и препятствуя остеобластогенезу. Так, у мышей с инактивирующими мутациями гена миостатина отмечалось увеличение плотности костной ткани. Предположительный механизм данного эффекта исследован в работе Y. Qin и соавт. Было показано, что миостатин подавляет экспрессию микроРНК-218 в экзосомах остеоцитов, увеличивает выработку склеростина, RANKL (лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B) и Dickkopf-связанного белка-1 (DKK1), ингибируя сигнальный путь Wnt/ β -катенин и ускоряя RANKL-опосредованное образование остеокластов [28].

Таким образом, миостатин оказывает отрицательное действие на рост мышечной ткани и формирование костной массы, углеводный обмен, способствует адипогенезу.

Современные исследования направлены на разработку препаратов, блокирующих сигнальные пути миостатина, и изучение возможностей их применения в терапии нервно-мышечных заболеваний, ожирения, ортопедической патологии, при снижении мышечной массы и мышечной силы.

ДЕКОРИН

Декорин — это белок с молекулярной массой 90–140 кДа, относящийся к семейству богатых лейцином протеогликанов, связанный с фибриллами коллагена во всех соединительных тканях. Ген, кодирующий декорин (*DCN*), регулирует активность трансформирующего фактора роста бета 1 (*TGF- β 1*), а также клеточный цикл [29].

Декорин секретируется миоцитами и высвобождается в кровь в ответ на сокращение мышечных волокон. Он действует как антагонист миостатина, стимулирует пролиферацию и дифференцировку миобластов [19].

У людей экспрессия мРНК декорина и его уровень в сыворотке повышаются как после однократной физической нагрузки, так и после регулярных тренировок [30].

Известно также, что декорин увеличивает экспрессию фоллистатина — еще одного регулятора роста скелетных мышц. Фоллистатин непосредственно связывает миостатин, блокируя его ингибирующее действие на рост мышечной ткани [31]. В исследованиях *in vitro* показано, что декорин совместно с фоллистатином уменьшают развитие фиброза скелетных мышц и способствуют дифференцировке мышечных волокон [32].

ФАКТОР РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ ЧЕЛОВЕКА 21 (FGF-21)

FGF-21 является членом суперсемейства факторов роста фибробластов — белков, участвующих в пролиферации, росте и дифференцировке клеток.

Первоначально считалось, что он секретируется исключительно клетками печени. В дальнейшем был показан широкий диапазон экспрессии мРНК FGF-21 адипоцитами, мышечной тканью, поджелудочной железой, в головном мозге.

Для осуществления эффектов FGF-21 требуются два компонента: одна из изоформ рецептора FGF (*FGFR1c* и *FGFR3c*) и кофактор бета-*Klotho* (*KLB*), совместно активирующие последующие сигнальные пути. У людей *FGFR1c* и *FGFR3c* экспрессируются повсеместно, тогда как экспрессия *KLB* ограничена печенью, жировой и костной тканью, головным мозгом, но отсутствует в мышцах [33].

В исследованиях была отмечена роль FGF-21 в активации кетогенеза, глюконеогенеза и β -окисления липидов при голодании [34–36]. У человека выявлено повышение уровня FGF-21 после 7 дней без приема пищи [37]. Повышение уровня свободных жирных кислот во время голодания активирует PPAR- α (*Peroxisome proliferator-activated receptor- α*), что стимулирует синтез и секрецию FGF-21.

В последние годы исследования показали, что FGF-21 участвует в регуляции углеводного и липидного обмена, рассматривается перспективной терапевтической мишенью для лечения ожирения и метаболических осложнений [38], в том числе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [39, 40].

В работе Kharitonov A. и соавт. FGF-21 в белой жировой ткани увеличивал экспрессию GLUT-4 и поглощение глюкозы, а у мышей с гипергликемией и инсулинорезистентностью *ob/ob* и *db/db* (мыши дикого типа и мыши

с дефицитом лептина) инъекция FGF-21 снижала уровень глюкозы и триглицеридов в течение 24 ч [33].

При проведении клэмп-теста у здоровых людей, пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа отмечалось повышение уровня FGF-21 в сыворотке и его мРНК в скелетных мышцах, что свидетельствует о стимулирующем влиянии инсулина на секрецию FGF-21. При этом более высокие концентрации FGF-21 имели лица с нарушением углеводного обмена. Так, у пациентов с СД 2 типа и НТГ повышенный уровень FGF-21 положительно коррелировал с глюкозой, инсулином натощак, индексом HOMA, триглицеридами (ТГ) и отрицательно — с уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [41].

Вместе с тем у лиц с СД 2 типа отмечается сниженный уровень биологически активного FGF-21 по отношению к общему количеству FGF-21 в ответ на пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), что связывают с повышенным уровнем белка, активирующего фибробласты (*fibroblast activation protein α* , *FAP*) в сыворотке у данных пациентов [42].

Физические упражнения оказывают стимулирующее влияние на экспрессию FGF-21 и повышают его уровень в сыворотке [5]. Метаанализ 2020 г., включивший семь исследований с участием 125 взрослых пациентов (21–64 года) с нормальной, избыточной массой тела и ожирением, показал, что однократные физические нагрузки (ФН) увеличивают уровень FGF-21 в сыворотке независимо от массы тела. При этом повышенный уровень FGF-21 сохраняется в течение 1 ч и снижается до уровня, близкого к исходным значениям, через 3 ч [43]. Однако у пациентов с СД 2 типа не отмечалось повышения уровня FGF-21 [44].

Таким образом, особенностями экспрессии FGF-21 у лиц с ожирением и нарушением углеводного обмена являются повышенный базальный уровень данного белка, связанный с наличием инсулинорезистентности, а также сниженный ответ FGF-21 после ФН. На сегодняшний день показана роль FGF-21 в активации механизмов получения энергии при голодании, положительном влиянии на углеводный и липидный обмен, в реализации позитивных эффектов физических нагрузок у здоровых людей и лиц с ожирением без нарушений углеводного обмена.

ИРИСИН

Ирисин — миокин-адипокин, открытый в 2012 г. группой исследователей Bostrom P. и соавт. [45]. Он представляет собой полипептид из 112 аминокислот, который отщепляется от FNDC5 (белка 5, содержащего домен фибронектина III типа) путем протеолиза при стимуляции PGC1- α (коактиватор PPAR γ — рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом), а затем секретируется в кровоток. Следует отметить, что протеолитический фермент в настоящее время остается неизвестным. PGC1- α через активацию PPAR- γ повышает экспрессию разобщающего белка 1 — термогенина (UCP1), что приводит к повышению несократительного термогенеза и расхода энергии. Поэтому первоначально ирисин был заявлен главным белком «браунинга» («browning») — превращения белой жировой ткани

(БЖТ) в бурую (БурЖТ) и бежевую (БежЖТ), которые отличаются большим количеством митохондрий, высокой скоростью окислительных процессов и являются наиболее активными в процессах термогенеза и рассеивания тепла, что в эксперименте приводило к снижению массы тела и повышению чувствительности тканей к инсулину. Также в исследованиях *in vitro* и *in vivo* у животных ирисин повышал экспрессию генов, отвечающих за морфологические особенности и митохондриальную активность БурЖТ [45].

Однако полученные положительные результаты на мышах в отношении «браунинга» в настоящее время не доказаны у людей [46]. Данный факт связывают с несколькими причинами. Так, адипокины, происходящие от разных клеток-предшественников, имеют различный паттерн экспрессии генов, отвечающих за термогенез [47]. Адипоциты, в зависимости от их топографии, по-разному экспрессируют рецептор интегрин $\alpha V/\beta 5$, участвующий в передаче сигнала ирисина. Помимо этого, эпигенетические факторы, адипокины жировой ткани могут влиять на дифференцировку адипоцитов и сигнальные пути ирисина [49]. В связи с этими и другими причинами использование ирисина в качестве терапии ожирения остается предметом дальнейших исследований, как и сама возможность «браунинга» у людей.

Основными источниками ирисина у человека являются скелетная мышечная ткань (СМТ) и белая жировая ткань [50]. У человека высокая экспрессия *FNDC5* отмечается в СМТ, а также в других органах, содержащих мышечную ткань (сердце, язык, прямая кишка), более низкая — в печени и поджелудочной железе [51]. При этом экспрессия гена *FNDC5* в миоцитах в 200 раз выше, чем в адипоцитах [50].

Помимо «браунинга», описаны многочисленные положительные метаболические эффекты ирисина у животных. В СМТ он стимулирует поглощение глюкозы миоцитами и окисление свободных жирных кислот (СЖК), обеспечивая необходимым энергетическим субстратом работающие мышцы, а в печени ингибирует глюконеогенез и стимулирует гликогенолиз [52]. Механизм утилизации глюкозы миоцитами связан со снижением внутриклеточного уровня АТФ, последующим фосфорилированием АМПК (5'АМФ-активируемой протеинкиназы), активирующей МАРК (митоген-активируемую протеинкиназу р38), которая стимулирует процесс транслокации GLUT-4 в мембраны клеток [53].

Исследования на животных показали, что ирисин повышает толерантность к глюкозе и снижает инсулинорезистентность (ИР) [54]. Также ирисин стимулирует липолиз с помощью гормончувствительной липазы (HSL, hormone sensitive lipase) и ингибирует липогенез в адипоцитах мышей [55], что способствует снижению количества жировой ткани.

В работе Miyamoto-Mikami E. и соавт. у здоровых взрослых после 8 нед тренировок на выносливость повышение уровня циркулирующего ирисина положительно коррелировало со снижением жировой массы [56].

Ирисин также оказывает противовоспалительное действие в адипоцитах и макрофагах, повышает их способность к фагоцитозу, подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов, что также способствует снижению

количества жировой ткани. Более того, антиоксидантные и противовоспалительные эффекты ирисина оказывают на гепатоциты, что могло бы быть полезно в снижении активности стеатогепатита [57].

Отдельного внимания заслуживают особенности секреции ирисина у пациентов с ожирением и СД 2 типа. В большинстве исследований сообщается, что при избытке массы тела уровень ирисина положительно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ) [7, 51, 52, 58–61]. Так, более высокие концентрации ирисина в сыворотке отмечаются у людей с ожирением, а пациенты с нервной анорексией имеют на 15% более низкие уровни ирисина в сыворотке по сравнению с нормальным весом и на 30% — по сравнению с морбидным ожирением. Кроме того, ирисин положительно коррелирует с количеством жировой ткани, окружностью талии, соотношением талии и бедер [7, 58, 61, 62], мышечной массой [7, 51], а также с глюкозой натощак и индексами инсулинорезистентности [51, 63–65], при этом индекс НОМА и количество безжировой ткани являются основными предикторами высокого уровня ирисина. Это вполне объяснимо, так как при ожирении наряду с повышением массы жировой ткани увеличивается и «тощая» (безжировая) масса. Однако существует и другая точка зрения [66]. Предполагается, что при ожирении основным источником ирисина становятся адипоциты, и увеличение жировой массы стимулирует его продукцию, чтобы противодействовать нарушению энергетического баланса при избытке массы тела. Кроме этого, повышение уровня ирисина может быть компенсаторным механизмом в ответ на развитие резистентности к нему и способствует повышению чувствительности тканей к инсулину [66].

Предполагается, что ирисин играет важную роль в поддержании функции β -клеток поджелудочной железы. Он повышает экспрессию В-трофина — гормона, способствующего пролиферации и снижению апоптоза β -клеток поджелудочной железы [54]. При развитии СД 2 типа данный механизм нарушается.

Разные профили ирисина в сыворотке отмечаются у пациентов с СД 1 и 2 типов. При СД 1 типа у пациентов с нормальной массой тела уровень ирисина выше, чем в контроле [67, 68]. А при СД 2 типа отмечаются более низкие уровни ирисина по сравнению с контрольной группой [64, 69–71]. Также более низкие уровни ирисина отмечаются у пациентов с предиабетом [72]. Кроме того, низкий уровень ирисина ассоциирован с микрососудистыми осложнениями: диабетической нефропатией, ретинопатией.

Таким образом, у пациентов с ожирением отмечается компенсаторное повышение уровня ирисина в сыворотке, а при развитии СД 2 типа, несмотря на сохраняющееся ожирение, отмечаются низкие уровни данного белка. Это может быть связано со снижением экспрессии PGC-1 α , который воздействует на *FNDC5* и синтез ирисина в скелетных мышцах у данных пациентов [73]. Кроме этого, у пациентов с СД 2 типа значительно снижены экспрессия гена *FNDC5* в мышцах и уровень мРНК *FNDC5* [50].

Поскольку одним из ключевых факторов, влияющих на экспрессию PGC1- α , усиливающего термогенез за счет повышения UCP-1, является физическая нагрузка (ФН),

во многих исследованиях изучалось ее влияние на секрецию ирисина.

При исследовании у животных отмечалось выраженное повышение уровня ирисина в сыворотке и уменьшение количества жировой массы после ФН [74, 75]. Кроме того, регулярные физические упражнения значимо повышали уровень экспрессии PGC-1 α и FNDC5 в скелетных мышцах животных при нормокалорийном питании и диете с повышенным содержанием жиров по сравнению с контролем [76].

В большинстве исследований у людей отмечено повышение уровня ирисина в сыворотке после однократных аэробных и силовых упражнений. В работе Nih J.Y. и соавт., включившей 117 здоровых взрослых женщин, отмечено повышение уровня сывороточного ирисина через 30 минут после однократных интенсивных аэробных упражнений в ответ на снижение уровня аденозинтрифосфата в мышцах, тогда как после регулярных физических нагрузок (в течение 8 нед) его уровень значимо не повышался [51]. В работе Löffler D. и соавт. у подростков с ожирением уровень ирисина в сыворотке увеличился на 60% после 45-минутной аэробной тренировки, но не менялся значимо при регулярных тренировках через 6 нед; однако через год ФН отмечено его повышение [7]. В работе Bluher S. и соавт., включившей 65 детей 7–18 лет (54% мальчики) с ожирением, отмечалось повышение концентрации ирисина (на 12% [6, 17], $p=0,00003$) при снижении веса после одного года регулярных ФН и сбалансированного питания, однако корреляции между ирисинем и SDS ИМТ, адипокинами, маркерами воспаления не отмечалось [77]. Учитывая, что главным предиктором уровня ирисина считается количество мышечной ткани, ее увеличение на фоне регулярных ФН может объяснить полученные результаты.

Помимо ФН, на уровень FNDC5 и ирисина также влияет изменение уровня лептина. В работе Rodríguez A. и соавт. инъекции лептина у мышей вызвали повышение экспрессии FNDC5 скелетных мышц и уровня ирисина, тем самым стимулируя миогенез (повышая экспрессию генов мионектина и миогенина, снижая мРНК миостатина) и увеличение количества мышечной массы, при этом было отмечено снижение экспрессии FNDC5 в подкожножировой клетчатке, а также стимулированной ирисинем экспрессии генов БурЖТ (*Ucp1* и *Cidec*) и БежЖТ (*Tmem26*), что препятствует процессу «браунинга» [78]. У людей уровень ирисина положительно коррелирует с уровнем лептина и отрицательно — с адипонектином как у лиц с ожирением, так и с нормальным весом [79].

Интересно отметить, что концентрация ирисина в сыворотке не изменяется в течение суток и после приема пищи. При этом его уровень уменьшается с возрастом и имеет гендерные различия: у мужчин он выше, чем у женщин, что также можно объяснить физиологическими особенностями композиционного состава тела [7].

Ирисин также положительно влияет на костную ткань как у людей, так и у животных [80, 81]. Было показано повышение минеральной плотности костной ткани (МПК) за счет активации костных остеобластов и снижения ингибиторов остеобластогенеза [82, 83].

Таким образом, ирисин имеет широкий спектр физиологических эффектов на организм. Он обеспечивает

энергетическим субстратом сокращающиеся скелетные мышцы, участвует в процессе миогенеза, оказывает противовоспалительное действие, повышает МПК и расход энергии, улучшает углеводный обмен, в связи с чем в настоящее время остается предметом многочисленных исследований.

ИНТЕРЛЕЙКИН-6 (ИЛ-6)

ИЛ-6 относится к подсемейству цитокинов, включающему также ИЛ-11, онкостатин, ингибирующий лейкомию фактор, цилиарный нейротрофический фактор, кардиотрофин-1 и кардиотрофиноподобный цитокин. Эти цитокины характеризуются общим использованием рецептора gp130 (также известного как IL-6r β , или CD130) как сигнальной субъединицы.

В качестве миокина ИЛ-6 известен с 2000 г., и сегодня очевидно, что физическая активность и интенсивные мышечные сокращения индуцируют его синтез миоцитами скелетных мышц, а максимальный пик секреции наблюдается спустя 1–3 ч после нагрузки. Так, по данным B.K. Pedersen и M.A. Febbraio, в сыворотке человека при езде на велосипеде в течение 2 ч концентрация ИЛ-6 увеличивается в 8–11 раз, а при 3-часовой нагрузке — в 30 раз, достигая значений 25 пг/мл. Авторы отмечают, что в ходе интенсивного и длительного бега уровень ИЛ-6 может повышаться в 100 раз, что сравнимо с увеличением содержания данного цитокина при сепсисе [6]. Однако при сепсисе повышение ИЛ-6 ассоциировано с увеличением циркулирующего фактора некроза опухоли (ФНО)- α , чего не наблюдается во время ФН.

При ожирении базальный уровень ИЛ-6 повышается, так как жировая ткань является вторым по величине источником ИЛ-6 в состоянии покоя после клеток иммунной системы [84, 85].

Степень повышения ИЛ-6 при ожирении коррелирует с выраженностью инсулинорезистентности в исследованиях *in vivo* и *in vitro* [86].

Величина, на которую увеличивается сывороточный уровень ИЛ-6 при физической нагрузке, определяется ее интенсивностью и продолжительностью. При физических нагрузках мышечные волокна I и II типов экспрессируют ИЛ-6, который оказывает свое действие как местно (ауто- и паракринно), так и системно. Так, на уровне скелетной мускулатуры ИЛ-6 активирует АМФ-киназу и/или фосфатидилинозитол-3-киназу через рецептор gp130r β /IL-6Ra, что приводит к увеличению поглощения глюкозы и окислению жирных кислот, обеспечивая энергетическим субстратом сокращающиеся мышцы.

Системное действие циркулирующего ИЛ-6 реализуется преимущественно на уровне жировой ткани и печени, а также направлено на мобилизацию энергетических ресурсов организма. Так, исследования, проведенные на культурах адипоцитов человека, демонстрируют, что ИЛ-6 проявляет липолитический эффект за счет повышения активности липопротеинлипазы [87, 88].

Кроме того, ИЛ-6 оказывает угнетающее влияние на действие инсулина в адипоцитах и гепатоцитах за счет подавления образования субстрата рецептора инсулина-1 (IRS-1) и трансмембранного транспортера глюкозы GLUT-4, что проявляется в уменьшении инсулинстимулированного усвоения глюкозы [89].

В гепатоцитах ИЛ-6 способствует высвобождению глюкозы, стимулирует расщепление гликогена (за счет активации гликогенфосфорилазы) и тормозит его синтез [90–92].

Молекулярный механизм угнетающего влияния ИЛ-6 на действие инсулина в печени заключается в синтезе SOSC-3 (suppressor of cytokine signaling), который ретроградно отвечает за сигнальный путь цитокина. SOSC-3 может связываться и угнетать активность как мембранного рецептора инсулина, так и IRS-1, и препятствовать проведению инсулинового сигнала [93].

Таким образом, ИЛ-6 способствует формированию инсулинорезистентности в жировой ткани и гепатоцитах при ФН для более эффективной мобилизации глюкозы и жирных кислот в качестве источников энергии.

Если в адипоцитах и гепатоцитах ИЛ-6 снижает чувствительность к инсулину, то в мышечных клетках, наоборот, усиливает его эффекты. Показано, что в присутствии ИЛ-6 улучшается действие инсулина на изолированные мышечные клетки: стимулируется усвоение глюкозы и синтез гликогена [94]. Исследования последних лет позволяют предположить, что степень повышения секреции ИЛ-6 при физической активности в первую очередь зависит от содержания гликогена в мышечных клетках: чем оно меньше, тем выше секреция цитокина [95, 96].

Секреция ИЛ-6 при сократительной деятельности скелетных мышц определяется доступностью энергоносителей, а дефицит гликогена в скелетной мускулатуре стимулирует секрецию ИЛ-6. Причем эффекты ИЛ-6 на энергетический обмен могут реализовываться без участия других регуляторных систем. Так, введение ИЛ-6 в течение 3 ч здоровым добровольцам повышало липолиз, окисление жирных кислот без изменения концентрации в крови адреналина, инсулина или глюкагона в крови [97].

Таким образом, основными функциями ИЛ-6 в условиях физической активности являются мобилизация энергетических субстратов в печени и жировой ткани и обеспечение их усвоения и утилизации в скелетных мышцах.

ОСТЕОКАЛЬЦИН

Мышечная и костная ткань тесно взаимосвязаны. Сигнальные молекулы, секретируемые костной тканью, — остеокины также оказывают системное действие на ряд органов и тканей, главным образом на мышцы. Наиболее изученным является остеокальцин (ОСК). Он представляет собой белок костного матрикса, связывающий кальций и гидроксипатиты, синтезируется остеобластами в процессе минерализации костной ткани. Под воздействием остеокластов и при участии витамина К ОСК высвобождается в кровь. Наиболее известен как биохимический маркер костного ремоделирования.

Кроме этого, ОСК способствует пролиферации β -клеток поджелудочной железы, повышает поглощение глюкозы периферическими тканями, а также стимулирует секрецию инсулина за счет прямого действия на β -клетки и стимуляции глюкагоноподобного пептида-1 кишечника [98]. Он также увеличивается после ФН [99–101], повышает мышечную силу и способствует гипертрофии

мышечных волокон. Мыши с дефицитом ОСК имеют более низкую мышечную массу [102].

Недавние исследования установили перекрестную взаимосвязь между ОСК и ИЛ-6. Так, в экспериментах на мышах показано, что после ФН отмечалось повышение концентрации обеих молекул, но при дефиците ИЛ-6 уровень ОСК не изменяется. Инъекция ИЛ-6 приводила к увеличению концентрации ОСК, что доказывает наличие перекрестной взаимосвязи между данными цитокинами [103]. Подобные исследования у людей единичны. Было показано, что при ФН увеличение ОСК зависит от секреции ИЛ-6. Применение препарата тоцилизумаба (антитела к ИЛ-6) после 12-недельного режима тренировок на выносливость приводило к подавлению продукции ОСК [103].

Таким образом, остеокальцин положительно влияет на углеводный обмен, повышая чувствительность тканей к инсулину, а также участвует в росте мышечной массы, увеличиваясь после ФН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние 20 лет большое внимание уделяется изучению эндокринной функции мышечной ткани. Особые сигнальные молекулы — миокины синтезируются миоцитами и высвобождаются в кровоток в ответ на сокращение мышечных волокон, взаимодействия с другими органами, в первую очередь жировой тканью, печенью и головным мозгом. Наиболее изученными на сегодняшний день являются миостатин, ирисин, ИЛ-6, декорин, FGF-21. Миокины играют роль в реализации многочисленных процессов, таких как миогенез, остеогенез, термогенез, липолиз, повышение чувствительности тканей к глюкозе. Изучение миокинов поможет ответить на важные вопросы, ведущие к пониманию механизмов, лежащих в основе ожирения и метаболических осложнений, а также последствий малоподвижного образа жизни. В перспективе сигнальные молекулы мышечной ткани могут стать терапевтическими мишенями при данных состояниях. Учитывая, что миокины стимулируются сокращением мышц, их изучение раскрывает механизмы реализации положительных эффектов физической активности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Публикация подготовлена в рамках госзадания «Новые подходы к персонифицированному лечению ожирения у детей на основе исследований энергетического обмена, функционального резерва бета-клеток, секреции адипокинов, миокинов и специфических шаперонов», регистрационный номер АААА-А20-120011790172-9.

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

Участие авторов. Васюкова О.В., Касьянова Ю.В., Окороков П.Л. — поиск и анализ данных литературы, написание статьи; Безлепкина О.Б. — редактирование текста, внесение ценных замечаний. 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. Steensberg A, Hall G, Osada T, et al. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol.* 2000;529(1):237-242. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00237.x>
2. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature.* 2008;454(7203):463-469. doi: <https://doi.org/10.1038/nature07206>
3. Yudkin J. Inflammation, Obesity, and the Metabolic Syndrome. *Horm Metab Res.* 2007;39(10):707-709. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-985898>
4. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal Muscle Insulin Resistance Is the Primary Defect in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(suppl_2):S157-S163. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-S302>
5. He Z, Tian Y, Valenzuela PL, et al. Myokine/Adipokine Response to "Aerobic" Exercise: Is It Just a Matter of Exercise Load? *Front Physiol.* 2019;10(4):1379-1406. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00691>
6. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008;88(4):1379-1406. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.90100.2007>
7. Löffler D, Müller U, Scheuermann K, et al. Serum Irisin Levels Are Regulated by Acute Strenuous Exercise. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1289-1299. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2932>
8. Laurens C, Bergouignan A, Moro C. Exercise-Released Myokines in the Control of Energy Metabolism. *Front Physiol.* 2020;11:91. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00091>
9. Ahima RS, Park H-K. Connecting Myokines and Metabolism. *Endocrinol Metab.* 2015;30(3):235. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2015.30.3.235>
10. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- β superfamily member. *Nature.* 1997;387(6628):83-90.
11. Rios R, Carneiro I, Arce VM, Devesa J. Myostatin is an inhibitor of myogenic differentiation. *Am J Physiol Physiol.* 2002;282(5):C993-C999. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00372.2001>
12. Taylor WE, Bhasin S, Artaza J, et al. Myostatin inhibits cell proliferation and protein synthesis in C 2 C 12 muscle cells. *Am J Physiol Metab.* 2001;280(2):E221-E228. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.2.E221>
13. Braun T, Gautel M. Transcriptional mechanisms regulating skeletal muscle differentiation, growth and homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011;12(6):349-361. doi: <https://doi.org/10.1038/nrm3118>
14. Han HQ, Zhou X, Mitch WE, Goldberg AL. Myostatin/activin pathway antagonism: Molecular basis and therapeutic potential. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013;45(10):2333-2347. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.05.019>
15. Lee S-J. Sprinting without myostatin: a genetic determinant of athletic prowess. *Trends Genet.* 2007;23(10):475-477. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tig.2007.08.008>
16. Grobet L, Royo Martin LJ, Poncelet D, et al. A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-muscling phenotype in cattle. *Nat Genet.* 1997;17(1):71-74. doi: <https://doi.org/10.1038/ng0997-71>
17. Mosher DS, Quignon P, Bustamante CD, et al. A mutation in the myostatin gene increases muscle mass and enhances racing performance in heterozygote dogs. *PLoS Genet.* 2007;3(5):779-786. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030079>
18. Matsakas A, Friedel A, Hertrampf T, Diel P. Short-term endurance training results in a muscle-specific decrease of myostatin mRNA content in the rat. *Acta Physiol Scand.* 2005;183(3):299-307. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-201X.2005.01406.x>
19. Kainulainen H, Papaioannou KG, Silvennoinen M, et al. Myostatin/activin blocking combined with exercise reconditions skeletal muscle expression profile of mdx mice. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;399:131-142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.10.001>
20. Ko IG, Jeong JW, Kim YH, et al. Aerobic Exercise Affects Myostatin Expression in Aged Rat Skeletal Muscles: A Possibility of Antiangiogenic Effects of Aerobic Exercise Related With Pelvic Floor Muscle and Urethral Rhabdosphincter. *Int Neurourol J.* 2014;18(2):77. doi: <https://doi.org/10.5213/inj.2014.18.2.77>
21. Hittel DS, Axelson M, Sarna N, et al. Myostatin Decreases with Aerobic Exercise and Associates with Insulin Resistance. *Med Sci Sport Exerc.* 2010;42(11):2023-2029. doi: <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181e0b9a8>
22. Ryan AS, Li G, Blumenthal JB, Ortmeyer HK. Aerobic exercise + weight loss decreases skeletal muscle myostatin expression and improves insulin sensitivity in older adults. *Obesity.* 2013;21(7):1350-1356. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20216>
23. Allen DL, Cleary AS, Speaker KJ, et al. Myostatin, activin receptor IIb, and follistatin-like-3 gene expression are altered in adipose tissue and skeletal muscle of obese mice. *Am J Physiol Metab.* 2008;294(5):E918-E927. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00798.2007>
24. Li F, Yang H, Duan Y, Yin Y. Myostatin regulates preadipocyte differentiation and lipid metabolism of adipocyte via ERK1/2. *Cell Biol Int.* 2011;35(11):1141-1146. doi: <https://doi.org/10.1042/CBI20110112>
25. Guo T, Jou W, Chanturiya T, et al. Myostatin Inhibition in Muscle, but Not Adipose Tissue, Decreases Fat Mass and Improves Insulin Sensitivity. Calbet JAL, ed. *PLoS One.* 2009;4(3):e4937. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004937>
26. Bond ND, Guo J, Hall KD, McPherron AC. Modeling Energy Dynamics in Mice with Skeletal Muscle Hypertrophy Fed High Calorie Diets. *Int J Biol Sci.* 2016;12(5):617-630. doi: <https://doi.org/10.7150/ijbs.13525>
27. Zhang C, McFarlane C, Lokireddy S, et al. Myostatin-deficient mice exhibit reduced insulin resistance through activating the AMP-activated protein kinase signalling pathway. *Diabetologia.* 2011;54(6):1491-1501. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2079-7>
28. Qin Y, Peng Y, Zhao W, et al. Myostatin inhibits osteoblastic differentiation by suppressing osteocyte-derived exosomal microRNA-218: A novel mechanism in muscle-bone communication. *J Biol Chem.* 2017;292(26):11021-11033. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.770941>
29. Droguett R, Cabello-Verrugio C, Riquelme C, Brandan E. Extracellular proteoglycans modify TGF- β bio-availability attenuating its signaling during skeletal muscle differentiation. *Matrix Biol.* 2006;25(6):332-341. doi: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2006.04.004>
30. Kanzleiter T, Rath M, Görgens SW, et al. The myokine decorin is regulated by contraction and involved in muscle hypertrophy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;450(2):1089-1094. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.06.123>
31. Amthor H, Nicholas G, McKinnell I, et al. Follistatin complexes Myostatin and antagonises Myostatin-mediated inhibition of myogenesis. *Dev Biol.* 2004. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2004.01.046>
32. Zhu J, Li Y, Shen W, et al. Relationships between Transforming Growth Factor- β 1, Myostatin, and Decorin. *J Biol Chem.* 2007;282(35):25852-25863. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M704146200>
33. Kharitonovskov A, Adams AC. Inventing new medicines: The FGF21 story. *Mol Metab.* 2014;3(3):221-229. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2013.12.003>
34. Martínez-Garza Ú, Torres-Oteros D, et al. Fibroblast Growth Factor 21 and the Adaptive Response to Nutritional Challenges. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4692. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20194692>
35. Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, et al. Endocrine Regulation of the Fasting Response by PPAR α -Mediated Induction of Fibroblast Growth Factor 21. *Cell Metab.* 2007;5(6):415-425. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.05.003>
36. Izumiya Y, Bina HA, Ouchi N, et al. FGF21 is an Akt-regulated myokine. *FEBS Lett.* 2008;582(27):3805-3810. doi: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.10.021>
37. Fazeli PK, Lun M, Kim SM, et al. FGF21 and the late adaptive response to starvation in humans. *J Clin Invest.* 2015;125(12):4601-4611. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI83349>
38. Jimenez V, Jambrina C, Casana E, et al. FGF21 gene therapy as treatment for obesity and insulin resistance. *EMBO Mol Med.* 2018;10(8). doi: <https://doi.org/10.15252/emmm.201708791>
39. Ritchie M, Hanounah IA, Nouredin M, et al. Fibroblast growth factor (FGF)-21 based therapies: A magic bullet for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)? *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29(2):197-204. doi: <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1718104>
40. Zarei M, Barroso E, Palomer X, et al. Hepatic regulation of VLDL receptor by PPAR β/δ and FGF21 modulates non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Metab.* 2018;8:117-131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.12.008>
41. Hojman P, Pedersen M, Nielsen AR, et al. Fibroblast Growth Factor-21 Is Induced in Human Skeletal Muscles by Hyperinsulinemia. *Diabetes.* 2009;58(12):2797-2801. doi: <https://doi.org/10.2337/db09-0713>

42. Samms RJ, Lewis JE, Norton L, et al. FGF21 Is an Insulin-Dependent Postprandial Hormone in Adult Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(10):3806-3813. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01257>
43. Khalafi M, Alamdari KA, Symonds ME, et al. Impact of acute exercise on immediate and following early post-exercise FGF-21 concentration in adults: systematic review and meta-analysis. *Hormones.* 2021;20(1):23-33. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00245-3>
44. Hansen JS, Pedersen BK, Xu G, et al. Exercise-Induced Secretion of FGF21 and Follistatin Are Blocked by Pancreatic Clamp and Impaired in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2816-2825. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1681>
45. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481(7382):463-468. doi: <https://doi.org/10.1038/nature10777>
46. Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H, et al. Evidence against a Beneficial Effect of Irisin in Humans. López-Lluch G, ed. *PLoS One.* 2013;8(9):e73680. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073680>
47. Gerhard GS, Styer AM, Strodel WE, et al. Gene expression profiling in subcutaneous, visceral and epigastric adipose tissues of patients with extreme obesity. *Int J Obes.* 2014;38(3):371-378. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.152>
48. Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, et al. Irisin Mediates Effects on Bone and Fat via α V Integrin Receptors. *Cell.* 2018;175(7):1756-1768. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.025>
49. Conde J, Scotece M, Gómez R, et al. Adipokines: Biofactors from white adipose tissue. A complex hub among inflammation, metabolism, and immunity. *BioFactors.* 2011;37(6):413-420. doi: <https://doi.org/10.1002/biof.185>
50. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, et al. Irisin Is Expressed and Produced by Human Muscle and Adipose Tissue in Association With Obesity and Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):E769-E778. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2749>
51. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism.* 2012;61(12):1725-1738. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.09.002>
52. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(6):324-337. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.221>
53. Xin C, Liu J, Zhang J, et al. Irisin improves fatty acid oxidation and glucose utilization in type 2 diabetes by regulating the AMPK signaling pathway. *Int J Obes.* 2016;40(3):443-451. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.199>
54. Zhang Y, Li R, Meng Y, et al. Irisin Stimulates Browning of White Adipocytes Through Mitogen-Activated Protein Kinase p38 MAP Kinase and ERK MAP Kinase Signaling. *Diabetes.* 2014;63(2):514-525. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-1106>
55. Xiong X-Q, Chen D, Sun H-J, et al. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2015;1852(9):1867-1875. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.06.017>
56. Miyamoto-Mikami E, Sato K, Kurihara T, et al. Endurance Training-Induced Increase in Circulating Irisin Levels Is Associated with Reduction of Abdominal Visceral Fat in Middle-Aged and Older Adults. Kaser S, ed. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120354. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120354>
57. Park M-J, Kim D-I, Choi J-H, et al. New role of irisin in hepatocytes: The protective effect of hepatic steatosis in vitro. *Cell Signal.* 2015;27(9):1831-1839. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2015.04.010>
58. Crujeiras AB, Pardo M, Arturo R-R, et al. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women. *Am J Hum Biol.* 2014;26(2):198-207. doi: <https://doi.org/10.1002/ajhb.22493>
59. Gutierrez-Repiso C, Garcia-Serrano S, Rodriguez-Pacheco F, et al. FNDC5 could be regulated by leptin in adipose tissue. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(10):918-925. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.12324>
60. Pardo M, Crujeiras AB, Amil M, et al. Association of Irisin with Fat Mass, Resting Energy Expenditure, and Daily Activity in Conditions of Extreme Body Mass Index. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/857270>
61. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, et al. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity – Correlation with body mass index. *Peptides.* 2013;39:125-130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2012.11.014>
62. Crujeiras AB, Zulet MA, Lopez-Legarrea P, et al. Association between circulating irisin levels and the promotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients. *Metabolism.* 2014;63(4):520-531. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.12.007>
63. Huerta AE, Prieto-Hontoria PL, Fernández-Galilea M, et al. Circulating irisin and glucose metabolism in overweight/obese women: effects of α -lipoic acid and eicosapentaenoic acid. *J Physiol Biochem.* 2015;71(3):547-558. doi: <https://doi.org/10.1007/s13105-015-0400-5>
64. Liu J-J, Wong MDS, Toy WC, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2013;27(4):365-369. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.03.002>
65. Qiu S, Cai X, Yin H, et al. Association between circulating irisin and insulin resistance in non-diabetic adults: A meta-analysis. *Metabolism.* 2016;65(6):825-834. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.02.006>
66. Polyzos SA, Kountouras J, Shields K, Mantzoros CS. Irisin: A renaissance in metabolism? *Metabolism.* 2013;62(8):1037-1044. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.04.008>
67. Espes D, Lau J, Carlsson PO. Increased levels of irisin in people with long-standing Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2015;32(9):1172-1176. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12731>
68. Ates I, Arıkan MF, Erdogan K, et al. Factors associated with increased irisin levels in the type 1 diabetes mellitus. *Endocr Regul.* 2017;51(1):1-7. doi: <https://doi.org/10.1515/enr-2017-0001>
69. Zhang C, Ding Z, Lv G, et al. Lower irisin level in patients with type 2 diabetes mellitus: A case-control study and meta-analysis. *J Diabetes.* 2016;8(1):56-62. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12256>
70. Shoukry A, Shalaby SM, El-Arabi Bdeer S, et al. Circulating serum irisin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus. *IUBMB Life.* 2016;68(7):544-556. doi: <https://doi.org/10.1002/iub.1511>
71. Du X, Jiang W, Lv Z. Lower Circulating Irisin Level in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res.* 2016;48(10):644-652. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0042-108730>
72. Akour A, Kasabri V, Boulatova N, et al. Levels of metabolic markers in drug-naïve prediabetic and type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol.* 2017;54(2):163-170. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-016-0926-1>
73. Soyak S, Krempler F, Oberkofler H, Patsch W. PGC-1 α : a potent transcriptional cofactor involved in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2006;49(7):1477-1488. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0268-6>
74. Lu Y, Li H, Shen S-W, et al. Swimming exercise increases serum irisin level and reduces body fat mass in high-fat-diet fed Wistar rats. *Lipids Health Dis.* 2016;15(1):93. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0263-y>
75. Yang X-Q, Yuan H, Li J, et al. Swimming intervention mitigates HFD-induced obesity of rats through PGC-1 α -irisin pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(10):2123-2130.
76. Morton TL, Galior K, McGrath C, et al. Exercise Increases and Browns Muscle Lipid in High-Fat Diet-Fed Mice. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;7:80. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00080>
77. Blüher S, Panagiotou G, Petroff D, et al. Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children. *Obesity.* 2014;22(7):1701-1708. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20739>
78. Rodríguez A, Becerril S, Méndez-Giménez L, et al. Leptin administration activates irisin-induced myogenesis via nitric oxide-dependent mechanisms, but reduces its effect on subcutaneous fat browning in mice. *Int J Obes.* 2015;39(3):397-407. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.166>
79. Reinehr T, Elfers C, Lass N, Roth CL. Irisin and Its Relation to Insulin Resistance and Puberty in Obese Children: A Longitudinal Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):2123-2130. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1208>
80. Soininen S, Sidoroff V, Lindi V, Mahonen A, Kröger L, Kröger H, et al. Body fat mass, lean body mass and associated biomarkers as determinants of bone mineral density in children 6–8 years of age – The Physical Activity and Nutrition in Children (PANIC) study. *Bone.* 2018 Mar;108:106–14.

81. Singhal V, Lawson EA, Ackerman KE, et al. Irisin levels are lower in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and non-athletes and are associated with bone density and strength estimates. *PLoS One*. 2014;9(6):e100218. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.01.003>
82. Kaji H. Effects of myokines on bone. *Bonekey Rep*. 2016;5:826. doi: <https://doi.org/10.1038/bonekey.2016.48>
83. Qiao X, Nie Y, Ma Y, et al. Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways. *Sci Rep*. 2016;6(1):18732. doi: <https://doi.org/10.1038/srep18732>
84. Sopasakis VR, Sandqvist M, Gustafson B, et al. High Local Concentrations and Effects on Differentiation Implicate Interleukin-6 as a Paracrine Regulator. *Obes Res*. 2004;12(3):454-460. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2004.51>
85. Carey AL, Bruce CR, Sacchetti M, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α are not increased in patients with Type 2 diabetes: evidence that plasma interleukin-6 is related to fat mass and not insulin responsiveness. *Diabetologia*. 2004;47(6):2084-2089. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1403-x>
86. Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, et al. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.5.8450>
87. Lyngsø D, Simonsen L, Bülow J. Metabolic effects of interleukin-6 in human splanchnic and adipose tissue. *J Physiol*. 2002;543(1):379-386. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.021022>
88. Trujillo ME, Sullivan S, Harten I, et al. Interleukin-6 Regulates Human Adipose Tissue Lipid Metabolism and Leptin Production in Vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5577-5582. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0603>
89. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) Induces Insulin Resistance in 3T3-L1 Adipocytes and Is, Like IL-8 and Tumor Necrosis Factor- α , Overexpressed in Human Fat Cells from Insulin-resistant Subjects. *J Biol Chem*. 2003;278(46):45777-45784. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M301977200>
90. Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyrou I, Defensor R, Mitsiades CS, Chrousos GP. Dose-Dependent Effects of Recombinant Human Interleukin-6 on Glucose Regulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(12):4167-4170. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.82.12.4422>
91. Stouthard JML, Oude Elferink RPJ, Sauerwein HP. Interleukin-6 Enhances Glucose Transport in 3T3-L1 Adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;220(2):241-245. doi: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.0389>
92. Kanemaki T, Kitade H, Kaibori M, et al. Interleukin-1 and interleukin 6, but not tumor necrosis factor, inhibit insulin-stimulated glycogen synthesis in rat hepatocytes. *Hepatology*. 1998;27(5):1296-1303. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.510270515>
93. Starr R, Willson TA, Viney EM, et al. A family of cytokine-inducible inhibitors of signalling. *Nature*. 1997;387(6636):917-921. doi: <https://doi.org/10.1038/43206>
94. Febbraio MA, Hiscock N, Sacchetti M, et al. Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction. *Diabetes*. 2004;53(7):1643-1648. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.7.1643>
95. Hiscock N, Chan MHS, Bisucci T, Darby IA, Febbraio MA. Skeletal myocytes are a source of interleukin-6 mRNA expression and protein release during contraction: evidence of fiber type specificity. *FASEB J*. 2004;18(9):992-994. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.03-1259fje>
96. Steensberg A, Febbraio MA, Osada T, et al. Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise muscle glycogen content. *J Physiol*. 2001;537(2):633-639. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.00633.x>
97. van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, et al. Interleukin-6 Stimulates Lipolysis and Fat Oxidation in Humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3005-3010. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021687>
98. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine Regulation of Energy Metabolism by the Skeleton. *Cell*. 2007;130(3):456-469. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.05.047>
99. Lin C-F, Huang T, Tu K-C, et al. Acute effects of plyometric jumping and intermittent running on serum bone markers in young males. *Eur J Appl Physiol*. 2012;112(4):1475-1484. doi: <https://doi.org/10.1007/s00421-011-2108-8>
100. Ahn N, Kim K. Effects of 12-week exercise training on osteocalcin, high-sensitivity C-reactive protein concentrations, and insulin resistance in elderly females with osteoporosis. *J Phys Ther Sci*. 2016;28(8):2227-2231. doi: <https://doi.org/10.1589/jpts.28.2227>
101. Kim Y-S, Nam JS, Yeo D-W, et al. The effects of aerobic exercise training on serum osteocalcin, adipocytokines and insulin resistance on obese young males. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(5):686-694. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12601>
102. Mera P, Laue K, Wei J, et al. Osteocalcin is necessary and sufficient to maintain muscle mass in older mice. *Mol Metab*. 2016;5(10):1042-1047. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.07.002>
103. Chowdhury S, Schulz L, Palmisano B, et al. Muscle-derived interleukin 6 increases exercise capacity by signaling in osteoblasts. *J Clin Invest*. 2020;130(6):2888-2902. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI133572>

Рукопись получена: 02.07.2021. Одобрена к публикации: 10.08.2021. Опубликовано online: 10.09.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Касьянова Юлия Вадимовна [Yulia V. Kasyanova, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2974-667X>; eLibrary SPIN: 9335-9841; e-mail: yulia839@yandex.ru

Васюкова Ольга Владимировна, к.м.н. [Olga V. Vasyukova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9299-1053>; eLibrary SPIN: 6432-3934 e-mail: o.vasyukova@mail.ru

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

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н., профессор [Olga B. Bezlepkina, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 3884-0945; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; e-mail: olgabezlepkina@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Васюкова О.В., Касьянова Ю.В., Окороков П.Л., Безлепкина О.Б. Миокины и адипомиокины: медиаторы воспаления или уникальные молекулы таргетной терапии ожирения? // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 36-45. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12779>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vasyukova OV, Kasyanova YV, Okorokov PL, Bezlepkina OB Myokines and adipomyokines: inflammatory mediators or unique molecules of targeted therapy for obesity? *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):36-45. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12779>

ВРОЖДЕННЫЙ ИЗОЛИРОВАННЫЙ ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ: КЛИНИЧЕСКИЙ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ



© К.Д. Кокорева*, И.С. Чугунов, О.Б. Безлепкина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм — группа заболеваний, вызванных нарушением секреции, действия гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и гонадотропинов. В половине случаев врожденный гипогонадотропный гипогонадизм сочетается с нарушением обоняния и носит название синдрома Кальмана. В настоящее время известно, что развитие данной группы заболеваний связано с мутациями в 40 генах, ответственных за функционирование гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Гетерогенность клинической картины этой группы заболеваний, в том числе и в лечении, в значительной степени обуславливается различной молекулярно-генетической основой. Однако клинические проявления при одинаковых молекулярно-генетических дефектах могут варьировать даже в пределах одной семьи при одной и той же молекулярно-генетической основе заболевания. Корреляция между фенотипическими особенностями и генотипом обуславливает приоритетность поиска мутаций в определенных генах при сочетании гипогонадизма с врожденными пороками развития. В обзоре представлены данные о существенном вкладе в гетерогенность клинической картины заболевания олигогенного наследования. Кроме того, в работе поднимается вопрос о необходимости пересмотра современного определения и классификации врожденного изолированного гипогонадизма с учетом развития заболевания при мутациях в генах, не ассоциированных с закладкой и функционированием ГнРГ-секретирующих нейронов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Кальмана; нормосмический гипогонадотропный гипогонадизм; молекулярно-генетический полиморфизм; олигогенность.

MOLECULAR GENETICS AND PHENOTYPIC FEATURES OF CONGENITAL ISOLATED HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM

© Kristina D. Kokoreva*, Igor S. Chugunov, Olga B. Bezlepina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Congenital isolated hypogonadotropic hypogonadism includes a group of diseases related to the defects of secretion and action of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and gonadotropins. In a half of cases congenital hypogonadism is associated with an impaired sense of smell. It's named Kallmann syndrome. Now 40 genes are known to be associated with function of hypothalamus pituitary gland and gonads. Phenotypic features of hypogonadism and therapy effectiveness are related to different molecular defects. However clinical signs may vary even within the same family with the same molecular genetic defect. Genotype phenotype correlation in patients with congenital malformations prioritizes the search for mutations in candidate genes. There are data of significant contribution of oligogenicity into the phenotype of the disease are presented in the review. Moreover, an issue of current isolated hypogonadotropic hypogonadism definition and classification revision is raised in the review due to hypogonadotropic hypogonadism development while there are mutations in genes not associated with GnRH neurons secretion and function.

KEYWORDS: Kallmann syndrome; normosmic hypogonadotropic hypogonadism; polymorphism of molecular genetics; oligogenicity.

Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм (ВИГГ) — группа заболеваний, обусловленных нарушением продукции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и гонадотропинов, что проявляется задержкой полового развития и бесплодием. Развитие данного заболевания может быть обусловлено нарушением внутриутробной закладки нейронов, секретирующих ГнРГ, в олифакторной плакаде (пластине), нарушением миграции этих нейронов вместе с олифакторными нейронами в гипоталамус, нарушением секреции и/или действия самого ГнРГ, дефицитом гонадотропинов. Выделяют 2 основных фенотипа заболевания:

1. синдром Кальмана — сочетание гипогонадотропного гипогонадизма и гипосмии или аносмии, которое

чаще наблюдается при нарушении закладки и миграции ГнРГ-секретирующих нейронов;

2. нормосмический вариант изолированного гипогонадотропного гипогонадизма может наблюдаться при нарушении секреции ГнРГ, мутациях в гене рецептора к ГнРГ, нарушении секреции гонадотропинов.

Несмотря на тот факт, что первые данные о мутациях в генах, ответственных за развитие гипогонадотропного гипогонадизма, были получены при изучении семейных случаев заболевания, в настоящее время большинство случаев гипогонадотропного гипогонадизма являются спорадическими [1]. Семейные случаи характеризуются неполной пенетрантностью и, соответственно, различной степенью выраженности клинических проявлений



заболевания, от полной формы гипогонадизма до задержки пубертата. В настоящее время описаны формы гипогонадотропного гипогонадизма, которые наследуются по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному или X-сцепленному типам.

Большинство случаев изолированного гипогонадотропного гипогонадизма описано у мужчин. Ранее считалось, что более низкая (до 10 раз) встречаемость данной патологии среди девочек (1:50 000–120 000) в сравнении с мальчиками (1:1000–30000) обусловлена X-сцепленным типом наследования. Однако в настоящее время известно, что у большинства пациентов с данным синдромом выявлены формы гипогонадотропного гипогонадизма, наследуемые по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типам [2]. Возможно, такие данные по гендерной распространенности обусловлены тем, что среди пациентов женского пола чаще встречаются неполные (парциальные) формы гипогонадизма [3], которые проявляются более мягким течением заболевания: может наблюдаться спонтанное развитие телархе и, редко, менархе, что затрудняет своевременную диагностику гипогонадизма [4]. Так, Shaw и соавт. в ретроспективном исследовании с участием 248 пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом показали, что у 51% женщин были развиты молочные железы, а 10% сообщили об 1–2 эпизодах менструальных кровотечений [4]. Вероятно, в детской практике парциальные случаи заболевания среди девушек-подростков остаются недиагностированными, чем обуславливается кажущаяся более высокая распространенность синдрома Кальмана и нормосмического варианта гипогонадотропного гипогонадизма среди юношей. Кроме того, в настоящее время описаны и другие генетические механизмы, приводящие к превалированию пациентов мужского пола при данном заболевании.

В ряде случаев гипогонадотропный гипогонадизм сочетается с другими врожденными пороками. Так, например, при гипогонадизме вследствие мутаций в гене *KAL1* в 40% случаев отмечаются неврологические нарушения в виде синкинезии рук, а гипогонадизм, обусловленный мутацией в гене *FGFR1*, может сочетаться с агенезией зубов и пороками развития кистей и стоп.

Гипогонадотропный гипогонадизм может входить в состав синдромальных патологий, например, CHARGE синдрома, синдрома Ваардербурга, септооптической дисплазии, синдрома Хартсфилда.

Таким образом, разнообразие фенотипа обуславливается молекулярно-генетическим полиморфизмом. Однако клинические проявления при одинаковых молекулярно-генетических дефектах могут варьировать даже в пределах одной семьи.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ КАК ОСНОВА ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА

При врожденном гипогонадотропном гипогонадизме выявлены мутации в более чем 40 генах [5–8]. Однако установить молекулярно-генетическую основу заболевания удастся только в 30–50% случаев, что, возможно, обуславливается различными методиками исследования [5].

Гены, связанные с развитием гипогонадотропного гипогонадизма, условно можно разделить на 3 группы:

гены, ответственные за закладку ГнПГ-секретирующих нейронов в ольфакторной пластине и их миграцию в гипоталамус (*FGF8*, *FGFR1*, *KAL1*, *PROK2*, *PROKR2*, *NELF* и другие), за импульсную секрецию ГнПГ (*GNRH1*, *GPR54*, *TAC3*, *TACR3* и др.) и ген, определяющий чувствительность рецепторов к ГнПГ (*GNRHR*) [4].

В таблице 1 представлены наиболее часто встречающиеся гены, мутации в которых ассоциированы с развитием гипогонадотропного гипогонадизма.

Мутации в генах, ответственных за развитие и миграцию ГнПГ-секретирующих нейронов из ольфакторной пластины в гипоталамус (*FGF8*, *CHD7*, *HS6ST1*, *SOX10*, *SEMA3A*, *WDR11*), ассоциированы с развитием гипогонадизма с аносмией, в то время как мутации в генах *GNRHR*, *GNRH1*, *KISS1R*, *KISS1*, *TACR3*, *TAC3* чаще приводят к развитию нормосмического варианта гипогонадизма [8].

В настоящее время известно, что при одинаковых генетических дефектах степень нарушения обоняния у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом может быть разной. Достоверно оценить наличие нарушений обонятельной функции у пациентов с синдромом Кальмана возможно только методом ольфактометрии с помощью специальных наборов пахучих веществ. Ранее считалось, что обонятельные луковицы являются уникальным органом центральной нервной системы, для которого установлена корреляция между размером и функцией [1], однако Danda и соавт. в 2020 г. показали, что нарушение обонятельной функции не во всех случаях сопровождается изменениями обонятельных луковиц на МРТ головного мозга [8]: гипо- и аносмия могут наблюдаться у пациентов с интактными обонятельными луковицами. Причины развития аносмии или гипосмии при сохраненных обонятельных луковицах у пациентов с синдромом Кальмана на данный момент неизвестны и требуют дальнейшего изучения.

По данным популяционных исследований установлено, что у пациентов с изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом из различных этнических групп выявляются различные генетические нарушения. Bhagavath и соавт. в исследовании с участием более 300 пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом показали, что для северо-американской и турецкой популяций наиболее характерны мутации в гене рецептора ГнПГ (*GNRHR*) и в гене *KAL1* [3]. По данным работы Guimaraes и соавт., для бразильской популяции наиболее характерны мутации в генах *ANOS1* (он же *KAL1*), *FGFR1* и *GNRHR* [5]. По данным исследования 2016 г. с участием 27 мальчиков с гипогонадизмом из Финляндии и 9 из Дании, наиболее типичными мутациями оказались нарушения в генах *KAL1* и *FGFR1* [9].

Несмотря на то что большинство случаев врожденного гипогонадотропного гипогонадизма являются спорадическими, очень важен детальный анализ родословной, так как доказано, что у половины пациентов с синдромом Кальмана имеются родственники с той или иной степенью нарушения репродуктивной функции. Рецессивный тип наследования можно предполагать в случае, если брак является близкородственным, или при наличии патологии у сибсов при фенотипически здоровых родителях. Однако большинство форм гипогонадотропного гипогонадизма наследуется по аутосомно-доминантному типу. X-сцепленный тип наследования можно

Таблица 1. Наиболее часто встречающиеся гены, ассоциированные с синдромом Кальмана: частота встречаемости, тип наследования и клинические проявления

Ген	Частота встречаемости при гипогонадизме	Ассоциированные клинические проявления	Ассоциированные синдромы	Наследование
Ген аносмина <i>KAL1 (ANOS1)</i>	3,7–12% [14,16]	Бимануальная синкинезия. Агенезия почек	Не описано	Х-сцепленное
Ген рецептора факторов роста фибробластов <i>FGFR1</i>	15–20% [5,32]	Пороки развития неба. Септооптическая дисплазия. Скелетные аномалии.	Синдром Хартсфилда	АД
Гены факторов роста фибробластов <i>FGF2*</i> , <i>FGF8*</i> , <i>FGF17*</i>		Бимануальная синкинезия. Пороки развития кистей/стоп Пороки развития неба	Синдром Денди–Уокера	
Ген рецептора ГнРГ (<i>GNRHR</i>)	6,6–11% [5,41]	Не описано специфических клинических проявлений	Синдром фертильного евнуха	АР
Ген хромодомена ДНК-зависимой хеликазы <i>CHD7</i>	6–16% [56,58]	Аплазия полукружного канала. Врожденная тугоухость. Аномалии сердца. Колобома	CHARGE-синдром	АД
Ген прокинетина и его рецептора				
<i>PROK2</i>	3% [68]	Нарушения слуха, синкинезия рук, эпилепсия, нарушения сна, ожирение	Синдром утреннего сияния (патология диска зрительного нерва)	АР
<i>PROKR2*</i>	6,6–7% [68]			

АД — аутосомно-доминантное наследование; АР — аутосомно-рецессивное наследование.

*Мутации в этих генах могут быть ассоциированы с множественным дефицитом гормонов гипофиза.

заподозрить в случае, если мальчик с гипогонадизмом и аносмией при фенотипически здоровой матери имеет родственника мужского пола со стороны матери, как правило, дядю [10], с конституциональной задержкой пубертата в анамнезе или гипогонадизмом.

МУТАЦИИ В НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ ГЕНАХ: КОРРЕЛЯЦИЯ ГЕНОТИПА С ФЕНОТИПОМ

Ген аносмина *KAL1*

В 1991 г. был обнаружен первый ген, мутации в котором являются причиной развития синдрома Кальмана — *KAL1* (Kallman syndrome 1, MIM 300836). Раньше этот ген называли *ANOS1*. Он состоит из 14 экзонов, а продуктом его экспрессии является белок аносмин-1, чем и объясняется предыдущее название. Аносмин является гликопротеином, состоящим из 680 аминокислот [11]. Он играет важную роль в формировании органов не только нервной, но и пищеварительной, опорно-двигательной и мочеполовой систем [12]. Аносмин влияет на процесс миграции ольфакторных и ГнРГ-секретирующих нейронов из назальной плакаты в гипоталамус во время внутриутробного развития, вследствие чего мутации в этом гене, как правило, ассоциированы с нарушением обоняния. Однако мутации в гене *KAL1* могут приводить к гипогонадизму без гипо- и аносмии: так, по результатам исследования Sato et al. [13], среди 15 пациентов с мутациями в гене *KAL1* у 2 пациентов не было выявлено нарушения обоняния.

По разным данным, распространенность мутаций в этом гене среди всех случаев ВИИГ составляет от 3,7%

до 12% [14–16]. Среди генов, мутации в которых ассоциированы с развитием гипогонадизма, ген *KAL1* является единственным, наследуемым Х-сцепленно [17], хотя ранее считалось, что он отвечает только за 70% Х-сцепленно передаваемых мутаций при гипогонадизме. Ген *KAL1* расположен на коротком плече Х-хромосомы (Хр22.3). Мутации в этом гене среди женщин с гипогонадизмом встречаются редко [18], что не позволяет рассматривать Х-сцепленное наследование как основную причину более высокой распространенности синдрома Кальмана среди мужчин: по результатам исследования 2019 г. с участием 39 женщин [5] наиболее часто выявляемыми мутациями оказались мутации в генах *FGFR1* — 15%, *GNRHR* — 6,6% и *PROKR2* — 6,6%, в то время как мутации в гене *KAL1* выявлялись только в 6,2% случаев. Другое объяснение данного факта может быть в том, что гены, передающиеся Х-сцепленно и ответственные за правильную работу оси «гипоталамус-гипофиз-гонады», еще не открыты. К такому же выводу пришли финские ученые, которые обследовали 5 женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом и у всех выявили мутации в гене *FGFR1* [19]. Некоторые исследователи считают, что заболевание более часто встречается среди мужчин по причине достаточного образования аносмина у женщин и его взаимодействия с рецептором фактора роста фибробластов 1. Для гена *KAL1* описан феномен избегания («Escape» phenomenon), при котором ген *KAL1* у женщин при одной интактной Х-хромосоме «избегает» полной Х-инактивации. Таким образом, образуется достаточное количество аносмина для активации рецептора к фактору роста фибробластов, что может проявляться сохранной репродуктивной

функцией при имеющемся парциальном дефекте гена у женщин [20–22].

Фенотип пациентов с мутациями в гене *KAL1* вариабелен: у большинства развивается полная форма гипогонадизма [23], характеризующаяся объемом яичек менее 3 мл у мужчин и отсутствием развития молочных желез и менархе у женщин, однако встречаются неполные [24] и реверсивные формы [25, 26]. Имеются данные о том, что пациенты с синдромом Кальмана и мутациями в гене *KAL1* имеют вдвое меньший объем гонад в сравнении с пациентами с мутациями в генах *NELF*, *CHD7*, *HS6ST1*, *FGF8/FGFR1*, *PROK2/PROKR2* [24]. Участие аносмина в формировании органов не только нервной, но и опорно-двигательной и мочеполовой систем объясняет частое сочетание синдрома Кальмана с аномалиями развития скелета, пороками развития средней линии, бимануальной синкинезией (зеркальные движения рук) и агенезией почек. Последняя встречается почти у каждого третьего пациента с синдромом Кальмана [16]. Бимануальная синкинезия долгое время считалась «уникальным» проявлением мутаций в гене *KAL1*, однако на данный момент известно, что синкинезия также может иметь место при мутациях в генах *FGF8/FGFR1*, *PROK2/PROKR2*, *CHD7* и других, но при мутациях в гене *KAL1* все же встречается в 4 раза чаще [24].

По данным исследования Costa-Barbosa и соавт. [24], среди мужчин с синдромом Кальмана и нарушениями в гене *KAL1* ответ на пульсовую терапию ГнРГ был менее выражен в сравнении с группами пациентов с мутациями в генах *FGF8/FGFR1*, *PROK2/PROKR2*, *CHD7* и с группой пациентов без установленной молекулярно-генетической причины заболевания: 50, 100, 100, 78% соответственно. Интересно, что среди женщин с синдромом Кальмана подобной тенденции не наблюдалось. Однако ограниченный размер выборки (34 пациента) не позволяет экстраполировать результаты исследования на всех пациентов с мутациями в гене *KAL1*.

В 1998 г. Maya-Nunez и соавт. описали клинический случай пациента с гипогонадотропным гипогонадизмом, аносмией и генерализованным ихтиозом. У данного пациента был диагностирован синдром «генных последовательностей» (contiguous gene syndrome), в основе которого — делеция 3 экзона гена *KAL1* и полная делеция гена стероидной сульфатазы *STS* [27], что привело к развитию ихтиоза. Данные гены расположены на X-хромосоме (Xp22.3): ген *KAL1* проксимальнее гена *STS*, а его 3'-конец обращен к теломере. Обнаружить микроделецию короткого участка X-хромосомы с помощью метода секвенирования нового поколения, как правило, не удается [28]. Могут потребоваться полноэкзомное секвенирование [29] или проведение микроматричного анализа [30, 31].

Гены факторов роста фибробластов *FGF8/FGF2* и рецептора фактора роста фибробластов *FGFR1*

Мутации в гене рецептора факторов роста фибробластов 1-го типа *FGFR1* (ранее *KAL2*) являются одними из самых часто встречающихся: мутация в гене *FGFR1* выявляется у каждого пятого пациента с гипогонадотропным гипогонадизмом [32]. Ген рецептора фактора роста фибробластов расположен на коротком плече 8 хромосомы (8p11.23), состоит из 18 экзонов. Гипогонадотропный

гипогонадизм при дефекте данного гена наследуется аутосомно-доминантно.

Продуктом экспрессии гена *FGFR1* является рецептор фактора роста фибробластов 1-го типа — гликопротеин, содержащий 822 аминокислотных остатка. Взаимодействие рецептора фактора роста фибробластов с его эндогенными лигандами, факторами роста фибробластов, необходимо для запуска митоген-активируемого сигнального пути и играет важную роль в регуляции процессов эмбриональной дифференцировки и миграции ГнРГ-секретирующих и обонятельных нейронов [20].

Впервые нарушения закладки ГнРГ-секретирующих нейронов при дефектах гена *FGFR1* были выявлены у генно-модифицированных мышей [33]. Ассоциация между мутациями в гене *FGFR1* и синдромом Кальмана у человека была установлена в 2003 г., когда были описаны первые 4 семейных и 8 спорадических случаев заболевания [34].

Установлено, что мутации в гене *FGFR1* могут выявляться у пациентов не только с синдромом Кальмана, но и с гипогонадизмом без нарушения обоняния. Фенотипические проявления, ассоциированные с инактивирующими мутациями в гене рецептора фактора роста фибробластов, варьируют от задержки пубертата, изолированной гипосмии до тяжелых форм гипогонадизма с множественными врожденными пороками развития [20, 35].

Ген *FGFR1* экспрессируется в различных клетках и тканях, чем обуславливается корреляция генотипа с фенотипом. Так, при сочетании гипогонадизма с пороками развития одной или обеих конечностей мутации в гене *FGFR1* определяют в 90% случаев [36, 37]. *FGFR1* является первым геном-кандидатом, который рекомендуется исследовать у пациентов с пороками развития кистей и стоп [38]. Ранее считалось, что бимануальная синкинезия наблюдается только у пациентов с мутациями в гене *KAL1*, однако на данный момент известно, что синкинезия может наблюдаться и при дефектах в гене *FGFR1* [39]. Кроме нарушений формирования конечностей, доказана корреляция между инактивирующими мутациями в генах факторов роста фибробластов (*FGF8/FGF2*) и аномалиями развития зубов, поэтому исследование этих генов является приоритетным при проведении генетического исследования у пациентов с гипогонадизмом и дентальной агенезией.

В 30% случаев у пациентов с мутацией в гене *FGFR1* наблюдается расщелина губы и неба [8]. Пороки развития средней линии у данной когорты пациентов могут быть ассоциированы с голопрозэнцефалией и эктродактилией (отсутствие или недоразвитие одного или нескольких центральных пальцев кистей и стоп). Подобное сочетание врожденных пороков развития носит название синдрома Хартсфилда (Hartsfield syndrome) [40]. Степень выраженности клинических составляющих данного синдрома варьирует, что, по предположению некоторых исследователей, также объясняется высокой степенью клинического полиморфизма при мутациях в данном гене [40].

В исследовании Li и соавт. 2020 г. с участием 14 мужчин с установленной мутацией в гене *FGFR1* объем гонад был значительно ниже, чем в группе пациентов с гипогонадизмом без установленной генетической причины. Полиморфизм

клинической картины проявляется и в ответе на заместительную терапию: доля пациентов, успешно ответивших на пульсовую терапию ГнРГ и гонадотропинами в виде индукции сперматогенеза, значимо не различалась в группах (76% vs 82%), в отличие от среднего времени до начала сперматогенеза: в группе пациентов с мутацией в гене *FGFR1* добиться сперматогенеза удалось после 15 мес терапии, а в контрольной группе — после 10 мес ($p < 0,05$), что подтверждает ранее выдвинутую гипотезу о том, что мутации в гене *FGFR1* вызывают более тяжелые формы гипогонадизма [32].

Ген рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона *GNRHR*

Мутации в гене рецептора ГнРГ (*GNRHR*, MIM 146110) встречаются у 7–11% пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом [41]. Ген расположен на длинном плече 4 хромосомы (4q21.2), состоит из 3 экзонов. Гипогонадотропный гипогонадизм при изменениях в этом гене наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Продуктом экспрессии гена является G-белок-ассоциированный рецептор, функционирующий на мембране гонадотрофов. Взаимодействие рецептора с ГнРГ приводит к активации различных внутриклеточных сигнальных путей, обеспечивающих регуляцию транскрипции генов гонадотропинов.

Впервые миссенс-мутации в гене *GNRHR* были описаны у брата и сестры с гипогонадотропным гипогонадизмом в 1997 г. [42]. Последующие клинические случаи также были описаны у сибсов [43, 44]. Видимо, по этой причине считалось, что мутации в гене ГнРГ чаще встречаются при семейных формах заболевания, однако на данный момент известно, что около половины мутаций в гене ГнРГ являются спорадическими [45].

При мутациях в гене *GNRHR*, как правило, развивается гипогонадизм без нарушений обоняния [41].

Клинические проявления при мутациях в гене рецептора ГнРГ крайне вариабельны и зависят от степени инактивации рецептора: может развиваться как полный, так и парциальный гипогонадизм [46]. Beraanova и соавт. установили, что у мужчин с мутациями в этом гене на момент установления диагноза объем яичек может быть как препубертатным, так и не отличаться от объема яичек у здоровых мужчин [45]. Кроме того, нарушения в гене ГнРГ могут приводить к развитию реверсивных форм гипогонадизма [47], которые, по данным исследования Gianetti и соавт., чаще наблюдаются при биаллельных мутациях, ассоциированных с парциальной инактивацией рецептора, в то время как моноаллельные мутации гена ГнРГ могут проявляться как тяжелыми формами гипогонадизма, так и не нарушать репродуктивную функцию вовсе [48].

Неполной степенью инактивации рецептора, по-видимому, объясняется определенная эффективность пульсовой терапии ГнРГ у данной когорты пациентов. Впервые Тамауа и соавт. в 2000 г. описали группу пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом вследствие мутаций в гене *GNRHR*, у которых отмечалась индукция овуляции в ответ на введение ГнРГ в пульсовом режиме [49]. Результаты исследований Semina и соавт. и Abel и соавт. также доказывают, что резистентность рецептора у данной когорты пациенток может быть успешно преодолена [50, 51]. Пульсовая терапия ГнРГ подтвердила свою эффектив-

ность и у мужчин с гипогонадизмом вследствие мутаций в гене *GNRHR* [52]. Предикторы эффективности пульсовой терапии у данной когорты пациентов не установлены, а ответ на терапию может различаться даже у сибсов. [53]

Ген хромодомена ДНК-зависимой хеликазы *CHD7*

Ген расположен на длинном плече 8 хромосомы (8q12). Состоит из 38 экзонов. Гипогонадизм, ассоциированный с мутацией в гене *CHD7*, наследуется аутосомно-доминантно. Продуктом экспрессии гена *CHD7* является белок — хромодомен (CHRomatin Organisation MOdifier) АТФ-зависимой хеликазы. Как следует из названия, этот белок оказывает влияние на организацию и структуру хроматина. Продуктом экспрессии гена *CHD7* является транскрипционный фактор — энхансер, влияющий на экспрессию других генов: есть данные о том, что *CHD7* может регулировать экспрессию генов *KAL1*, *FGFR1*, *PROK2* и *PROKR2* [54]. Возможно, это одна из причин, по которой мутации в гене *CHD7* могут приводить к развитию и синдрома Кальмана, и нормосмического гипогонадотропного гипогонадизма [55].

По результатам исследований частота мутаций в гене *CHD7* у пациентов с врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом составляет от 6 до 8% [56, 57]. Однако результаты проведенного в 2019 г. исследования (Gonçalves и соавт.) с участием 50 пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом свидетельствуют о более высокой распространенности мутаций в гене *CHD7* — до 16% [58], что, возможно, связано с объемом выборки.

Большинство мутаций в гене *CHD7* являются спорадическими [57]. Анализируя семейные случаи заболевания, Pauli и соавт. пришли к выводу, что в 92% случаев мутации в гене *CHD7* связаны с нарушениями в отцовском аллеле [59]. По данным исследования Marcos и соавт. [57], к гипогонадизму без нарушения обоняния и к синдрому Кальмана чаще приводят миссенс-мутации в гене *CHD7*, т.е. мутации, ассоциированные с образованием белка с большей молекулярной массой. При нонсенс-мутациях, мутациях сайтов сплайсинга и мутациях, приводящих к сдвигу рамки считывания, образуется более короткий белок с меньшей молекулярной массой, что чаще клинически проявляется CHARGE-синдромом [60].

CHARGE-СИНДРОМ (OMIM 214800)

Это редкое тяжелое врожденное заболевание, распространенность которого составляет 1 на 8500–15 000 новорожденных. Интересно, что чаще CHARGE-синдром встречается среди девочек [17].

CHARGE-синдром впервые был описан в 1979 г. двумя работающими независимо друг от друга врачами — офтальмологом Хелен Хитнер (Helen Hitner) и морфологом Брайаном Холлом (Bryan Hall) [55]. Ученые описали когорту детей с множественными врожденными пороками развития и гипогонадизмом. Сначала CHARGE-синдром носил имена этих ученых (синдром Хитнер–Холла), пока в 1981 г. Рагон и соавт. не создали акроним CHARGE. Название синдрома является аббревиатурой, составленной из начальных букв его основных клинических проявлений, где «С» — coloboma — колобома, «Н» — heart disease — пороки сердца, «А» — atresia of the choanae — атрезия хоан, «R» — retarded growth and development — задержка роста и развития, «G» — genital hypoplasia — гипоплазия

наружных половых органов и «Е» — ear anomalies — пороки развития органов слуха, которые могут проявляться тугоухостью. Кроме этого, у пациентов с CHARGE-синдромом могут наблюдаться расщелина неба, пороки развития пищевода, почек и гипопитуитаризм. В 1988 г. Blake и соавт. [55, 61] систематизировали клинические проявления при CHARGE-синдроме и выделили большие и малые критерии заболевания [62], а в 2009 г. критерии были пересмотрены и из больших критериев были исключены поражения черепных нервов. В 2016 г. были предложены новые диагностические критерии, в которых центральное место отводится мутациям в гене *CHD7* [63]. Такое предложение кажется обоснованным с учетом высокой частоты встречаемости атипичных и парциальных форм синдрома [61, 63, 64]: так, например, гипогонадотропный гипогонадизм встречается в половине случаев, а большинство мутаций в гене *CHD7* ассоциировано только с нарушениями слуха и пороками развития средней линии. Однако выявить мутации в гене *CHD7* у пациентов с CHARGE-синдромом удается лишь в 58–90% случаев [61]. По результатам исследования Lalaní и соавт. с участием 110 пациентов, среди тех, у кого диагноз был подтвержден результатами молекулярно-генетического исследования, в сравнении с пациентами без установленной мутации значимо чаще наблюдались пороки развития сердца, колобома и асимметрия лица, обусловленная односторонним парезом лицевого нерва [61].

Ген прокинетицина и его рецептора *PROKR2*, *PROK2*

Ген *PROKR2* расположен на коротком плече 20-й хромосомы (20p12.3). Продуктом гена *PROKR2* является рецептор прокинетицина 2-го типа. Взаимодействие рецептора с лигандом, прокинетицином, продуктом гена *PROK2* (3p13), играет важную роль в нейрогенезе обонятельной луковицы [65]. Гипогонадотропный гипогонадизм при дефектах данных генов наследуется аутосомно-доминантно.

Впервые мутации в этих генах у пациентов с синдромом Кальмана были описаны в 2006 г. Dode и соавт. [65] диагностировали 10 различных мутаций в гене *PROKR2* и 4 мутации в гене *PROK2*. У одного из пациентов, кроме мутации в гене *PROKR2*, была выявлена мутация в гене *KAL1*.

До 2008 г. считалось, что прокинетициновый сигнальный путь оказывает свое влияние только на формирование обонятельных луковиц и, соответственно, может наблюдаться только у пациентов с гипогонадизмом и нарушением обоняния. Однако в 2008 г. Cole и соавт. [66] выявили мутации в гене *PROKR2* у 4 пациентов с гипогонадизмом без нарушения обоняния. Отсутствие мутаций в других ассоциированных с гипогонадизмом генах позволили Cole и соавт. предположить, что развитие нормосмического гипогонадотропного гипогонадизма у этих пациентов не обусловлено олиогенным наследованием. Еще ранее, в 2007 г. Pitteloud и соавт. установили, что мутации в гене самого прокинетицина 2-го типа тоже могут приводить к развитию гипогонадизма без нарушения обоняния [67]. Распространенность мутаций в генах прокинетицина и его рецептора исследована только среди пациентов с синдромом Кальмана и составляет 7% для мутаций в гене *PROKR2* и 3% для мутаций в гене *PROK2* [68].

У пациентов с мутациями в генах *PROK2/PROKR2*, кроме гипогонадизма, могут иметь место нарушения слуха, синкинезия рук, эпилепсия, нарушения сна, ожирение [67, 69]. Ожирение и нарушения сна, вероятно, объясняются влиянием прокинетицина на циркадные ритмы сна и бодрствования и пищевое поведение [68, 69].

Для пациентов с моноаллельными мутациями в генах *PROKR2* и *PROK2* характерны более мягкие формы гипогонадизма, чем для пациентов с биаллельными мутациями: пациенты с моноаллельными мутациями имеют больший объем яичек, более высокие базальные уровни тестостерона, лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ) ([69]. Высокие уровни ЛГ у некоторых пациентов связывают с «двойным» влиянием мутаций в гене *PROKR2* на репродуктивную систему и развитием первичной резистентности гонад — данный ген экспрессируется в сперматогенном эпителии и интерстиции, что может проявляться первичным гипогонадизмом [66, 70].

МУТАЦИИ В ГЕНАХ, НЕ АССОЦИИРОВАННЫХ С ЗАКЛАДКОЙ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕМ ГНРГ-СЕКРЕТИРУЮЩИХ НЕЙРОНОВ

За развитие изолированного гипогонадотропного гипогонадизма могут отвечать мутации в генах, не ассоциированных с формированием, миграцией и работой ГНРГ-секретирующих нейронов. С 1990-х гг. описывались единичные клинические случаи мутаций β -субъединиц ЛГ и ФСГ, сопровождающихся развитием гипогонадизма. Однако один и тот же полиморфизм может проявляться как гипогонадотропным гипогонадизмом, так и гипергонадотропным гипогонадизмом или не приводить к снижению репродуктивной функции вовсе. Так, результаты исследования с участием более 2500 тысяч мужчин подтвердили связь между полиморфизмом в гене *LHB*, кодирующем бета-субъединицу ЛГ (так называемый V-LHB полиморфизм, Trp8Arg/Ile15Thr), и сниженным уровнем ЛГ. При этом, по результатам работы Punab и соавт. 2015 г. с участием более 1500 мужчин, тот же самый полиморфизм проявлялся повышением уровня ЛГ, то есть формально приводил к гипергонадотропному гипогонадизму, но не влиял на показатели спермограммы [71]. Данные этого исследования частично согласуются с результатами исследования с участием 120 женщин, в котором данный полиморфизм также был ассоциирован с развитием гипергонадотропного гипогонадизма, однако проявлялся снижением репродуктивной функции [72].

Спектр клинических проявлений, ассоциированных с мутациями в бета-субъединице ФСГ, также широк: мутации в этом гене приводят к развитию как полных, так и парциальных форм гипогонадизма [73, 74].

Описано несколько клинических случаев успешного лечения препаратами хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом, вследствие мутации в гене *LHB*: лечение препаратами ХГЧ в течение 6 мес в дозе 4000–5000 МЕ в неделю у 28-летнего пациента привело к нормальным показателям спермограммы [75]. Другой клинический случай лечения 30-летнего мужчины с мутацией в бета-субъединице ЛГ препаратами ХГЧ также позволил добиться не только андрогенизации, но и индукции

сперматогенеза [76]. Исследований, подтверждающих высокую эффективность терапии ХГЧ, на больших группах не проводилось, что, по-видимому, связано с очень низкой встречаемостью данного генетического дефекта. Лечение пациентов с мутациями в гене, кодирующем бета-субъединицу ФСГ, вероятно, также приводит к хорошему результату. Однако данное предположение основывается только на единичных описаниях успешного применения препаратов ФСГ у пациенток с первичной аменореей [77, 78]. В исследовании Matthews и соавт. пациентка на фоне терапии смогла в естественном цикле зачать ребенка [79]. Уже на 5-й день применения препаратов ФСГ наблюдались повышение уровня эстрадиола, ингибина В, а также развитие множественных фолликулов [80]. В статье Kottler и соавт. также приводится описание клинического случая девушки с мутацией в гене *FSHB*, которая получала лечение рекомбинантным ФСГ в течение 10 дней, на фоне чего наблюдалось повышение уровня ингибина В и эстрадиола [81].

Кроме мутаций в генах, ответственных за функционирование ГнРГ-секретирующих нейронов, известно, что к гипогонадотропному гипогонадизму также могут привести инактивирующие мутации в генах лептина (*LEP*) и его рецептора (*LEPR*) [82]. Лептин оказывает влияние на секрецию гипоталамическими нейронами нейропептида Y, кассипептина и проопиомеланокортина, которые, в свою очередь, регулируют пульсовую секрецию ГнРГ [83]. Экзогенное введение лептина пациенту с дефицитом лептина позволило инициировать собственное половое развитие [84].

Описанные случаи выходят за рамки устоявшихся представлений о природе изолированного врожденного гипогонадотропного гипогонадизма как заболевания, ассоциированного с мутациями в генах, ответственных за правильную работу ГнРГ-секретирующих нейронов. Случаи развития гипогонадизма при мутациях в генах, кодирующих бета-субъединицы ФСГ и ЛГ, а также в генах лептина и его рецептора, свидетельствуют о необходимости пересмотра современного определения и классификации заболевания [74].

ОЛИГОГЕННАЯ ПРИРОДА НАСЛЕДОВАНИЯ

В 1990 г. английский врач L.J. Hirkin и соавт. описали случай развития синдрома Кальмана у одного близнеца из пары, в то время как его однояйцевый близнец наблюдался только с гипосмией, но вовремя вступил в пубертат и имел нормальный уровень тестостерона [85]. У родителей и сестры близнецов не наблюдалось нарушений обоняния и репродуктивной функции. Еще раньше, в 1985 г., детскими эндокринологами из ФРГ был описан случай развития гипогонадизма с аносмией у одной девочки из пары монозиготных близнецов, в то время как ее сестра-близнец не имела задержки полового развития, но наблюдалась с аносмией [86]. Такой клинический полиморфизм может быть обусловлен неполной пенетрантностью или влиянием эпигенетических факторов, но нельзя исключить и потенциальный вклад олигогенности, так как Jonsson и соавт. в 2021 г. было доказано, что геном монозиготных близнецов не идентичен [87]: по данным исследования Raivio. и соавт., мутации в гене рецептора фактора роста фибробластов *FGFR1* про-

являлись различными нарушениями репродуктивной функции, от неполных форм до реверсивного течения гипогонадизма [88], что, вероятно, обуславливается выявленными мутациями и в других генах (*GNRHR*, *PROKR2* и *FGF8*). По данным исследования Sykiotis и соавт. также указывается, что дигенные нарушения чаще выявляются именно у пациентов с мутациями в гене *FGFR1* [52].

Известно, что 80% случаев гипогонадотропного гипогонадизма обусловлены мутацией в одном гене, 12% — мутациями в двух (дигенные нарушения) и 2,5% — мутациями в более чем двух генах (олиогенное наследование) [17]. В европейском консенсусе 2015 г. по врожденному гипогонадотропному гипогонадизму приведены данные о том, что олиогенный характер могут носить до 20% случаев заболевания [82]. Однако только олиогенной природой наследования объяснить фенотипическую гетерогенность заболевания не представляется возможным.

НЕПОЛНЫЕ И РЕВЕРСИВНЫЕ ФОРМЫ ГИПОГОНАДИЗМА

Неполные, или парциальные, формы гипогонадизма диагностируются у пациентов с объемом гонад >4 мл перед началом лечения. По данным исследования Нао и соавт. с участием 122 мужчин с врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом, с развитием неполных форм чаще ассоциированы мутации в генах *FGFR1*, *PROKR2* и *CHD7*. В исследовании также сравнивались результаты лечения гонадотропинами у пациентов с парциальными и полными формами заболевания: после двух лет терапии индукция сперматогенеза была отмечена у 92% пациентов с парциальным гипогонадизмом и у 75% с полными формами заболевания [89].

От 10 до 20% случаев гипогонадизма характеризуется реверсивностью, то есть, по сути, является поздним пубертатом [82]: наличие реверсивных форм доказано для мутаций в генах *GNRHR*, *PROKR2*, *CHD7* [6] и *KAL1* [90]. Так, описан клинический случай пациента с двумя миссенс-мутациями в 11 экзоне гена *KAL1*, который получал терапию хорионическим гонадотропином человека. Через 1,5 года от начала приема мужчина самостоятельно прекратил терапию ХГЧ, а через 3 мес после прекращения терапии ХГЧ, несмотря на сниженный объем эякулята, снижение концентрации, подвижности и количества сперматозоидов, пациентом в естественном цикле без применения вспомогательных репродуктивных технологий был зачат ребенок без фенотипических проявлений, ассоциированных с гипогонадотропным гипогонадизмом [25]. Таким образом, диагностирована реверсивная форма заболевания. Возможно, прекращение терапии ХГЧ способствовало «растормаживанию» оси гипоталамус-гипофиз-гонады. Одна из мутаций, диагностированных у данного пациента, а именно мутация в кодоне 514 11 экзона, приводящая к замене аминокислоты глутамина на лизин, была уже ранее описана у 6 пациентов с синдромом Кальмана [2]. Следовательно, именно сочетание 2 миссенс-мутаций привело к реверсивному, более мягкому течению, заболевания. Через 4 мес с момента зачатия ребенка у пациента появились жалобы на эректильную дисфункцию, в связи с чем потребовалось назначение терапии тестостероном. Реверсивные формы гипогонадизма не всегда сопровождаются долговременным или пожизненным сохранением

репродуктивной функции и часто требуют назначения заместительной гормональной терапии [82].

Предикторов развития реверсивной формы на данный момент не выявлено, а результаты молекулярно-генетического исследования не во всех случаях могут помочь клиницистам в дифференциальной диагностике заболевания, особенно с учетом вклада олигогенного наследования в фенотипический полиморфизм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм характеризуется генетическим и клиническим полиморфизмом. Однако различные фенотипические проявления заболевания, от задержки пубертата до полных форм гипогонадизма, могут наблюдаться даже в одной семье при одном и том же молекулярно-генетическом дефекте. На данный момент накоплено достаточно данных, чтобы утверждать, что такая неполная пенетрантность клинических проявлений может быть обусловлена олигогенностью.

Корреляция между определенными фенотипическими проявлениями и генотипом может помочь клиници-

сту не только в выборе приоритетных для молекулярно-генетического исследования генов, но и подходящего метода исследования.

Данные молекулярно-генетического исследования могут стать основой персонализированной терапии. Есть основания полагать, что наиболее эффективна пульсовая терапия ГнРГ у пациентов с мутациями в гене рецептора ГнРГ за счет различной степени его инактивации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Информация о конфликте интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Информация о финансировании. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Участие авторов. Кокорева К.С., Чугунов И.С. — поисково-аналитическая работа и подготовка финальной версии статьи; Безлепкина О.Б. — редактирование текста, внесение ценных замечаний. 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

- Zaghouani H, Slim I, Zina N, et al. Kallmann syndrome: MRI findings. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013;17:142. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.119536>.
- Maya-Núñez G, Zenteno JC, Ulloa-Aguirre A, et al. A recurrent missense mutation in the KAL gene in patients with X-linked Kallmann's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998;83:1650-1653. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.83.5.1650>.
- Bhagavath B, Podolsky RH, Ozata M, et al. Clinical and molecular characterization of a large sample of patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertility and Sterility*. 2006;85:706-713. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.08.044>.
- Shaw ND, Seminara SB, Welt CK, et al. Expanding the phenotype and genotype of female GnRH deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96:566-576. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2292>.
- Amato LGL, Montenegro LR, Lerario AM, et al. New genetic findings in a large cohort of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(2):103-119. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0764>.
- Laitinen E-M, Tömmiska J, Sane T, et al. Reversible Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism in Patients with CHD7, FGFR1 or GNRHR Mutations. *PLoS ONE*. 2012;7:e39450. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039450>.
- Papadimitriou DT, Chrysos D, Nyktari G, et al. Replacement of Male Mini-Puberty. *Journal of the Endocrine Society*. 2019;3:1275-1282. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2019-00083>.
- Danda VSR, Paidipelly SR, Verepula M, et al. Exploring the Genetic Diversity of Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism and Its Phenotypic Spectrum: A Case Series. *Journal of Reproduction & Infertility*. 2020;22:38. doi: <https://doi.org/10.18502/jri.v22i1.4994>.
- Varimo T, Hero M, Laitinen EM, et al. Childhood growth in boys with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Pediatric Research*. 2016;79:705-709. doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2015.278>.
- Hilczner M, Jakubowski L. Large deletion in the KAL1 gene in two related patients with hypogonadotropic hypogonadism: diagnostic usefulness of cytogenetic and molecular methods. *Endokrynologia Polska*. 2011;62:224-229.
- de Castro F, Seal R, Maggi R. ANOS1: A unified nomenclature for Kallmann syndrome 1 gene (KAL1) and anosmin-1. *Briefings in Functional Genomics*. 2017;16:205-210. doi: <https://doi.org/10.1093/bfpg/ewl037>.
- Loktionova AS, Ilovayskaya IA. Etiopathogenetic aspects of central (hypogonadotropic) hypogonadism in female. *Med Her South Russ*. 2019;10(4):15-27. doi: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-4-15-27>.
- Sato N, Katsumata N, Kagami M, et al. Clinical Assessment and Mutation Analysis of Kallmann Syndrome 1 (KAL1) and Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1, or KAL2) in Five Families and 18 Sporadic Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1079-1088. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030476>.
- Gonçalves CI, Fonseca F, Borges T, et al. Expanding the genetic spectrum of ANOS1 mutations in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Human Reproduction*. 2017;32:704-711. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew354>.
- Lee M, Lee S, Han J, et al. Are KAL-1 Gene Mutations Found in Female Patients with Kallmann's Syndrome or Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism? *Fertil Steril*. 2000;74(3):S250. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01462-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01462-X).
- Versiani BR, Trarbach E, Koenigk-Santos M, et al. Clinical assessment and molecular analysis of GnRHR and KAL1 genes in males with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Clinical Endocrinology*. 2007;66:173-179. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02702.x>.
- Couper J. Clinical Pediatric Endocrinology. *J Paediatr Child Health*. 2003;39(3):240-241. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.2003.t01-2-00122.x>.
- Georgopoulos NA, Koika V, Galli-Tsinopoulou A, et al. Renal dysgenesis and KAL1 gene defects in patients with sporadic Kallmann syndrome. *Fertil Steril*. 2007;88(5):1311-1317. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.12.044>.
- Laitinen E-M, Vaaralahti K, Tömmiska J, et al. Incidence, Phenotypic Features and Molecular Genetics of Kallmann Syndrome in Finland. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(1):41. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-41>.
- Шандин А.Н., Тюльпаков А.Н. Генетика изолированного гипогонадотропного гипогонадизма // Проблемы эндокринологии. — 2008. — Т. 54. — №2. — С. 27-35. [Shandin AN, Tyulpakov AN. Genetics of isolated of hypogonadotropic hypogonadism. *Problems of Endocrinology*. 2008;54(2):27-35. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl200854227-35>.
- Dodé C, Leveilliers J, Dupont JM, et al. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nature Genetics*. 2003;33:463-465. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1122>.
- Hardelin J-P, Dodé C. The Complex Genetics of Kallmann Syndrome: KAL1, FGFR1, FGF8, PROKR2, PROK2, et al. Clinical Description of Kallmann Syndrome. *Sex Dev*. 2008;2:181-193. doi: <https://doi.org/10.1159/000152034>.

23. Salenave S, Chanson P, Bry H, et al. Kallmann's syndrome: A comparison of the reproductive phenotypes in men carrying KAL1 and FGFR1/KAL2 mutations. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93:758-763. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1168>.
24. Costa-Barbosa FA, Balasubramanian R, Keefe KW, et al. Prioritizing Genetic Testing in Patients With Kallmann Syndrome Using Clinical Phenotypes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98:E943-953. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4116>
25. Zhang S, Wang T, Yang J, et al. A fertile male patient with Kallmann syndrome and two missense mutations in the KAL1 gene. *Fertility and Sterility*. 2011;95:1789.e3-1789.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.11.045>
26. Ribeiro RS, Vieira TC, Abucham J. Reversible Kallmann syndrome: Report of the first case with a KAL1 mutation and literature review. *European Journal of Endocrinology*. 2007;156:285-290. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02342>
27. Maya-Núñez G, Cuevas-Covarrubias S, Carlos Zenteno J, et al. Contiguous gene syndrome due to deletion of the first three exons of the Kallmann gene and complete deletion of the steroid sulphatase gene. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48(6):713-718. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00406.x>
28. Senthilraja M, Chapla A, Jebasingh FK, et al. Parallel Multi-Gene Panel Testing for Diagnosis of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism/Kallmann Syndrome. *Case Rep Genet*. 2019;2019:1-3. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/4218514>
29. Ma W, Mao J, Wang X, et al. Novel Microdeletion in the X Chromosome Leads to Kallmann Syndrome, Ichthyosis, Obesity, and Strabismus. *Front Genet*. 2020;11. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00596>
30. Hand JL, Runke CK, Hodge JC. The phenotype spectrum of X-linked ichthyosis identified by chromosomal microarray. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(4):617-627. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.12.020>
31. Krzymińska A, Hilczek M, Hawula W, et al. Large deletion in the KAL1 gene in two related patients with hypogonadotropic hypogonadism: diagnostic usefulness of cytogenetic and molecular methods. *Polish Journal of Endocrinology*. 2011;62:224-229.
32. Li S, Zhao Y, Nie M, et al. Clinical Characteristics and Spermatogenesis in Patients with Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism Caused by FGFR1 Mutations. Meccariello R, ed. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:1-11. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8873532>
33. Chung WCJ, Moyle SS, Tsai PS. Fibroblast growth factor 8 signaling through fibroblast growth factor receptor 1 is required for the emergence of gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology*. 2008;149:4997-5003. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2007-1634>
34. Dodé C, Levilliers J, Dupont JM, et al. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nature Genetics*. 2003;33:463-465. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1122>
35. Gach A, Pinkier I, Szarras-Czapnik M, et al. Expanding the mutational spectrum of monogenic hypogonadotropic hypogonadism: novel mutations in ANOS1 and FGFR1 genes. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18(1):8. doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-020-0568-6>
36. Villanueva C, Jacobson-Dickman E, Xu C, et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism with split hand/foot malformation: A clinical entity with a high frequency of FGFR1 mutations. *Genetics in Medicine*. 2015;17:651-659. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2014.166>
37. Ohtaka K, Fujisawa Y, Takada F, et al. FGFR1 Analyses in Four Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism with Split-Hand/Foot Malformation: Implications for the Promoter Region. *Human Mutation*. 2017;38:503-506. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.23178>
38. Gerasimova MV, Kalinchenko NY, Vasiliev EV, et al. Familial case of normosmic hypogonadotropic hypogonadism with Polydactyly, associated with defect of FGFR1 gene. *Problems of Endocrinology*. 2018;64:38-41. doi: <https://doi.org/10.14341/probl8706>
39. Dodé C, Levilliers J, Dupont JM, et al. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nature Genetics*. 2003;33:463-465. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1122>
40. Simonis N, Migeotte I, Lambert N, et al. FGFR1 mutations cause hartsfield syndrome, the unique association of holoprosencephaly and ectrodactyly. *Journal of Medical Genetics*. 2013;50:585-592. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101603>
41. Bhagavath B, Ozata M, Ozdemir IC, et al. The prevalence of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in a large cohort of patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertility and Sterility*. 2005;84:951-957. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.04.029>
42. de Roux N, Young J, Misrahi M, et al. A Family with Hypogonadotropic Hypogonadism and Mutations in the Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor. *New England Journal of Medicine*. 1997;337:1597-603. <https://doi.org/10.1056/nejm199711273372205>
43. Caron P, Chauvin S, Christin-Maitre S, et al. Resistance of Hypogonadic Patients with Mutated GnRH Receptor Genes to Pulsatile GnRH Administration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84:990-996. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.3.5518>
44. Layman LC, Cohen DP, Jin M, et al. Mutations in gonadotropin-releasing hormone receptor gene cause hypogonadotropic hypogonadism. *Nature Genetics*. 1998;18:14-15. doi: <https://doi.org/10.1038/ng0198-14>
45. Beranova M. 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/jc.86.4.1580>
46. Fathi AK, Hu S, Fu X, et al. Molecular defects of the GnRH-receptor gene in Chinese patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and the severity of hypogonadism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(7-8). doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2012-0087>
47. Beneduzzi D, Trarbach EB, Min L, et al. Role of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in patients with a wide spectrum of pubertal delay. *Fertil Steril*. 2014;102(3):838-846.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.05.044>
48. Gianetti E, Hall JE, Au MG, et al. When Genetic Load Does Not Correlate with Phenotypic Spectrum: Lessons from the GnRH Receptor (GNRHR). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):E1798-E1807. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1264>
49. Tamaya T. Normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism with GnRH receptor mutation (review). *Nippon Rinsho Japanese Journal of Clinical Medicine*. 2002;60:319-324.
50. Seminara SB, Beranova M, Oliveira LMB, Martin KA, Crowley WF, Hall JE. Successful Use of Pulsatile Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) for Ovulation Induction and Pregnancy in a Patient with GnRH Receptor Mutations 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(2):556-562. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.2.6357>
51. Abel BS, Shaw ND, Brown JM, et al. Responsiveness to a Physiological Regimen of GnRH Therapy and Relation to Genotype in Women With Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):E206-E216. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3294>
52. Sykiotis GP, Hoang X-H, Avbelj M, et al. Congenital Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism: Evidence of Defects in the Hypothalamus, Pituitary, and Testes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):3019-3027. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2582>
53. Caron P, Chauvin S, Christin-Maitre S, et al. Resistance of Hypogonadic Patients with Mutated GnRH Receptor Genes to Pulsatile GnRH Administration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(3):990-996. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.3.5518>
54. Loktionova AS, Ilovayskaya IA. Etiopathogenetic aspects of central (hypogonadotropic) hypogonadism in female. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10:15-27. doi: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-4-15-27>
55. Qin Z, Su J, Li M, et al. Clinical and Genetic Analysis of CHD7 Expands the Genotype and Phenotype of CHARGE Syndrome. *Front Genet*. 2020;11:592. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00592>
56. Kim HG, Kurth I, Lan F, Meliciani I, Wenzel W, Eom SH, et al. Mutations in CHD7, Encoding a Chromatin-Remodeling Protein, Cause Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann Syndrome. *American Journal of Human Genetics*. 2008;83:511-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.09.005>
57. 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>
58. Gonçalves CI, Patriarca FM, Aragüés JM, et al. High frequency of CHD7 mutations in congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Sci Rep*. 2019;9(1):1597. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38178-y>
59. Pauli S, von Velsen N, Burfeind P, et al. CHD7 mutations causing CHARGE syndrome are predominantly of paternal origin. *Clinical Genetics*. 2012;81:234-239. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01701.x>
60. Graham JM, Rosner B, Dykens E, Visootsak J. Behavioral features of CHARGE syndrome (Hall-Hittner syndrome) comparison with Down syndrome, Prader-Willi syndrome, and Williams syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2005;133A(3):240-247. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30543>

61. Lalani SR, Safullah AM, Fernbach SD, et al. Spectrum of CHD7 Mutations in 110 Individuals with CHARGE Syndrome and Genotype-Phenotype Correlation. *Am J Hum Genet.* 2006;78(2):303-314. doi: <https://doi.org/10.1086/500273>
62. 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>
63. 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>
64. Zentner GE, Layman WS, Martin DM, Scacheri PC. Molecular and phenotypic aspects of CHD7 mutation in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2010;152A(3):674-686. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33323>
65. Dodé C, Teixeira L, Leveilliers J, et al. Kallmann Syndrome: Mutations in the Genes Encoding Prokineticin-2 and Prokineticin Receptor-2. *PLoS Genet.* 2005;preprint(2006):e175. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0020175.eor>
66. Cole LW, Sidis Y, Zhang C, et al. Mutations in Prokineticin 2 and Prokineticin receptor 2 genes in Human Gonadotrophin-Releasing Hormone Deficiency: Molecular Genetics and Clinical Spectrum. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2008;93:3551-3559. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2654>
67. Pitteloud N, Zhang C, Pignatelli D, et al. Loss-of-function mutation in the prokineticin 2 gene causes Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2007;104(44):17447-17452. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0707173104>
68. Dodé C, Rondard P, Vaudry H. PROK2/PROKR2 signaling and Kallmann syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:19. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00019>
69. Sarfati J, Dodé C, Young J. Kallmann syndrome caused by mutations in the PROK2 and PROKR2 Genes: Pathophysiology and genotype-phenotype correlations. *Frontiers of Hormone Research.* 2010;39:121-132. doi: <https://doi.org/10.1159/000312698>
70. Abreu AP, Kaiser UB, Latronico AC. The Role of Prokineticins in the Pathogenesis of Hypogonadotropic Hypogonadism. *Neuroendocrinology.* 2010;91:283-290. doi: <https://doi.org/10.1159/000308880>
71. Punab AM, Grigorova M, Punab M, et al. "Carriers of V-LH among 1593 Baltic men have significantly higher serum LH." *Andrology.* 2015;3:512-519. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12022>
72. Du JW, Xu KY, Fang LY, Qi XL. Association between mutations of the luteinizing hormone β subunit and female infertility. *Molecular Medicine Reports.* 2012;5:473-476. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2011.683>
73. Matthews CH, Borgato S, Beck-Peccoz P, et al. Primary amenorrhoea and infertility due to a mutation in the β -subunit of follicle-stimulating hormone. *Nature Genetics.* 1993;5:83-86. doi: <https://doi.org/10.1038/ng0993-83>
74. Layman LC, Porto ALA, Xie J, et al. FSH β Gene Mutations in a Female with Partial Breast Development and a Male Sibling with Normal Puberty and Azoospermia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2002;87:3702-3707. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8724>
75. Yang X, Ochin H, Shu L, et al. Homozygous nonsense mutation trp28x in the lh β gene causes male hypogonadism. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 2018;35:913-919. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1133-5>
76. Valdes-Socin H, Salvi R, Daly AF, et al. Hypogonadism in a Patient with a Mutation in the Luteinizing Hormone Beta-Subunit Gene. *N Engl J Med.* 2004;351(25):2619-2625. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040326>
77. Matthews C, Chatterje VK. Isolated Deficiency of Follicle-Stimulating Hormone Re-visited. *The New England Journal of Medicine.* 1997;337(9):642. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199708283370918>
78. Barnes RB, Namnoum AB, Rosenfield RL, Layman LC. The role of LH and FSH in ovarian androgen secretion and ovarian follicular development: Clinical studies in a patient with isolated FSH deficiency and multicystic ovaries. *Human Reproduction.* 2002;17(1):88-91. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/17.1.88>
79. Matthews CH, Borgato S, Beck-Peccoz P, et al. Primary amenorrhoea and infertility due to a mutation in the β -subunit of follicle-stimulating hormone. *Nat Genet.* 1993;5(1):83-86. doi: <https://doi.org/10.1038/ng0993-83>
80. Kottler ML, Richard N, Chabre O, et al. FSH β gene mutation in a female with delayed puberty and hypogonadism: response to recombinant human FSH. *Folia Histochem Cytobiol.* 2010;47(5):54-58. doi: <https://doi.org/10.2478/v10042-009-0054-7>
81. Kottler ML, Richard N, Chabre O, et al. FSH β gene mutation in a female with delayed puberty and hypogonadism: response to recombinant human FSH. *Folia Histochem Cytobiol.* 2010;47(5):54-58. doi: <https://doi.org/10.2478/v10042-009-0054-7>
82. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology.* 2015;11:547-564. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.112>
83. Marino M, Moriondo V, Vighi E, et al. Central Hypogonadotropic Hypogonadism: Genetic Complexity of a Complex Disease. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:1-13. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/649154>
84. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, et al. Effects of Recombinant Leptin Therapy in a Child with Congenital Leptin Deficiency. *New England Journal of Medicine.* 1999;341:879-884. doi: <https://doi.org/10.1056/nejm199909163411204>
85. Hipkin LJ, Casson IF, Davis JC. Identical twins discordant for Kallmann's syndrome. *J Med Genet.* 1990;27(3):198-199. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.27.3.198>
86. Hermanussen M, Sippell WG. Heterogeneity of Kallmann's syndrome. *Clin Genet.* 1985. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1985.tb00368.x>
87. Jonsson H, Magnusdottir E, Eggertsson HP, et al. Differences between germline genomes of monozygotic twins. *Nat Genet.* 2021;53(1):27-34. doi: <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00755-1>
88. Raivio T, Sidis Y, Plummer L, et al. Impaired fibroblast growth factor receptor 1 signaling as a cause of normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0179>
89. Hao M, Nie M, Yu B-Q, et al. Gonadotropin treatment for male partial congenital hypogonadotropic hypogonadism in Chinese patients. *Asian J Androl.* 2020;22(4):390. doi: https://doi.org/10.4103/aja.aja_88_19
90. Brioude F, Bouligand J, Trabado S, et al. Non-syndromic congenital hypogonadotropic hypogonadism: clinical presentation and genotype-phenotype relationships. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(5):835-851. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0083>

Рукопись получена: 12.07.2021. Одобрена к публикации: 07.08.2021. Опубликовано online: 10.09.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кокорева Кристина Дмитриевна [Kristina D. Kokoreva, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6472-7442>; eLibrary SPIN: 1198-8594, e-mail: kokorevakrskk@gmail.com

Чугунов Игорь Сергеевич, к.м.н. [Igor S. Chugunov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4915-1267>;
eLibrary SPIN: 1514-5005; e-mail: chugunovigor@gmail.com

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н., профессор [Olga B. Bezlepkina, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 3884-0945;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; e-mail: olgabezlepkina@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Кокорева К.Д., Чугунов И.С., Безлепкина О.Б. Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм: клинический и молекулярно-генетический полиморфизм // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 46-56. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12787>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kokoreva KD, Chugunov IS, Bezlepkina OB. Molecular genetics and phenotypic features of congenital isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):46-56. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12787>



ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОПИТУИТАРИЗМ ПРИ ДЕЛЕЦИЯХ 18 ХРОМОСОМЫ

© А.В. Болмасова^{1,2*}, М.А. Меликян¹, З.Ш. Гаджиева¹, А.А. Пучкова², А.В. Дегтярева^{2,3}, В.А. Петеркова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

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

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Врожденный гипопитуитаризм — редкое заболевание, причиной которого могут быть изолированные пороки развития хиазмально-селлярной области, мутации генов, участвующих в развитии гипофиза (например, *PROP1*, *PIT1*), и хромосомные нарушения.

Делеции 18 хромосомы (синдром De Grouchy 1 и 2 типов) — группа редких генетических заболеваний с частотой встречаемости 1:50 000. Гипопитуитаризм при данном синдроме выявляется в 13–56% случаев и зависит от размера и локализации делеции.

В статье описана серия клинических случаев врожденного гипопитуитаризма при делециях короткого и длинного плеч 18 хромосомы.

Все дети имели характерные стигмы дизэмбриогенеза и задержку психоречевого развития различной степени выраженности. Обращало на себя внимание наличие мышечной гипотонии, дисфагии, дыхательных нарушений в раннем неонатальном периоде. У пациентов отмечалось наличие различных врожденных пороков развития в сочетании с гипопитуитаризмом, проявления которого варьировали от изолированного СТГ-дефицита до множественных тропных недостаточностей аденогипофиза. Особенностью течения гипопитуитаризма в период новорожденности являлось наличие рецидивирующих гипогликемий в сочетании с синдромом холестаза, которые быстро купировались на фоне заместительной гормональной терапии.

Двум пациентам проводился хромосомный микроматричный анализ, при помощи которого были определены точная локализация области делеции и гены, выпавшие при данном дефекте, что позволило оптимизировать тактику дальнейшего ведения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденный гипопитуитаризм; синдром De Grouchy; моносомия 18p-; моносомия 18q-; гипогликемия, холестаз.

CONGENITAL HYPOPIUITARISM WITH MONOSOMY OF CHROMOSOME 18

© Anna V. Bolmasova^{1,2*}, Maria A. Melikyan¹, Zamira Sh. Gadzhieva¹, Anna A. Puchkova², Anna V. Degtyareva^{2,3}, Valentina A. Peterkova¹

¹Endocrinology research center, Moscow, Russia

²Kulakov Federal Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

³The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Congenital hypopituitarism is a rare disease. It can be caused by isolated inborn defects of the pituitary, gene mutations (*PROP1*, *PIT1*), and chromosomal abnormalities.

Deletions of chromosome 18 (De Grouchy syndrome types 1 and 2) are a group of rare genetic diseases with a frequency of 1:50,000. Hypopituitarism in these syndromes is detected in from 13 to 56% of cases and depends on the size and location of the deleted segment.

We have described a series of clinical cases of patients with congenital hypopituitarism due to deletions in chromosome 18. All children had a characteristic dysmorphic features and delayed mental and speech development. Within first months of life, patients developed muscular hypotension, dysphagia, and respiratory disorders. The patients had various congenital malformations in combination with hypopituitarism (isolated growth hormone deficiency and multiple pituitary-hormone deficiencies). In the neonatal period, there were the presence of hypoglycemia in combination with cholestasis. Hormone replacement therapy led to rapid relief of symptoms.

Chromosomal microarray analysis in 2 patients allowed us to identify exact location of deleted area and deleted genes and optimize further management for them.

KEYWORDS: congenital hypopituitarism; De Grouchy syndrome; monosomy 18p-; monosomy 18q-; hypoglycemia; cholestasis.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Делеции 18 хромосомы (моносомия 18p-, синдром 18p-, частичная моносомия 18p-, моносомия 18q-, синдром 18q-) представляют собой группу редких генетических заболеваний с частотой встречаемости около 1:50 000. Впервые фенотип пациентов с делецией короткого плеча был описан в 1963 г. французским генетиком Jean de Grouchy [1]. В дальнейшем были выделены синдром De Grouchy 1 типа (делеция короткого плеча 18 хромосомы) и синдром De Grouchy 2 типа (делеция длинного плеча 18 хромосомы). В обоих случаях в структуре синдрома может отмечаться врожденный гипопитуитаризм (от 14 до 56%), который часто ассоциирован с другими врожденными патологиями и сопутствующими заболеваниями [2, 3].

При моносомии 18p- (OMIM #146390) в большинстве случаев делеции происходят *de novo* (89%) и чаще встречаются у девочек (2/3). Чаще всего моносомия короткого плеча происходит по материнской хромосоме, и в 50% — в центромерной области [4]. Фенотипические проявления у пациентов включают задержку умственного развития (средний IQ=69 баллов), задержку роста, задержку речевого развития, голопрозэнцефалические пороки развития, птоз и фенотипические особенности (плоская спинка носа, широкий рот с короткой верхней губой, микрогнатия, оттопыренные уши, короткая шея с крыловидными складками, кифосколиоз). Гипопитуитаризм при синдроме 18p- встречается в 13% случаев и относится к редким проявлениям синдрома, как и аутоиммунные заболевания, алопеция и мышечная дистония. У пациентов с микроделециями фенотип вариабелен и зависит от размера и локализации делеции. При утрате целого плеча с захватом центромерной области фенотип менее гетерогенный и включает наиболее полный спектр нарушений [5].

При моносомии 18q- (OMIM #601808) фенотип крайне вариабелен. Выделяют 2 вида делеций: проксимальный (18q11.2-q21.1) и дистальный (18q21.1-q23) типы.

Дистальный тип делеций характеризуется задержкой речевого и умственного развития, врожденными пороками сердца, патологией ЦНС, ортопедическими нарушениями, офтальмологическими проблемами (косоглазие, нистагм, миопия), дефицитом IgA, гипотиреозом, тугоухостью, патологией почек. Гипопитуитаризм (изолированный дефицит гормона роста) является достаточно частым состоянием для данного типа хромосомных нарушений [6–9].

Для проксимального типа делеций, помимо задержки умственного и речевого развития, характерны гипоплазия мозолистого тела, гидронефроз почек, пороки сердца, частые синуситы, косоглазие, экзема, обструктивное апноэ, кондуктивная тугоухость. Дефицит гормона роста при проксимальной делеции встречается реже (до 14% случаев).

Учитывая, что фенотипические проявления моносомии 18q- крайне гетерогенны и зависят от размера, локализации делеции и дозозависимости генов, попавших в область делеции, невозможно описать четкий фенотип, так как он варьирует от пациента к пациенту [9].

К общим чертам можно отнести: гипоплазию средней части лица, короткие и наклоненные вниз или вверх

глазные щели, эпикант, низко посаженные уши с выступающим противозавитком (*anthelix*).

Для всех детей с моносомией короткого и длинного плеч 18 хромосомы характерно наличие в неонатальном периоде мышечной гипотонии, дисфагии, дыхательных нарушений (респираторного дистресс-синдрома). Гипогликемия и холестаз в период новорожденности могут быть одними из проявлений врожденного гипопитуитаризма и при несвоевременной диагностике и терапии приводить к жизнеугрожающим состояниям.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

Нами было обследовано 4 ребенка с патологией 18 хромосомы (3 ребенка с моносомией 18p- и 1 ребенок с моносомией 18q-), одним из проявлений которой был врожденный гипопитуитаризм.

Всем детям диагноз был подтвержден молекулярно-генетически (2 пациентам проводилось только кариотипирование, 2 детям — хромосомный микроматричный анализ).

Врожденный гипопитуитаризм был установлен на основании гормонального обследования и характерных клинических проявлений. Все дети получали заместительную гормональную терапию под контролем эндокринолога, а также наблюдались у смежных специалистов в зависимости от сопутствующей патологии.

Данные по развитию речи и приобретению навыков были получены путем анкетирования законных представителей.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Пациент 1

Доношенная девочка родилась от неродственного брака, 5-й беременности (1, 2-я беременности — здоровые дети, 3-я — медицинский аборт, 4-я — здоровый ребенок). Антропометрические показатели при рождении соответствовали сроку гестации (табл. 1), оценка по шкале Апгар составила 6/8 баллов. При рождении у ребенка отмечались фенотипические особенности: широкий рот, низко расположенные ушные раковины, плоская переносица (рис. 1а). В конце первых суток жизни отмечался эпизод апноэ на фоне гипогликемии 0,7 ммоль/л, купированный внутривенным введением раствора глюкозы. В течение первых 10 дней были отмечены нарастание гипербилирубинемии за счет прямой фракции (общий билирубин — 360 мкм/л, прямой — 46 мкм/л), умеренный синдром цитолиза (аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 55 ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 35 Ед/л), гиперлипидемия, гипохолестеринемия стула при отрицательных маркерах воспаления и отсутствии признаков, свидетельствующих об инфекционной патологии. Исключены некоторые наследственные болезни обмена (тирозинемия и галактоземия). У ребенка была заподозрена атрезия желчевыводящих потоков и проведена краевая биопсия печени, по результатам которой выявлены признаки хронического перипортального гепатита низкой степени гистологической активности. Данных за атрезию желчевыводящих протоков не получено. По результатам гепатобилиарной сцинтиграфии было выявлено снижение выделительной

Таблица 1. Клинико-лабораторные данные пациентов

Показатель	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Пол	ж	м	м	ж
Возраст на момент публикации	9 лет 4 мес	5 лет 3 мес	2 года 10 мес	3 года 7 мес
Кариотип	46 XX, del(18)(p 11.1; p 11.32)	46 XY, del(18)(p 11.32-p 11.21)	46 XY, del(18)(p 11.2)	46 XX, del(18q22-q23)
Микроматричный хромосомный анализ	Нет	Нет	Молекулярный кариотип: arr[hg38] 18p11.31p11.21(3067756_14489102)x1 Гены, расположенные в районе дисбаланса: CBLN2, NETO1, FBXO15, TMM21, CYB5A, FAM69C, CNDP1, CNDP2, ZNF407, TSHZ1, ZNF516, ZNF236, MBP, GALR1, SALL3, ATP9B, NFATC1, CTD1, KCNG2, TXNL4A, PARD6G	Молекулярный кариотип: arr[hg19]18q22.3q23(69283126_78014123)x1 Гены, расположенные в районе дисбаланса: CBLN2, NETO1, FBXO15, TMM21, CYB5A, FAM69C, CNDP1, CNDP2, ZNF407, TSHZ1, ZNF516, ZNF236, MBP, GALR1, SALL3, ATP9B, NFATC1, CTD1, KCNG2, TXNL4A, PARD6G
Масса тела при рождении, г	3210	2700	2300	3240
SDS массы тела	-0,18	-1,69	-1,68	0,34
Длина тела при рождении, см	50	48	44	50
SDS длины тела	0,37	-1,09	-2,22	0,68
Оценка по шкале Апгар, баллы	6/8	7/8	6/7	8/9
Мышечная гипотония	+	+	+	+
Неонатальный холестаз	+	-	-	Гипербилирубинемия
Гипогликемия	+	+	-	-
Дыхательные нарушения в раннем неонатальном периоде	+	-	+	+
Проблемы с кормлением	+	+	-	+
Задержка моторного развития	+	+	+	+
Задержка речевого развития	+	+	+	+
Задержка умственного развития	+	+	+	+
СТГ-дефицит	+	*	+	*
Вторичный гипотиреоз	+	+	-	-
Вторичный гипокортицизм	+	+	-	-
МРТ-данные	МР-картина «частично пустого турецкого седла»	Агенезия мозолистого тела и эктопия нейрогипофиза	Гипоплазии аденогипофиза, воронки, эктопия нейрогипофиза	Не проводилось
Врожденный порок сердца	Дефект межжелудочковой перегородки	-	-	-
Врожденная катаракта	+	-	-	-
Тугоухость (кондуктивная)	-	-	-	+
Птоз/полуптоз	+	+	+	-
Единственный центральный резец верхней челюсти	-	-	+	-
Нарушение походки (атаксия)	+	-	-	-
Гипоплазия зрительных нервов	-	+	-	-

*СТГ-дефицит не был доказан в соответствии с Российским национальным консенсусом по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков от 2018 г. Диагноз высоковероятен. Терапия гормоном роста была назначена по решению консилиума.

Таблица 2. Данные гормональных обследований до начала гормональной терапии

Показатель	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Возраст исследования, месяцы	3,5	3	24	8 /36
АКТГ, пг/мл референс: 7,2–63,3	6,05	8	25,03	не исследовался
Кортизол, нмоль/л референс: 77–630	<11	28,9	435,2	277
ТТГ, мМед/л референс: 0,64–5,76	1,6	3,28	1,42	1,9
свТ4, пмоль/л референс: 11,5–20,4	7,37	8,4	12,56	13,28
ИФР-1, нг/мл	32*	48	13,43	59,9/49,8
SDS ИФР-1 референс: +/-2	-3,2	-0,94	-5,37	-0,41/-1,46

*Исследование проводилось в возрасте 24 мес.

Таблица 3. Психомоторное развитие пациентов. Возраст приобретения основных навыков (результаты анкетирования)

Показатель	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Возраст ребенка на момент опроса	9 лет 4 мес	5 лет 3 мес	2 года 10 мес	3 года 7 мес
Держит голову	С 1 года	С 3 мес	С 8 мес	С 4 мес
Переворачивается	С 3 лет	С 6 мес	С 5 мес	С 5,5 мес
Ползает	Не ползала	С 10 мес	С 11 мес	Не ползала
Стоит без опоры	С 4 лет	С 1 года	С 1,5 лет	С 1 года 7 мес
Ходит без поддержки	С 5 лет	С 1 года 10 мес	С 1,5 лет	С 1 года 9 мес
Произносит отдельные слова	С 3 лет	С 3,5 лет	Речь отсутствует	С 3 лет
Выполняет простые просьбы (понимает обращенную речь)	С 2 лет	С 3 лет	С 2 лет	С 1 года
Говорит предложениями	С 6 лет	С 4 лет (скандированная речь, заученные предложения)	Речь отсутствует	С 3 лет 5 мес
Пользуется горшком/туалетом днем	С 5 лет	Не всегда	Нет	С 2 лет 7 мес
Пользуется горшком/туалетом ночью	Нет	Нет	Нет	С 2 лет 7 мес
Посещает детский сад	Коррекционный с 6 лет (с мамой)	Нет, ежедневные индивидуальные занятия, введение в малые группы детей	Нет	Нет, посещает занятия с логопедом, занятия с сенсорной интеграцией
Посещает школу (общеобразовательную/коррекционную — указать)	С 8 лет (надомное обучение)	Нет	Нет	Нет



Рисунок 1а. Фото пациента 1 в возрасте 3,5 года.



Рисунок 1б. Фото пациента 1 в возрасте 9 лет.

функции гепатоцитов, данных за атрезию желчевыводящих протоков также не получено. В ходе дальнейшего обследования у ребенка были выявлены врожденный порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки) и врожденная катаракта. Учитывая наличие особенностей фенотипа, множественных пороков развития, было проведено кариотипирование, по результатам которого диагностирована моносомия по короткому плечу 18 хромосомы (46XX,del (18)(p11.1; p11.32)). Обращало на себя внимание сохранение эпизодов гипогликемии до 2,6 ммоль/л на фоне удлинения голодных промежутков.

В возрасте 3,5 мес ребенок впервые был осмотрен эндокринологом. При обследовании отмечались умеренная гепатомегалия, прямая гипербилирубинемия (общий билирубин — 76,32 мкмоль/л, прямой билирубин — 23,18 мкмоль/л), синдром цитолиза (АСТ — 214,4 Ед/л, АЛТ — 83,5 Ед/л), гипогликемия до 1,1 ммоль/л на фоне продленного голодного промежутка (4,5 ч).

По данным гормонального обследования был подтвержден гипопитуитаризм: вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм (табл. 2). Ребенку была назначена заместительная гормональная терапия левотироксином натрия (12,5 мкг/сут) и гидрокортизоном (1 мг/кг/сут). По данным МРТ головного мозга были выявлены признаки «частично пустого турецкого седла». Синдром холестаза и цитолиза, а также эпизоды гипогликемии купировались на фоне заместительной терапии в течение нескольких недель. В возрасте 2 лет в связи с выраженной задержкой роста (SDS = -8,2) ребенку было проведено дополнительное обследование: костный возраст соответствовал 8 мес, инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1) — 32 нг/мл, что

подтвердило наличие дефицита гормона роста. На фоне заместительной терапии гормоном роста (0,033 мг/кг/сут) отмечалась выраженная положительная динамика (рис. 2). В настоящий момент пациентке 9 лет (рис. 1б). Девочка получает заместительную гормональную терапию (гидрокортизон — 12,5 мг/сут = 15,2 мг/м²/сут; левотироксин натрия — 50 мкг/сут; рекомбинантный гормон роста — 0,033 мг/кг/сут). Сохраняется задержка роста. В психомоторном развитии у ребенка отмечается выраженная задержка. Самостоятельно ходит с 5 лет, также отмечается грубая задержка речевого развития (говорит короткими предложениями с применением жестов с 6 лет) (табл. 3, рис. 2). Сохраняются трудности с кормлением (поперхивается при приеме твердой пищи, плохо жует). Девочка неоднократно проходила курсы реабилитации, наблюдается логопедом, дефектологом.

Пациент 2

Доношенный мальчик родился от матери, страдающей нейрофиброматозом 2 типа. При рождении антропометрические показатели соответствовали нижней границе нормы, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов (см. табл. 1). При осмотре отмечались стигмы дизэмбриогенеза: «оттопыренные», низко посаженные уши, широкий рот, гипертелоризм сосков, врожденный полуптоз (рис. 3). С первых суток жизни отмечались рецидивирующие гипогликемии до 0,9 ммоль/л, в связи с чем проводилась инфузионная терапия раствором глюкозы. В 3 нед жизни было проведено исследование, по данным которого исключен гиперинсулинизм, установлен диагноз: Гипопитуитаризм, вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм (табл. 2). Была

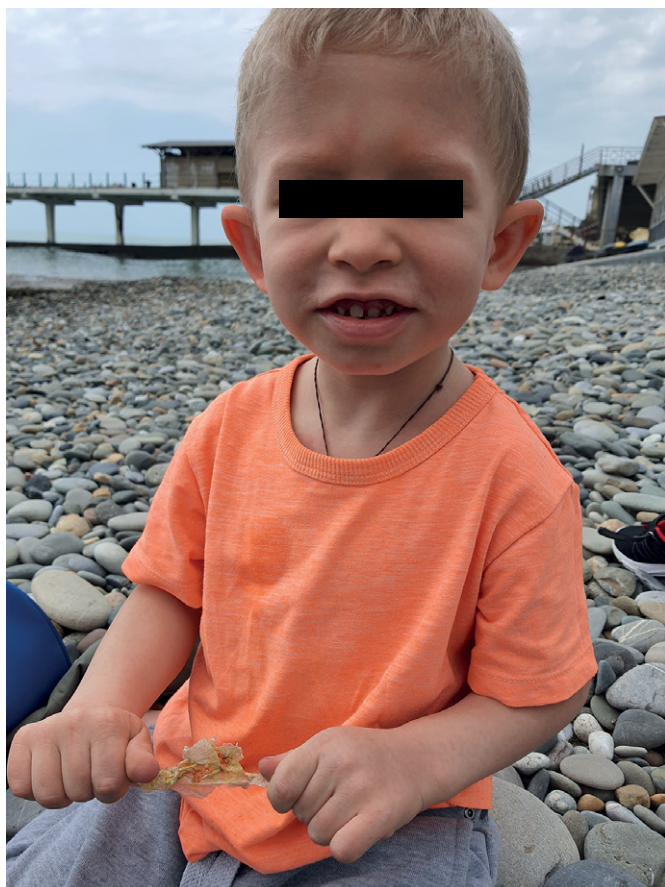


Рисунок 3. Фото пациента 2 в возрасте 4,5 года.

инициирована терапия гидрокортизоном (1 мг/кг/сут), на фоне которой гипогликемии купировались, далее назначен левотироксин натрия (12,5 мкг/сут). Мальчику также дважды исследован уровень ИФР-1 в возрасте 2 и 3 мес — показатели в пределах нормы (49–54 нг/мл).

В возрасте 3 мес ребенок был осмотрен окулистом, выявлена гипоплазия зрительных нервов. Проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, по данным которой диагностирована агенезия мозолистого тела и эктопия нейрогипофиза. Была заподозрена септо-оптическая дисплазия. Проведен молекулярно-генетический анализ («Панель гипопитуитаризм»), мутаций выявлено не было. Далее мальчик регулярно наблюдался эндокринологом, несмотря на увеличение дозы глюкокортикоидов (дозировка по гидрокортизону 17,7 мг/м²/сут) сохранялись гипогликемии на фоне удлинения голодного промежутка.

В возрасте 6 мес, учитывая наличие гипопитуитаризма, рецидивирующих гипогликемий, сохраняющихся на фоне высоких доз гидрокортизона, несмотря на нормальные темпы роста, ребенку по решению консилиума была назначена заместительная терапия рекомбинантным гормоном роста в дозировке 0,028 мг/кг/сут (рис. 4) ввиду высокой вероятности дефицита соматотропного гормона (СТГ). На фоне терапии гипогликемии купировались. Стоит отметить, что в течение первых 3 лет жизни у ребенка отмечались частые кризы надпочечниковой недостаточности на фоне респираторных заболеваний, сопровождающиеся рвотами и гипогликемией.

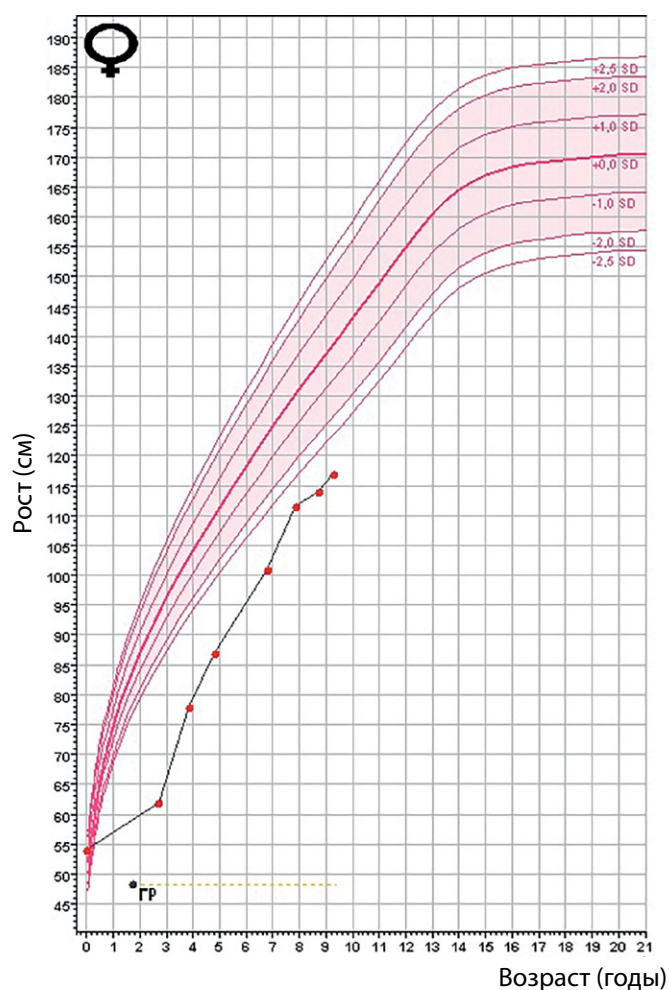


Рисунок 2. График роста пациента 1.

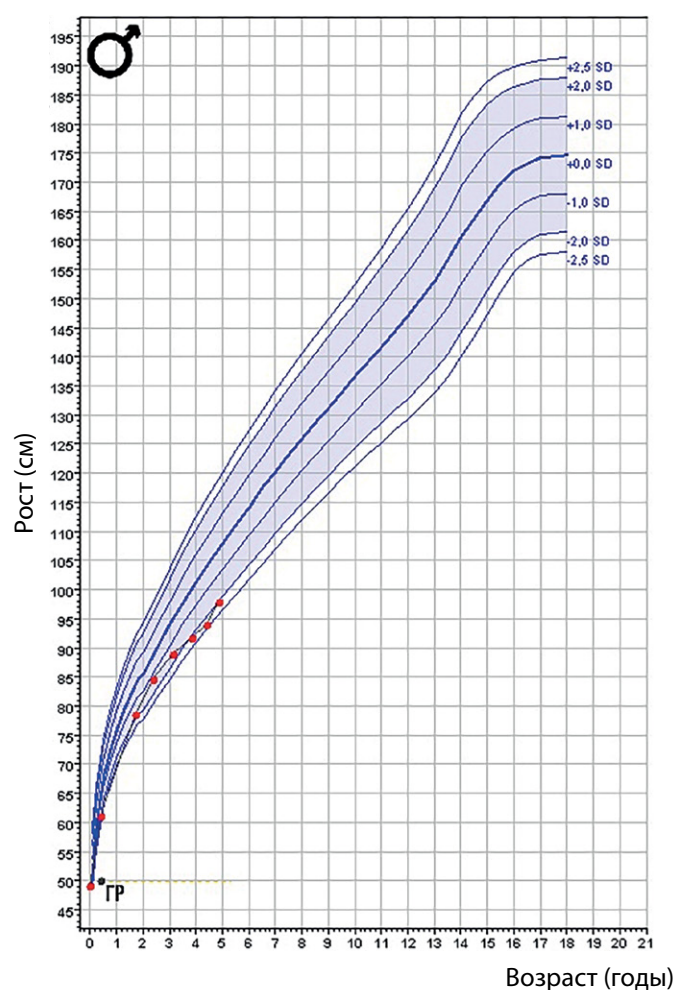


Рисунок 4. График роста пациента 2

Учитывая наличие стигм дизэмбриогенеза, было проведено кариотипирование, по данным которого выявлена делеция короткого плеча 18 хромосомы (46 XY, del (18)p11.32-p11.21). В психомоторном развитии отмечалась выраженная задержка (ходит с 1 года 10 мес), а также задержка речи (в 3,5 года повторял отдельные слоги, обращенную речь понимал частично). В динамике мальчику проведена МРТ головного мозга — выявлены множественные очаги в субкортикальном белом веществе обоих полушарий, предположительно невриномы/очаги демиелинизации. Учитывая отягощенный наследственный анамнез, ребенку был проведен молекулярно-генетический анализ и выявлена мутация гена *NF2*, подтверждающая наличие нейрофиброматоза 2 типа. Учитывая риск развития объемных образований ЦНС, доза гормона роста была снижена с 0,028 до 0,025 мг/кг/сут. На момент написания статьи ребенку 5 лет, отмечается значимый прогресс речевого и психомоторного развития на фоне занятий с логопедом, дефектологом (см. табл. 3). На фоне заместительной терапии гормона роста отмечаются удовлетворительные темпы роста (рис. 4).

Пациент 3

Мальчик родился от первых срочных оперативных родов (ягодичное предлежание), с низким ростом и весом при рождении, оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов (см. табл. 1). При рождении отмечались стигмы дизэмбриогенеза (низко посаженные уши, длинный филтр,

широкий рот), полуптоз (рис. 5а). После рождения наблюдался неврологом с диагнозом: синдром мышечной гипотонии, вентрикуломегалия. У ребенка с раннего возраста отмечались низкие темпы роста, задержка психомоторного и речевого развития. В возрасте 1 года было проведено кариотипирование, по данным которого выявлена делеция короткого плеча 18 хромосомы (46 XY, del(18)(p11.2)). Эпизодов гипогликемий не зафиксировано.

Впервые осмотрен эндокринологом в 2 года, отмечалась выраженная задержка роста (72,3 см, SDS роста: -4,17), в гормональном профиле — сниженный уровень ИФР-1, дефицита других тропных гормонов аденогипофиза выявлено не было (см. табл. 2). Костный возраст в 2 года соответствовал 3 мес. При осмотре отмечалась аномалия развития верхней челюсти (единственный медиальный резец).

По данным МРТ головного мозга в возрасте 2 лет были выявлены характерная для гипопитуитаризма «триада» признаков (гипоплазия аденогипофиза и воронки, эктопия нейрогипофиза), а также перивентрикулярная лейкомаляция, вентрикуломегалия. Ребенку был установлен диагноз: изолированный СТГ-дефицит в составе хромосомной патологии, инициирована терапия рекомбинантным гормоном роста в дозировке 0,025 мг/кг/сут. На момент последнего визита мальчику 2 года 10 мес (рис. 5б), сохраняется задержка речевого развития, наблюдается у логопеда, невролога (см. табл. 3). На фоне лечения отмечалось ускорение темпов роста (рис. 6).



Рисунок 5а. Фото пациента 3 в возрасте 2 года 3 месяца.



Рисунок 5б. Фото пациента 3 в возрасте 2 года 8 месяцев.

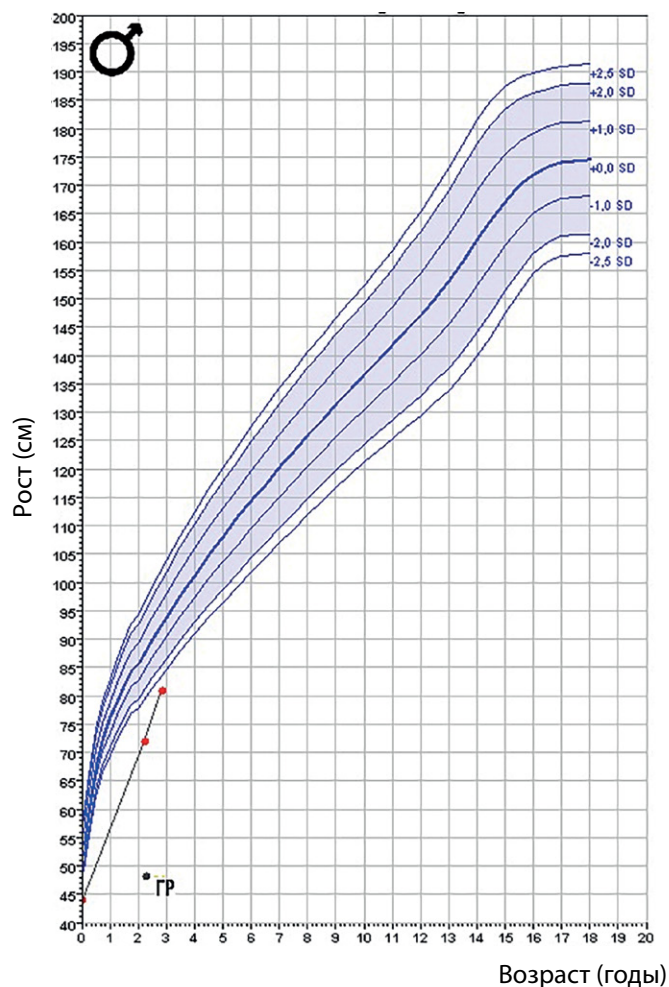


Рисунок 6. График роста пациента 3.

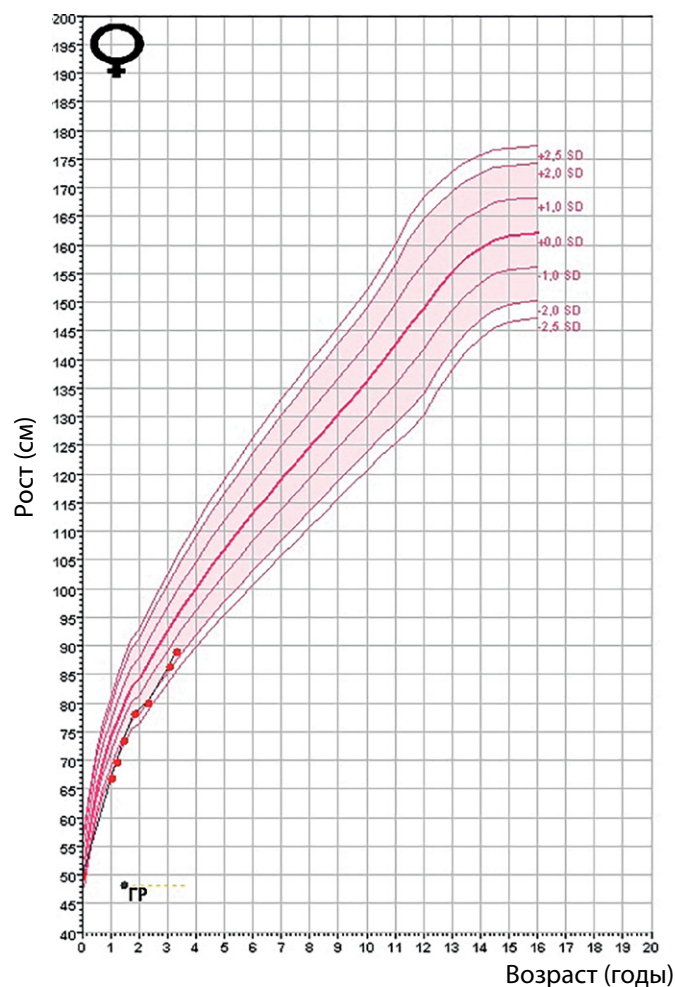


Рисунок 7. График роста пациента 4.

Пациент 4

Девочка родилась от 1-й беременности, срочных родов. При рождении рост и вес соответствовали сроку гестации (см. табл. 1), оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. В возрасте 16 ч жизни переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с дыхательными нарушениями (внутриутробная пневмония). В неонатальном периоде отмечалась гипербилирубинемия, эпизодов гипогликемий не зафиксировано. Обращали на себя внимания фенотипические особенности: брахицефальная форма головы, широкая переносица, короткий нос, гипоплазия средней части лица, узкая верхняя губа, опущенные вниз уголки губ, низкорасположенные диспластичные уши, короткая шея, сосковый гипертелоризм, пупочная грыжа, частичная синдактилия 2–3 пальцев стоп, клинодактилия 5 пальцев стоп. С первых месяцев жизни обращали на себя внимание мышечная гипотония, задержка психомоторного развития (голову держит с 4 мес, переворачивается с 6 мес), по поводу которых наблюдалась неврологом и генетиком. В возрасте 8 мес по результатам микроматричного анализа ДНК была диагностирована частичная моносомия по длинному плечу 18 хромосомы (дистальная делеция — 18q22-q23), в связи с чем пациентка была направлена на консультацию к эндокринологу. По данным обследования в гормональном профиле отклонений не было выявлено, отмечалось умеренное снижение ИФР-1 (см. табл. 2). Костный возраст соответствовал паспортному.

В возрасте 1 год 4 мес, несмотря на реабилитационные мероприятия, сохранялась мышечная гипотония, в связи с чем было принято решение об инициации терапии гормоном роста с метаболической целью (0,01 далее 0,025 мг/кг/сут) по решению консилиума. Стимуляционные пробы не проводились ввиду маленького возраста ребенка. На фоне лечения гормоном роста отмечалось нарастание одышки, терапия была прервана на 3 мес. После отмены симптомы дыхательных нарушений исчезли, ребенок был консультирован торакальным хирургом, выявлено неправильное стояние диафрагмального купола по данным рентгенографии. При динамическом наблюдении в возрасте 3 лет отмечалось снижение темпов роста ($SDS_{\text{роста}} = -2,13$). Было выявлено снижение уровня ИФР-1 до 49,8 нг/мл, и терапия гормоном роста была возобновлена в метаболической дозе с постепенным наращиванием до 0,033 мг/кг/сут, ввиду высокой вероятности СТГ-дефицита. При оценке темпов роста на фоне лечения наблюдалась положительная динамика (рис. 7). Побочных эффектов от терапии гормоном роста в дальнейшем не отмечено.

В возрасте 3 лет 3 мес при очередном обследовании выявлена кондуктивная тугоухость.

На фоне активных реабилитационных мероприятий, занятий с логопедом отмечается прогрессия в речевом и психомоторном развитии (см. табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

У троих обследованных нами пациентов с делецией 18 хромосомы имеет место врожденный гипопитуитаризм различной степени выраженности, у одного пациента диагноз носил высоковероятностный характер (Пациент 4). Обращают на себя внимание схожие фенотипические особенности: низкосожаженные диспластичные ушные раковины, короткая шея, узкая верхняя губа, опущенные вниз уголки губ, птоз. В раннем неонатальном периоде у всех детей отмечались мышечная гипотония, дыхательные нарушения, у двух пациентов фиксировалась гипогликемия (Пациенты 1, 2). У всех детей отмечается задержка психомоторного и речевого развития.

У троих пациентов (Пациенты 1, 2, 3) выявлена делеция короткого плеча 18 хромосомы. При этом у Пациентки 1 наиболее крупная делеция (46 XX, del (18)(p 11.1; p 11.32)), приведшая к целому спектру врожденных пороков развития (врожденный порок сердца, врожденная катаракта, птоз, множественный дефицит тропных гормонов аденогипофиза). Грубая задержка психомоторного развития у данной пациентки может быть связана как с наличием самого синдрома, так и последствием тяжелых гипогликемий и ишемического поражения ЦНС в неонатальном периоде. У Пациента 2 также была выявлена крупная делеция, сопровождающаяся развитием гипопитуитаризма (см. табл. 1), однако врожденных пороков развития внутренних органов у ребенка не было, в то же время отмечалась гипоплазия зрительных нервов. В соответствии с диагностическими критериями, СТГ-дефицит у данного пациента не был подтвержден [10]. Однако, учитывая наличие рецидивирующих гипогликемий у ребенка грудного возраста с компенсированным вторичным гипокортицизмом, по решению консилиума была назначена заместительная терапия гормоном роста ввиду высокой вероятности наличия СТГ-дефицита. Нейрофиброматоз 2 типа у этого ребенка являлся самостоятельным заболеванием, связанным с мутацией гена *NF-2*, расположенного на длинном плече 22 хромосомы.

У Пациента 3 с делецией короткого плеча 18 хромосомы отмечается изолированный СТГ-дефицит в сочетании с патологией верхней челюсти (единственный медиальный резец) и птозом.

У всех наших пациентов с делецией короткого плеча (пациенты 1, 2, 3) выявлены структурные аномалии хиазмально-селлярной области, встречающиеся при врожденном гипопитуитаризме (табл. 1).

Короткое плечо 18 хромосомы содержит 66 генов, 12 из которых предположительно являются дозозависимыми [5].

По данным исследований (Cody и соавт., 2009), в области короткого плеча определены регионы, удаление которых приводит к развитию следующих патологий: нейросенсорная и кондуктивная тугоухость (8 и 22% соответственно), косоглазие (38%), птоз (47%), ортопедические проблемы (47%), нистагм (9%), структурные изменения ЦНС по данным МРТ (66%), голопрозэнцефалия (13%), аномалии почек (14%), пороки развития сердца (56%), судороги (13%),

врожденная катаракта (6%), задержка речевого развития (100%) [7].

Кроме этого, выделены отдельные гены, гемизиготность которых может приводить к развитию тех или иных состояний. Среди этих генов наиболее хорошо изучены *TGIF1*, *AFG3L2*, *LAMA1*, *GNAL*, *DLGAP1*, *LCCR30*, *ANKRD12*, *IMPA2*.

Ген *TGIF1* кодирует гомеодоменный белок TW5G, играющий важную роль в сигнальном пути TGF. Мутации гена описаны при развитии голопрозэнцефалии и патологии челюстно-лицевой области. По данным исследований, в 11% у детей с 18p- определяются пороки развития ЦНС голопрозэнцефалического спектра, включая патологию хиазмально-селлярной области. Кроме этого, есть данные, что наличие единственного центрального резца и развитие кондуктивной тугоухости также связано с потерей *TGIF1* [11].

Ген *AFG3L2* кодирует субъединицу митохондриальных протеаз, участвующих в протеолизе неправильно свернутых белков. Точечные мутации данного гена описаны при спиноцеребральной атаксии 28 типа, для которой характерно развитие атаксии в детском возрасте, дизартрии, нистагма и птоза. Считается, что данный ген обладает неполной пенетрантностью, т.к. его дупликации и делеции описаны в общей популяции. Тем не менее необходимо наблюдение за данной когортой пациентов, учитывая, что заболевание может проявляться в более позднем возрасте и есть сообщение о том, что полная делеция данного гена приводит к фенотипическим проявлениям, как и при точечных мутациях [12].

Ген *LAMA1* кодирует белок, участвующий в формировании базальной мембраны. Точечные гомозиготные и компаундные гетерозиготные мутации данного гена описаны при синдроме Poretti-Bolshauser (OMIM#615960), для которого характерны пороки развития мозжечка, миопия, дистрофия сетчатки, нарушение глазодвигательной активности, а также задержка речевого и психомоторного развития.

Ген *GNAL* кодирует G-альфа — субъединицу рецептора G-белка. Мутации в данном гене описаны при различных формах семейной дистонии. По данным исследований, у 3% пациентов с делецией 18p-, захватывающей область данного гена, была выявлена торсионная дистония.

В области короткого плеча также расположено несколько генов-кандидатов развития аутизма (*DLGAP1*, *LCCR30*, *ANKRD12*, *IMPA2*), делеции которых, вероятно, можно связать с наличием задержки речевого развития у наших пациентов [5].

Пациенту 3 был выполнен микроматричный хромосомный анализ, по результатам которого удалось выявить гены, попавшие в область делеции. Среди них можно выделить гены *AFG3L2*, *GNAL*, *LAMA1*, *TGIF1*, удаление которых определяет фенотипические проявления у ребенка (см. табл 1, рис. 5). Требуется более тщательное наблюдение пациента в отношении возможного развития дистонии в будущем.

Таким образом, клинический спектр проявлений синдрома 18p- крайне вариабелен и зависит от размера делеции. В нашем случае ни у одного из пациентов не было потери целого плеча с захватом центральной

области, а имели место частичные делеции различного размера, что объясняет гетерогенность клинических проявлений.

У одного из пациентов (Пациент 4) отмечалась дистальная делеция длинного плеча 18 хромосомы, сопровождающаяся наличием кондуктивной тугоухости, задержкой психомоторного и речевого развития.

Cody и соавт. выделяют 2 области в длинном плече 18 хромосомы: проксимальную (между позицией 19 667 062 и 45 578 734) и дистальную (между 46 739 965 и теломерой), которые имеют клинически значимые отличия. Из 196 генов, локализованных на длинном плече 18 хромосомы, в настоящий момент описано 15, гемизиготность которых клинически значима, но с различной пенетрантностью, таким образом, фенотипические проявления могут значительно варьировать [9].

Путем микроматричного хромосомного анализа у Пациента 4 была точно установлена локализация делеции, что позволило определить гены, выпавшие при данном дефекте (см. табл. 1). Среди них можно выделить гены *ZNF236*, *SALL3*, *TXNL4A*, участвующие в эмбриональном развитии челюстно-лицевой области и формировании слуховых проходов, что может объяснять характерный фенотип.

В настоящее время в дистальном отделе длинного плеча 18 хромосомы не идентифицирован конкретный ген, ответственный за развитие СТГ-дефицита, однако, по данным исследований, именно СТГ-дефицит является патогномоничным для дистального типа делеций 18q и встречается до 56% случаев при данном генетическом нарушении [9, 13].

У Пациента 4 не проводились стимуляционные тесты для диагностики СТГ-дефицита ввиду маленького возраста ребенка. Терапия гормоном роста была изначально назначена с метаболической целью, а в дальнейшем — с ростстимулирующей, ввиду снижения SDS роста и снижения уровня ИФР-1. Таким образом, СТГ-дефицит не был доказан лабораторно, однако наличие дистальной делеции длинного плеча 18 хромосомы в сочетании со снижением скорости роста свидетельствует в пользу данного диагноза.

В дистальной части длинного плеча 18 хромосомы выявлены критические регионы для развития врожденных пороков сердца (29%), ортопедической патологии (29%), аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (15%), косоглазия (40%), дефицита IgA (18%), а также нарушения миелинизации (97%), не приводящих к прогрессирующим дегенеративным заболеваниям ЦНС [9, 14].

У всех детей с данной патологией имеет место задержка интеллектуального и психомоторного развития. По данным исследований было выявлено, что если делеция захватывает область, включающую ген *TCF4*, то отмечается грубая задержка психомоторного развития. При сохранности гена *TCF4* уровень интеллектуального развития в данной группе пациентов варьирует от нормального до средней степени тяжести [15]. У нашего пациента область делеции не захватывала ген *TCF4*;

степень задержки развития оценивается как умеренная, у пациента отмечается прогресс психомоторного развития на фоне реабилитационных мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные нами клинические случаи демонстрируют фенотипическое разнообразие синдрома 18p- и 18q-. Общими для всех наших пациентов признаками явились наличие дефицита гормона роста, дисморфия лица и задержка речевого развития.

Врожденный гипопитуитаризм представляет собой большую опасность, особенно в неонатальном периоде, так как дефицит кортизола, равно как и дефицит гормона роста, могут приводить к развитию тяжелых рецидивирующих гипогликемий у детей в первые дни и месяцы жизни. Наличие гипогликемического синдрома в период новорожденности в сочетании с холестазом является абсолютным показанием для проведения исследования тропных гормонов гипофиза, позволяющего в максимально ранние сроки верифицировать диагноз и своевременно начать заместительную гормональную терапию.

Врожденный гипопитуитаризм может иметь различную этиологию. Наличие стигм дисэмбриогенеза у детей с полным или частичным выпадением тропных гормонов гипофиза должно служить поводом к проведению кариотипирования или хромосомного микроматричного анализа для исключения патологии 18 хромосомы.

Несмотря на вариабельность клинических проявлений и их степень тяжести у пациентов с делециями 18 хромосомы, точная локализация области дефекта позволяет прогнозировать спектр возможных нарушений и оптимизировать план обследования и наблюдения за такими детьми.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Участие авторов: Болмасова А.В. — вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных, написание статьи; Меликян М.А., Гаджиева З.Ш. — анализ данных, интерпретация результатов, существенный вклад в дизайн исследования и интерпретацию результатов; Пучкова А.А., Дегтярева А.В. — интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Петеркова В.А. — вклад в концепцию 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.

Согласие пациентов. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. de Grouchy J, Lamy M, Thieffry S, et al. Dysmorphie complexe avec oligophrenie: Deletion des bras courts d'un chromosome 17-18. *C R Acad Sci.* 1963;258:1028.
2. Cody JD, Sebold C, Malik A, et al. Recurrent interstitial deletions of proximal 18q: A new syndrome involving expressive speech delay. *Am J Med Genet Part A.* 2007;143A(11):1181-1190. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31729>
3. Cody JD, Hasi M, Soileau B, et al. Establishing a reference group for distal 18q-: clinical description and molecular basis. *Hum Genet.* 2014;133(2):199-209. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1364-6>
4. Turleau C. Monosomy 18p. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3(1):4. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-4>
5. Hasi-Zogaj M, Sebold C, Heard P, et al. A review of 18p deletions. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2015;169(3):251-264. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31445>
6. Cody JD, Hasi M, Soileau B, et al. Establishing a reference group for distal 18q-: clinical description and molecular basis. *Hum Genet.* 2014;133(2):199-209. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1364-6>
7. Cody JD, Heard PL, Crandall AC, et al. Narrowing critical regions and determining penetrance for selected 18q-phenotypes. *Am J Med Genet Part A.* 2009;149A(7):1421-1430. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32899>
8. Daviss WB, O'Donnell L, Soileau BT, et al. Mood disorders in individuals with distal 18q deletions. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* 2013;162(8):879-888. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32197>
9. Cody JD, Sebold C, Heard P, et al. Consequences of chromosome 18q deletions. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2015;169(3):265-280. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31446>
10. Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., Петеркова В.А., и др. Российский национальный консенсус. Диагностика и лечение гипопитуитаризма у детей и подростков // *Проблемы эндокринологии.* — 2018. — Т. 64. — №6. — С. 402-411. [Nagaeva EV, Shiryayeva TYu, Peterkova VA, et al. Russian national consensus. Diagnostics and treatment of hypopituitarism in children and adolescences. *Problems of Endocrinology.* 2018;64(6):402-411. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl10091>
11. Tateossian H, Morse S, Parker A, et al. Otitis media in the Tgfr knockout mouse implicates TGFβ signalling in chronic middle ear inflammatory disease. *Hum Mol Genet.* 2013;22(13):2553-2565. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt103>
12. Myers KA, Warman Chardon J, Huang L, Boycott KM. Deletion of AFG3L2 associated with spinocerebellar ataxia type 28 in the context of multiple genomic anomalies. *Am J Med Genet Part A.* 2014;164(12):3209-3212. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36771>
13. Cody JD, Semrud-Clikeman M, Hardies LJ, et al. Growth hormone benefits children with 18q deletions. *Am J Med Genet Part A.* 2005;137A(1):9-15. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30848>
14. Daviss WB, O'Donnell L, Soileau BT, et al. Mood disorders in individuals with distal 18q deletions. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* 2013;162(8):879-888. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32197>
15. Hasi M, Soileau B, Sebold C, et al. The role of the TCF4 gene in the phenotype of individuals with 18q segmental deletions. *Hum Genet.* 2011;130(6):777-787. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-011-1020-y>

Рукопись получена: 21.05.2021. Одобрена к публикации: 13.07.2021. Опубликовано online: 30.08.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Болмасова Анна Викторовна**, к.м.н. [Anna V. Bolmasova, MD, PhD], адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова д. 11 [address: Dmitry Ulyanov street 11, Moscow, Russian Federation];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3127-5974>; eLibrary SPIN: 7843-1604; e-mail: anna_bolmasova@mail.ru

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

Гаджиева Замира Шамиловна [Zamira Sh. Gadzhieva, PhD-student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3723-3724>;
eLibrary SPIN: 4850-0285; e-mail: zamirashapieva08@mail.ru

Пучкова Анна Александровна, к.м.н. [Anna A. Puchkova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6897-247X>;
eLibrary SPIN: 2421-2646; e-mail: annapuchkova@mail.ru

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

Петеркова Валентина Александровна, акад. РАН, д.м.н., профессор [Valentina A. Peterkova, MD, PhD professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; eLibrary SPIN: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Болмасова А.В., Меликян М.А., Гаджиева З.Ш., Пучкова А.А., Дегтярева А.В., Петеркова В.А. Врожденный гипопитуитаризм при делециях 18 хромосомы // *Проблемы эндокринологии.* — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 57-67. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12761>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bolmasova AV, Melikyan MA, Gadzhieva ZS, Puchkova AA, Degtyareva AV, Peterkova VA. Congenital hypopituitarism with monosomy of chromosome 18. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(4):57-67. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12761>

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ГИПОПАРАТИРЕОЗУ



© Е.В. Ковалева^{1*}, А.К. Еремкина¹, Ю.А. Крупинова¹, С.С. Мирная², И.В. Ким¹, Н.С. Кузнецов¹, Е.Н. Андреева¹, Т.Л. Каронова³, И.В. Крюкова⁴, А.М. Мудунов⁵, И.В. Слепцов⁶, Г.А. Мельниченко¹, Н.Г. Мокрышева¹, И.И. Дедов¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²ООО «Сеть семейных медицинских центров №1», Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

⁵Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

⁶Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

Гипопаратиреоз — эндокринное заболевание, характеризующееся сниженной продукцией паратиреоидного гормона околощитовидными железами или резистентностью тканей к его действию, что сопровождается нарушениями фосфорно-кальциевого обмена.

Основной этиологией гипопаратиреоза является повреждение или удаление околощитовидных желез во время хирургического вмешательства на органах шеи. Ввиду распространенности рака щитовидной железы, первичного гиперпаратиреоза и других патологий органов шеи, радикальное лечение которых может привести к развитию гипопаратиреоза, прогнозируется неуклонный рост и увеличение числа больных с этой патологией. Аутоиммунный гипопаратиреоз — вторая по распространенности форма заболевания, встречающаяся, как правило, в рамках аутоиммунного полигланулярного синдрома 1 типа. Гипопаратиреоз в рамках этого синдрома возникает в детском возрасте и, как правило, характеризуется более тяжелым течением, особенно в случае сопутствующего синдрома мальабсорбции.

Развитие хронического гипопаратиреоза любой этиологии требует пожизненного назначения многокомпонентной терапии, а также тщательного мониторинга и индивидуального подхода к ведению заболевания. В отсутствие адекватного динамического наблюдения развиваются множественные осложнения со стороны жизненно важных органов, в частности кальцификация мочевыделительной системы (нефрокальциноз, нефролитиаз с развитием почечной недостаточности), мягких тканей и головного мозга; сердечно-сосудистые нарушения; зрительные расстройства; патология костно-мышечной системы со снижением костного ремоделирования и потенциальным риском переломов, а также развитием нейрокогнитивных расстройств и резким снижением качества жизни пациентов.

Своевременная диагностика, рационально подобранная лекарственная терапия и грамотное ведение пациента позволяют снизить риски развития осложнений, позволяют улучшить прогноз, снизить частоту госпитализаций и инвалидизаций пациентов с данным заболеванием.

В статье изложены основные тезисы клинических рекомендаций по ведению пациентов с гипопаратиреозом, утвержденных Минздравом России в 2021 г. Изложены алгоритмы диагностики, лечения и динамического наблюдения за пациентами с данной нозологией. Отдельные разделы посвящены купированию острой гипокальциемии, а также ведению беременности у пациенток с гипопаратиреозом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпидемиология; гипопаратиреоз; паратиреоидный гормон; кальций, витамин D, терапия.

REVIEW OF CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR HYPOPARATHYROIDISM

© Elena V. Kovaleva^{1*}, Anna K. Eremkina¹, Julia A. Krupinova¹, Svetlana S. Mirnaya², Ilya V. Kim¹, Nikolay S. Kuznetsov¹, Elena N. Andreeva¹, Tatiana L. Karonova³, Irina V. Kryukova⁴, Ali M. Mudunov⁵, Ilya V. Sleptcov⁶, Galina A. Melnichenko¹, Natalia G. Mokrysheva¹, Ivan I. Dedov¹

¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

²Network of Family Medical Centers No. 1, Moscow, Russia

³National Medical Research Center. V. A. Almazova, St. Petersburg, Russia

⁴Moscow Regional Research Clinical Institute. M.F. Vladimirovskogo, Moscow, Russia

⁵National Medical Research Center of Oncology named after V.I. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

⁶Clinic of high medical technologies. N.I. Pirogov St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Hypoparathyroidism is a rare disorder characterized by the absent or inappropriately decreased serum parathyroid hormone in the parathyroid glands, which is accompanied by impaired calcium-phosphorus metabolism.

The main etiology of hypoparathyroidism remains damage or removal of the parathyroid glands during neck surgery. In view of the incidence of thyroid cancer, primary hyperparathyroidism and other pathologies of the neck organs, which radical



treatment can lead to the parathyroid gland impairment, an increased number of patients with hypoparathyroidism is expected. Autoimmune hypoparathyroidism is the second most common form of the disease, usually occurring as part of type 1 autoimmune polyglandular syndrome. Autoimmune hypoparathyroidism usually occurs in childhood and is characterized by a severe course of the disease, especially in the case of concomitant malabsorption syndrome.

Chronic hypoparathyroidism of any etiology requires lifelong multicomponent therapy, as well as careful monitoring and an individual approach to choose the optimal treatment strategy. In the absence of adequate follow-up, the risks of long-term complications significantly increase, particularly in the renal, cardiovascular systems; in the soft tissues and in the brain, it could lead to visual disturbances; pathology of the musculoskeletal system with a decreased bone remodeling and a potential risk of fractures, as well as to the neurocognitive disorders and an impaired health-related quality of life.

Timely diagnosis, rational medical therapy and management strategy may reduce the risks of short-term and long-term complications, frequency of hospitalizations and disability of patients, as well as improve the prognosis.

This review covers the main issues of Russian guidelines for the management of chronic hypoparathyroidism, approved in 2021, including laboratory and instrumental evaluation, treatment approaches and follow-up. This guidelines also include the recommendations for special groups of patients: with acute hypocalcemia, hypoparathyroidism during pregnancy.

KEYWORDS: *epidemiology; hypoparathyroidism; parathyroid hormone; calcium, vitamin D, therapy.*

ВВЕДЕНИЕ

Гипопаратиреоз — состояние, характеризующееся сниженной продукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) окощитовидными железами (ОЩЖ) или резистентностью тканей к его действию, что сопровождается нарушениями фосфорно-кальциевого обмена.

При гипопаратиреозе отсутствие или недостаточность ПТГ неизбежно сопровождается развитием гипокальциемии. К основным патогенетическим механизмам относятся: снижение активности остеокластов с уменьшением высвобождения кальция из костей; повышение экскреции кальция с мочой; подавление синтеза кальцитриола в почках и снижение абсорбции кальция из кишечника. Дефицит ПТГ приводит к гиперфосфатемии как напрямую посредством увеличения почечной тубулярной реабсорбции фосфатов, так и косвенно за счет гипокальциемии. Хроническая гиперфосфатемия у пациентов с гипопаратиреозом, как было показано, ассоциирована с повышением в крови уровня фактора роста фибробластов 23.

ЭТИОЛОГИЯ

Хирургическое вмешательство на органах шеи — самая распространенная причина развития гипопаратиреоза, обуславливающая около 75% всех случаев данного заболевания. Послеоперационный гипопаратиреоз может быть обусловлен как непосредственным удалением, так и интраоперационной травмой или нарушением кровоснабжения ОЩЖ. Риск хронического гипопаратиреоза тесно связан с количеством оставшихся *in situ* функционирующих ОЩЖ во время операции: 16% при сохраненных 1–2 железах, 6% — при 3 железах и 2,5% — при 4 [1,2].

Аутоиммунный гипопаратиреоз — вторая по распространенности форма гипопаратиреоза, обусловленная иммуноопосредованным разрушением клеток ОЩЖ [3]. Он может быть изолированным заболеванием, однако значительно чаще встречается в рамках наследственного аутоиммунного полигланулярного синдрома (АПС) 1-го типа [4]. АПС 1-го типа — моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежит нарушение структуры гена аутоиммунного регулятора (*AIRE*). В основе патогенеза заболевания лежит аутоиммунная деструкция различных эндокринных желез, включая

ОЩЖ. Для АПС 1-го типа характерна классическая триада: слизисто-кожный кандидоз, гипопаратиреоз, хроническая надпочечниковая недостаточность. Заболевание дебютирует, как правило, в детском возрасте.

Другие более редкие наследственные формы гипопаратиреоза встречаются как в изолированном варианте, так и в составе поликомпонентных генетических заболеваний (синдром Диджорджи, Бараката, Кенни–Каффи и др.) [5–10].

В случае нарушения обмена магния развивается функциональный гипопаратиреоз, который является обратной формой заболевания с восстановлением функции ОЩЖ после коррекции гипо-/гипермагниемии [5, 11].

В редких случаях причиной гипопаратиреоза могут стать инфильтративные заболевания, такие как саркоидоз, амилоидоз, тиреоидит Риделя и метастатическое поражение ОЩЖ [12–15]. Ткань ОЩЖ относительно не восприимчива к лучевому повреждению, тем не менее в литературе описаны очень редкие случаи радиационно-индуцированного гипопаратиреоза [16–19]. Отложения минералов в ткани ОЩЖ — например, меди при болезни Вильсона и железа при гемохроматозе — являются редкими причинами развития гипопаратиреоза. Описаны случаи развития гипопаратиреоза вследствие массивных повторяющихся трансфузий у пациентов с талассемией [20–24].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Гипопаратиреоз — это редкое заболевание с распространенностью 0,25 на 1000 населения. Имеющиеся данные о распространенности гипопаратиреоза основаны на крупных эпидемиологических исследованиях, проведенных в США, Дании, Норвегии и Италии. Полученные результаты относительно сходны и свидетельствуют о распространенности гипопаратиреоза в диапазоне 23–37 на 100 000 населения [3, 25–28].

Послеоперационный гипопаратиреоз чаще встречается среди женщин, что связано с более частой патологией щитовидной железы и, следовательно, тиреоидэктомией [29, 30]. Распространенность наследственных форм гипопаратиреоза не различается у мужчин и женщин [27]. В российской популяции крупных эпидемиологических исследований с целью оценки распространенности гипопаратиреоза не проводилось.

Классификация гипопаратиреоза [31].**1. Послеоперационный гипопаратиреоз:**

- транзиторный гипопаратиреоз;
- хронический (стойкий) гипопаратиреоз.

2. Аутоиммунный гипопаратиреоз*:

- аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа (АПС 1 типа);
- аутоиммунный полигландулярный синдром 3 типа (АПС 3 типа);
- аутоиммунный полигландулярный синдром 4 типа (АПС 4 типа).

3. Генетический изолированный гипопаратиреоз:

- аутосомно-доминантная гипокальциемия с гиперкальциурией 1 типа (HYPOC1-ADH1)/синдром Барттера 5 типа;
- аутосомно-доминантная гипокальциемия с гиперкальциурией 2 типа (HYPOC1-ADH2);
- семейный изолированный гипопаратиреоз (аутосомный, X-связанный).

4. Гипопаратиреоз в составе поликомпонентных генетических синдромов:

- синдром Диджорджи 1 типа (DGS1);
- синдром Диджорджи 2 типа (DGS2);
- CHARGE-синдром;
- HDR-синдром;
- синдром Кенни-Каффи 1 типа (KCS1);
- синдром Кенни-Каффи 2 типа (KCS2);
- Gracile bone dysplasia (GCLEB);
- митохондриальные заболевания.

5. Другие формы гипопаратиреоза:

- нарушения обмена магния;
- инфильтративные заболевания (гранулематоз, гемохроматоз, метастазирование);
- гипопаратиреоз в результате лучевого повреждения ткани ОЩЖ.

6. Идиопатический гипопаратиреоз.

* — случаев развития гипопаратиреоза в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома 2 типа (АПС 2 типа) не описано.

ЖАЛОБЫ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основные клинические проявления гипопаратиреоза обусловлены наличием гипокальциемии. Усиление чувствительности сенсорного (чувствительного) нейрона проявляется в виде парестезий в конечностях и в околоротовой области; моторного (двигательного) нейрона — мышечными спазмами, вплоть до тетании; от классического карпопедального спазма до жизнеугрожающего ларингоспазма [32]. Тяжелая гипокальциемия ассоциирована как с локальными, так и генерализованными судорогами тонико-клонического типа.

Степень выраженности симптомов зависит от уровня кальция в сыворотке крови, а также от скорости прогрессирования гипокальциемии. Для хронического течения заболевания характерна адаптация к низким уровням кальция сыворотки крови с отсутствием выраженной клинической картины даже при тяжелой гипокальциемии. Провоцирующими факторами ухудшения состояния в таких случаях могут являться возрастание физической активности, медицинские процедуры, беременность и лактация [16, 33].

Самой частой жалобой пациентов с гипопаратиреозом является наличие судорог и/или парестезий в мышцах верхних и нижних конечностей, околоротовой области. Пациенты с длительным анамнезом гипопаратиреоза предъявляют жалобы на «мозговой туман», снижение памяти и концентрации внимания. Основные жалобы пациентов с гипопаратиреозом представлены в табл. 1.

Клинические проявления хронического гипопаратиреоза различны и затрагивают почти все системы организма (табл. 2). Клинические симптомы хронического гипопаратиреоза могут быть ассоциированы как с эпизодами гипо-, так и гиперкальциемии, гиперфосфатемии [16].

ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

• Пациентам с подозрением на наличие гипопаратиреоза **рекомендован** сбор анамнестических данных о проведенных хирургических вмешательствах на органах шеи, а также о сопутствующей патологии, ассоциированной с фосфорно-кальциевым обменом [33, 35–37]. **Уровень убедительности рекомендаций (УУР) С (уровень достоверности доказательств (УДД) — 5)**

Комментарии. Следующие факторы позволяют заподозрить у пациента наличие гипокальциемии и гипопаратиреоза:

- проведение хирургического вмешательства в области шеи;
- наличие парестезий в области лица, верхних и нижних конечностей;
- наличие фибриллярных подергиваний отдельных мышц, судорог в проксимальных мышцах;
- выявление кальцификации головного мозга;
- при нарушениях сердечного ритма.

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

• Пациентам с подозрением на наличие гипопаратиреоза для оценки факта проведения хирургического вмешательства на органах шеи **рекомендовано** проводить осмотр передней поверхности шеи [37]. **УУР С (УДД 5)**

• У пациентов с подозрением на наличие гипопаратиреоза с целью выявления клинических проявлений гипокальциемии **рекомендуется** оценка симптомов Хвостека и Труссо [33, 38]. **УУР С (УДД 5)**

Комментарии. Положительный симптом Труссо — появление судорог в кисти («рука акушера») через 1–3 минуты после сдавления плеча манжетой при измерении артериального давления. Данный симптом — высокочувствительный и специфичный признак гипокальциемии — выявляется у 94% пациентов с гипокальциемией и у 1% людей с нормокальциемией. Симптом Хвостека — сокращение мышц лица при постукивании в месте выхода лицевого нерва — менее чувствительный и специфичный признак. Отрицательный симптом Хвостека наблюдается у 30% пациентов, имеющих гипокальциемию, положительный — у 10% людей без данной патологии (рис. 1).

Диагноз гипопаратиреоза основывается на результатах лабораторного обследования!

Критерии установления диагноза гипопаратиреоз.

• **Рекомендуется** устанавливать диагноз гипопаратиреоза у пациентов с гипокальциемией (снижением уровня альбумин-скорректированного или ионизиро-

Таблица 1. Симптомы гипопаратиреоза [34]

Симптом	Частота, %
Физические симптомы	
Усталость	82
Боль в мышцах/мышечные спазмы	78
Парестезии	76
Тетания	70
Боли в костях и суставах	67
Расстройства кишечника	46
Хрупкость/ломкость ногтей	44
Непереносимость жары	44
Головные боли	42
Сухость кожи и ее повышенная травматизация	40
Зябкость	37
Выпадение волос	33
Тошнота	30
Проблемы с зубами	29
Нейропатия	27
Чувствительность к солнцу	26
Отеки	23
Проблемы с дыханием	22
Снижение слуха	11
Когнитивные симптомы	
«Мозговой туман»/умственная летаргия	72
Невозможность концентрировать внимание	65
Снижение памяти/забывчивость	61
Нарушение сна	57
Эмоциональные симптомы	
Тревожность/страх/внутреннее беспокойство	59
Снижение настроения/грусть/депрессия	53
Эмоциональная чувствительность	47
Социальная изоляция	32

Таблица 2. Клинические симптомы гипопаратиреоза

Системы органов	Клинические проявления
Периферическая нервная система	Парестезии, фибриллярные подергивания, тонические судороги, тетания, карпопедальный спазм, симптомы Хвостека и Труссо
Центральная нервная система	Невроз, снижение памяти, бессонница, депрессия
Дыхательная система	Ларингоспазм и бронхоспазм
Желудочно-кишечный тракт	Дисфагия, рвота, диарея и запоры
Сердечно-сосудистая система	Удлинение интервала Q–T и неспецифические изменения зубца T, дилатационная гипокальциемическая кардиомиопатия
Почки	Нефролитиаз/нефрокальциноз, снижение функции почек
Скелетно-мышечная система и зубы	Миопатия скелетных мышц, спондилоартропатия, гипоплазия зубной эмали, укорочение корней, гипоплазия или отсутствие зубов
Органы зрения	Субкапсулярная катаракта, папиллоэдема
Кожные покровы	Сухость кожи, хрупкость ногтей, онихолизис, пустулезный псориаз

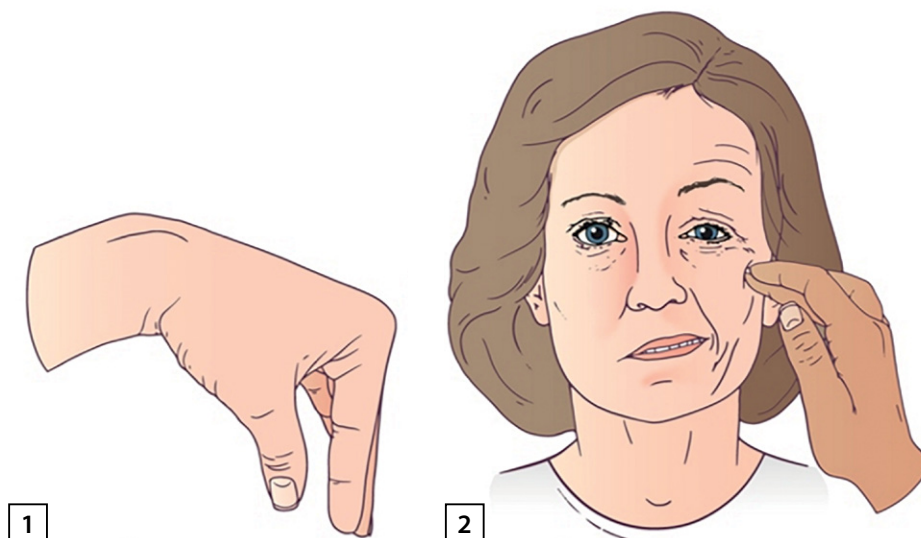


Рисунок 1. 1 — проба Труссо, «рука акушера»; 2 — симптом Хвостека.

ванного кальция крови) в сочетании со снижением уровня ПТГ (или выявлением неадекватно низкого уровня ПТГ) [16,33,46,47,36,39–45]. **УУР В (УДД 2)**

Комментарии. Наиболее распространенным тестом для диагностики гипокальциемии является измерение уровня общего кальция. Корректировка кальция на уровень альбумина крови необходима с целью исключения ложноотрицательных или ложноположительных результатов кальциемии при изменении концентрации плазменных белков.

Формулы для расчета альбумин-скорректированного кальция.

- Общий кальций плазмы (ммоль/л) = измеренный уровень кальция плазмы (ммоль/л) + $0,02 \times (40 - \text{измеренный уровень альбумина плазмы (г/л)})$
- Общий кальций плазмы (мг/дл) = измеренный уровень кальция плазмы (мг/дл) + $0,8 \times (4 - \text{измеренный уровень альбумина плазмы (г/дл)})$
- Коэффициент пересчета: [кальций] мг/дл $\times 0,25 \Rightarrow$ [кальций] ммоль/л.

• Пациентам с подозрением на наличие гипопаратиреоза для исключения вторичных причин гипокальциемии **рекомендуется** исследование уровня неорганического фосфора в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня 25-ОН витамина D в крови, исследование уровня креатинина в крови с расчетом СКФ [36, 46–51]. **УУР В (УДД 3)**

• Пациентам с послеоперационным гипопаратиреозом **рекомендуется** устанавливать хроническую форму заболевания при сохранении гипокальциемии и низкого уровня ПТГ спустя более чем 6 месяцев после проведения хирургического вмешательства на области шеи [16, 33, 52, 36, 38–42, 45, 47]. **УУР В (УДД 4)**

• Пациентам с гипопаратиреозом **рекомендован** динамический мониторинг показателей крови и мочи для оценки адекватности проводимой терапии [36, 37, 47]. **УУР С (УДД 5)**

Комментарии. Динамический мониторинг общего кальция, альбумина (с расчетом альбумин-скорректированного кальция), фосфора, магния, креатинина с расчетом СКФ в случае компенсации заболевания рекомен-

довано проводить с частотой 1 раз в 3–6 месяцев. При отсутствии компенсации гипопаратиреоза и/или коррекции доз стандартной терапии рекомендована более частая оценка показателей фосфорно-кальциевого обмена, до нескольких раз в неделю, для оценки адекватности подобранной терапии.

Динамический мониторинг суточной экскреции кальция рекомендовано проводить 1 раз в 6–12 месяцев. В случае выявления гиперкальциурии и/или назначения тиазидов контрольное исследование уровня кальция в суточной моче рекомендовано выполнить через 1,5–2 месяца для оценки адекватности проводимого лечения.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

• **Рекомендовано** проведение комплексного обследования с целью активного выявления осложнений заболевания.

• Пациентам с гипопаратиреозом **рекомендуется** ежегодное проведение ультразвукового исследования почек для оценки их структурных изменений [36, 47, 53–59]. **УУР В (УДД 2)**

Комментарии. У пациентов с хроническим гипопаратиреозом на фоне приема терапии препаратами витамина D и его производными и препаратами кальция значительно повышается риск развития нефролитиаза/нефрокальциноза.

• Пациентам с гипопаратиреозом с подозрением на наличие нефролитиаза **рекомендовано** использовать компьютерную томографию почек для его верификации [60–62]. **УУР С (УДД 5)**

• Пациентам с гипопаратиреозом **рекомендуется** периодический осмотр врача-офтальмолога для своевременной диагностики осложнений со стороны глаз [27, 29, 36, 47, 63, 64]. **УУР С (УДД 5)**

Комментарии. Пациентам с длительным анамнезом гипопаратиреоза (более 3–5 лет) показан периодический осмотр у врача-офтальмолога с целью своевременной диагностики развития катаракты и определения потребности в специализированном ее лечении.

• При наличии неврологической симптоматики пациентам с хроническим гипопаратиреозом **рекомендуется** проведение компьютерной томографии головного мозга [27, 29, 36, 47, 65–68]. **УУР С (УДД 4)**

Комментарии. Клинические проявления кальцификации различных отделов центральной нервной системы у пациентов с длительным анамнезом гипопаратиреоза неспецифичны. К наиболее распространенным относятся двигательные нарушения: ригидность мышц, паркинсонизм, гиперкинезы (хорея, тремор, дистония, атетоз, орофациальная дискинезия); когнитивные расстройства; мозжечковые симптомы и нарушения речи. В ряде случаев отмечаются эпилептические приступы, деменция. Нередко наблюдается сочетание различных клинических симптомов. Вопрос о наличии патогенетической взаимосвязи между неврологической симптоматикой и объемом, локализацией обызвествлений остается противоречивым. При возникновении данных симптомов и/или выявлении кальцификации базальных ганглиев по данным КТ головного мозга показана консультация врача-невролога.

• Пациентам с хроническим гипопаратиреозом **не рекомендуется** регулярное проведение рентгеновской денситометрии (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry, DXA) для оценки состояния костной ткани [29, 36, 47, 69–72]. **УУР А (УДД 3)**

Комментарии. При гипопаратиреозе костный обмен замедлен, таким образом отсутствуют предпосылки к снижению МПК с течением времени в отсутствие сопутствующих факторов риска, таких как терапия глюкокортикоидами. Для оценки состояния костной ткани пациентам с хроническим гипопаратиреозом желательно проведение комплексного обследования, включающего определение маркеров костного обмена и рентгенографию костей.

ИНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

• Пациентам с гипопаратиреозом неуточненной этиологии может быть **рекомендовано** расширенное обследование, включающее подробный сбор анамнеза и жалоб пациента, генетическое консультирование и генетическое тестирование при подозрении на наследственных характер патологии [4, 33, 36, 47, 73–78]. **УУР С (УДД 4)**

Комментарии:

- пациентам с изолированным гипопаратиреозом неясной этиологии, возникшим после первого года жизни, рекомендуется подробный сбор анамнеза и жалоб пациента, исследование гена *AIRE* для исключения АПС 1-го типа. Наследственные формы заболевания представлены в таблице 3.

Таблица 3. Наследственные формы гипопаратиреоза [40]

Заболевания	Наследование	Локализация	Ген
Синдромальный гипопаратиреоз			
Синдром ДиДжорджи 1 типа	AD	22q11.2	<i>TBX1</i>
Синдром ДиДжорджи 2 типа	AD	10p13–14	<i>NEBL</i>
CHARGE синдром	AD	8q12.2	<i>CHD7</i>
АПС 1 типа	AR	21q22.3	<i>AIRE</i>
HDR-синдром	AD	10p15	<i>GATA3</i>
Синдром Кернса–Сейра	Митохондр.	NA	Митохондр. ДНК
Синдром MELAS	Митохондр.	NA	Митохондр. ДНК
Синдром дефицита МТР	AR	2p23	<i>HADHB</i>
Синдром Кенни–Каффи 1 типа	AR	1q42.3	<i>TBCE</i>
Синдром Кенни–Каффи 2 типа	AD	11q12.1	<i>FAM111A</i>
Синдром Саньяд–Сакати	AR	1q42.3	<i>TBCE</i>
Дисплазия «тонких» костей	AD	11q12.1	<i>FAM111A</i>
Аутосомно-доминантная гипокальциемия			
Аутосомно-доминантная гипокальциемия 1 типа и синдром Бартера 5 типа	AD	3q21.1	<i>CASR</i>
Аутосомно-доминантная гипокальциемия 2 типа	AD	19p13.3	<i>GNA11</i>
Изолированный гипопаратиреоз			
Аутосомный гипопаратиреоз	AD или AR	6p24.2 и 11p15	<i>GCM2</i> и <i>PTH</i>
X-связанный гипопаратиреоз	XR	Xq26–27	<i>SOX3</i> ¹

AD — аутосомно-доминантный; AR — аутосомно-рецессивный; NA — неизвестно; Митохондр. — митохондриальное; МТР — митохондриальный трифункциональный белок.

¹ — причинная роль *SOX3* в развитии X-связанного гипопаратиреоза не определена.

Таблица 4. Основные цели долгосрочной терапии гипопаратиреоза

Параметры	Цели лечения	Целевой диапазон
Уровень альбумин-скорректированного кальция крови	Поддержание на нижней границе или несколько ниже нижней границы референсного диапазона (2,11–2,65 ммоль/л) у пациентов без клинических симптомов гипокальциемии	2,1–2,3 ммоль/л
Уровень суточной экскреции кальция (исследование уровня кальция в суточной моче)	Поддержание в пределах целевого диапазона	Мужчины: <7,5 ммоль/сут Женщины: <6,25 ммоль/сут
Уровень фосфора сыворотки крови	Поддержание в пределах референсного диапазона	0,8–1,4 ммоль/л
Уровень магния сыворотки крови	В пределах референсного диапазона	0,7–1,05 ммоль/л
Уровень 25(ОН)витамина D	Как в общей популяции	30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л)
Общее самочувствие и качество жизни	Персонализированное лечение	
Информированность/образование	Информирование пациента о симптомах гипокальциемии и гиперкальциемии, осложнениях заболевания	

ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ И МОНИТОРИНГА ГИПОПАРАТИРЕОЗА

Основные цели долгосрочной терапии гипопаратиреоза представлены в таблице 4.

- У пациентов с гипопаратиреозом **рекомендуется** поддерживать уровень кальция сыворотки крови (альбумин-скорректированный или ионизированный кальций) в пределах нижней границы или чуть ниже референсного диапазона при условии отсутствия симптомов и признаков гипокальциемии с целью профилактики развития осложнений заболевания [36, 41, 47, 79]. **УУР С (УДД 5)**

Комментарии. Терапевтические цели — уровень альбумин-скорректированного кальция крови в пределах 2,1–2,3 ммоль/л или ионизированного кальция в пределах 1,05–1,15 ммоль/л — основаны на поддержании физиологических процессов в организме. Некоторые пациенты могут, однако, нуждаться в более высоких уровнях кальция сыворотки крови для устранения симптомов гипокальциемии.

- У пациентов с гипопаратиреозом **рекомендовано** поддерживать уровень суточной экскреции кальция в пределах целевого диапазона (в зависимости от пола) с целью профилактики почечных осложнений [36, 47, 55, 79, 80]. **УУР С (УДД 4)**

- У пациентов с гипопаратиреозом **рекомендуется** поддерживать уровень неорганического фосфора крови в пределах референсного диапазона с целью профилактики внескелетной кальцификации [16, 33, 36, 47, 80]. **УУР С (УДД 5)**

- У пациентов с гипопаратиреозом **рекомендуется** поддерживать уровень магния в пределах референсного диапазона [36, 47, 81, 82]. **УУР С (УДД 4)**

- У пациентов с гипопаратиреозом **рекомендовано** поддерживать уровень 25-ОН витамина D в оптимальном диапазоне, как для общей популяции [33, 36, 45, 47, 83–87]. **УУР С (УДД 5)**

Комментарии.

- Для больных с гипопаратиреозом, так же как и для общей популяции, в большинстве случаев характерно

наличие недостатка или дефицита витамина D. В связи с чем для его коррекции целесообразно использование нативных форм витамина D (колекальциферол**).

- Для российской популяции оптимальные уровни 25(ОН)D установлены в диапазоне 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л). Уровни 25(ОН)D более 100 нг/мл (250 нмоль/л) могут стать причиной токсического воздействия витамина D на организм и не рекомендуются.
- Терапия альфакальцитриолом**, кальцитриолом** не оказывает существенного влияния на уровень 25(ОН)D сыворотки крови.

- Рекомендуется** специальное обучение пациентов с гипопаратиреозом с обсуждением возможных симптомов гипо- и гиперкальциемии и/или осложнений заболевания, а также мер их профилактики для профилактики жизнеугрожающих состояний [36, 47]. **УУР С (УДД 5)**

Комментарии. В таблице 6 представлена клиническая симптоматика, о которой следует информировать пациентов, чтобы они могли самостоятельно заподозрить у себя гипо- или гиперкальциемию на ранней стадии (табл. 5).

ЛЕЧЕНИЕ ГИПОПАРАТИРЕОЗА

Лекарственные препараты, используемые для лечения гипопаратиреоза представлены в таблице 6.

- Лекарственная терапия **рекомендуется** всем пациентам с хроническим гипопаратиреозом с симптомами гипокальциемии и уровнем альбумин-скорректированного кальция менее 2,0 ммоль/л или ионизированного кальция сыворотки крови менее 1,0 ммоль/л. В случае бессимптомного течения хронического гипопаратиреоза и уровнем альбумин-скорректированного кальция между 2,0 ммоль/л и нижней границей референсного диапазона рекомендуется пробная терапия с последующей оценкой общего самочувствия [16, 33, 36, 47, 80, 92]. **УУР С (УДД 3)**

- Препараты витамина D и его производные (альфа-

Таблица 5. Клиническая симптоматика, о которой следует информировать пациентов, чтобы они могли самостоятельно заподозрить у себя гипо- или гиперкальциемию на ранней стадии

Органы/системы	Гипокальциемия	Гиперкальциемия
Центральная нервная система	Депрессия Раздражительность Спутанность сознания и дезориентация Судороги	Слабость Головная боль Сонливость Спутанность сознания и дезориентация Снижение памяти и концентрации внимания
Нейро-мышечная система	Онемения и покалывания (парестезии) в пальцах рук и ног, околоротовой области	Мышечная слабость
Сердечно-сосудистая система	Частый, аритмичный пульс Симптомы сердечной недостаточности	Частый, аритмичный пульс Артериальная гипертензия
Желудочно-кишечный тракт	Боль в животе	Потеря аппетита Тошнота, рвота Боль в животе Запоры
Почки		Полиурия Сухость во рту, жажда
Органы дыхания	Затруднения дыхания Свистящее дыхание Чувство «сдавления» в горле	

Таблица 6. Лекарственные препараты для лечения гипопаратиреоза

Международное непатентованное наименование лекарственного препарата	Средняя суточная доза	Единицы измерения	Кратность приема
Альфакальцидол**	1,0–4,0	мкг	1–3 р/сут
Кальцитриол**	0,25–2,0	мкг	1–3 р/сут
Препараты, содержащие кальция карбонат ³	1000–3000	мг	1–4 р/сут
Колекальциферол**	400–800 ²	МЕ	1 р/сут
Гидрохлортиазид** [80, 88–90]	12,5–100	мг	1–2 р/сут
Хлорталидон ¹ [90, 91]	50–100	мг	1 р/сут
Комбинации различных солей магния	300–400	мг	1–3 р/сут

¹ — сульфаниламины, действующие на кортикальный сегмент петли Генле.

² — профилактическая доза колекальциферола**, показана при уровне 25(OH)D > 30 нг/мл (75 нмоль/л), в случае дефицита или недостаточности витамина D может потребоваться большая доза препарата.

³ — в том числе в составе комбинированного препарата «карбонат кальция + колекальциферол**».

** — препарат входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

кальцидол**, кальцитриол**) в сочетании с препаратами кальция в различных дозах **рекомендованы** в качестве стандартной терапии гипопаратиреоза [16, 33, 96, 97, 36–38, 47, 87, 93–95]. **УУР С (УДД 4)**

Комментарии.

- Стандартная терапия гипопаратиреоза включает в себя препараты витамина D и его производные (альфакальцидол**, кальцитриол**) и препараты кальция. Кальциемический эффект кальцитриола** превышает таковой у альфакальцидола** примерно вдвое.
- Для поддержания уровня кальция крови в пределах целевого уровня рекомендуется титрация доз препаратов витамина D и его производных, разделение суммарной дозы препарата в 2–3 приема. Титрация дозы обычно производится с шагом в 0,5 (или 0,25) мкг для альфакальцидола** и 0,25 мкг для кальцитриола**.

Большой шаг изменения доз может потребоваться при выраженных гипо/гиперкальциемии. Рекомендуемый временной интервал для коррекции доз препарата витамина D и его производных (альфакальцидол**, кальцитриол**) составляет 2–3 дня, что обусловлено их фармакокинетикой и как следствие, адекватной оценкой проведенных изменений. При малосимптомном течении и умеренных колебаниях показателей кальциемии лабораторная оценка адекватности скорректированных доз может быть произведена через 7–10 дней. Для оценки клинической эффективности подобранной терапии и достижения стабильных значений кальциемии может потребоваться около 2–3 месяцев, особенно для пациентов с высокой потребностью в препаратах витамина D и его производных.

- Изолированное назначение солей кальция патогене-

- тически не оправдано и вызывает лишь кратковременное повышение показателей кальциемии сыворотки крови.
- Пациентам с гипопаратиреозом рекомендуется использовать диету с высоким потреблением кальций-содержащих продуктов.
 - Для лечения гипопаратиреоза используются различные препараты кальция. Как правило применяется препараты, содержащие кальция карбонат (40% элементарного кальция), в том числе в составе комбинированного препарата «кальция карбонат + колекальциферол» в среднесуточных дозах 1–3 г (могут быть использованы и более высокие дозы). Также могут быть использованы пищевые добавки кальция цитрата (21% элементарного кальция). При назначении необходимо учитывать особенности фармакокинетики различных препаратов: кальция карбонат лучше всасывается в кислой среде желудка, поэтому более предпочтителен прием вместе с пищей; кальция цитрат рекомендован пациентам с ахлоргидрией или получающих лечение ингибиторами протонного насоса.
 - Высокие дозы препаратов кальция могут снизить потребность в витамине D и его производных и улучшить контроль за поддержанием целевого уровня фосфора сыворотки крови, связывая фосфор в кишечнике.
 - Для пациентов с хроническим гипопаратиреозом и гиперкальциемией **рекомендовано** снижение доз препаратов кальция и низко-солевая диета для достижения целевого уровня экскреции кальция [16, 33, 36–38, 47, 55, 80, 87–89, 91, 98–103]. **УУР С (УДД 5)**
 - Для пациентов с хроническим гипопаратиреозом и гиперкальциемией **рекомендована** терапия тиазидами для достижения целевого уровня экскреции кальция [16, 33, 36–38, 47, 55, 80, 87–89, 91, 98–103]. **УУР С (УДД 4)**
 - Для пациентов с хроническим гипопаратиреозом и гиперфосфатемией **рекомендуется** низко-фосфатная диета и коррекция доз стандартной терапии с целью достижения нормофосфатемии и профилактики внескелетной кальцификации [36, 47, 87, 104, 105]. **УУР С (УДД 4)**
 - У пациентов с гипопаратиреозом при выявлении сопутствующего дефицита/недостаточности витамина D для его восполнения **рекомендуется** назначение препаратов нативной формы витамина D (колекальциферол**) в стандартных дозах, как для общей популяции, несмотря на лечение препаратами витамина D и его производными (альфакальцидол**, кальцитриол**) [36, 37, 47, 106, 107]. **УУР С (УДД 5)**
 - **Не рекомендуется** использовать рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон для лечения гипопаратиреоза в рутинной клинической практике [36, 40]. **УУР С (УДД 5)**

ПРОФИЛАКТИКА

- Пациентам перед планируемым хирургическим вмешательством на области шеи **рекомендовано** определение уровня 25-ОН витамина D и компенсация его дефицита с целью профилактики развития послеоперационного транзиторного гипопаратиреоза [43, 105, 108–115]. **УУР С (УДД 4)**

- Во избежание повреждения и/или деваскуляризации ОЩЖ **не рекомендована** обязательная их ревизия во время операции на органах шеи [116–118]. **УУР С (УДД 4)**

- В первые сутки после хирургического вмешательства в области шеи **рекомендуется** определение уровней ПТГ и альбумин-скорректированного и/или ионизированного кальция крови для диагностики гипопаратиреоза и определения потребности в назначении препаратов кальция и препаратов витамина D и его производных [43]. **УУР В (УДД 2)**

Комментарии. Несмотря на то что в настоящее время не разработаны четкие временные критерии для забора крови на ПТГ и показатели кальция в послеоперационном периоде, проведенные исследования демонстрируют ценность измерения данных параметров в течение первых 24 ч после операции на органах шеи. Уровень ПТГ менее 15 пг/мл в первый день после операции рассматривается как предиктор развития послеоперационного гипопаратиреоза (чувствительность 97,7%, специфичность 82,6%). Послеоперационная оценка лабораторных показателей фосфорно-кальциевого обмена — необходимое условие для своевременного назначения препаратов витамина D и его производных и препаратов кальция.

- Пациентам, перенесшим тотальную тиреоидэктомию, **рекомендовано** рутинное применение пероральных препаратов кальция в течение первых 2 недель после операции для профилактики острой гипокальциемии [119, 120]. **УУР А (УДД 1)**

Комментарии. Минимальная рекомендуемая суточная доза пероральных препаратов кальция составляет не менее 3000 мг на срок не менее 2 недель с последующей оценкой показателей фосфорно-кальциевого обмена и определением потребности в продолжении терапии.

- Пациентам, перенесшим тотальную тиреоидэктомию, с повышенным риском развития послеоперационной гипокальциемии **рекомендовано** рутинное назначение пероральных препаратов кальция в сочетании с препаратами витамина D и его производными (альфакальцидол**, кальцитриол**) в течение первых 2 недель после операции на органах шеи для профилактики острой гипокальциемии [119–121]. **УУР А (УДД 1)**

Комментарии. К независимым предикторам послеоперационной гипокальциемии относят тиреоидэктомию, особенно с центральной и/или боковой лимфодиссекцией, повторную операцию на органах шеи, интраоперационное повреждение ОЩЖ, а также низкий интра- и послеоперационный уровень ПТГ.

Минимальная рекомендуемая суточная доза пероральных препаратов кальция составляет не менее 3000 мг в сочетании с терапией препаратами витамина D и его производных (#кальцитриол** 1 мкг в сутки) на срок не менее 2 недель с последующей оценкой показателей фосфорно-кальциевого обмена и определением потребности в продолжении терапии [119].

- Пациентам в ходе хирургического вмешательства на органах шеи при деваскуляризации ОЩЖ **рекомендовано** проведение их аутоотрансплантации для профилактики послеоперационного гипопаратиреоза [122, 123]. **УУР В (УДД 3)**

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ

Для купирования острой гипокальциемии рекомендуется установка центрального венозного катетера, что позволит предотвратить склерозирование периферических вен вследствие инфузии кальция. Предпочтительно использование кальция глюконата**, так как кальций хлорид имеет серьезные осложнения в виде некроза мягких тканей, в случае выхода раствора из сосудистого русла.

В зависимости от ситуации могут быть использованы следующие варианты парентерального введения препаратов кальция.

1. Введение кальция глюконата** внутривенно болюсно в количестве 20–60 мл — быстро без разведения 0,9% раствором NaCl** (или в 5% раствора декстрозы). Метод используется при выраженных симптомах гипокальциемии (пациенты с клинической картиной «страха смерти» или в бессознательном состоянии). Доза вводимого кальция определяется по появлению диспепсических жалоб.
2. Введение половины дозы кальция глюконата** внутривенно болюсно без разведения (40–50 мл 10% раствора кальция глюконата**), остальная доза кальция (50–60 мл 10% раствора кальция глюконата**) вводится внутривенно медленно в разведенном состоянии (0,9% раствора NaCl** или 5% декстрозы**) со скоростью для инфузата 0,5–1,5 мг/кг/ч. Данный способ введения является самым частым для купирования острой гипокальциемии, позволяющим быстро нормализовать клиническое состояние пациента.
3. Введение всей дозы парентеральных препаратов кальция (80–100 мл 10% раствора кальция глюконата**), разведенного в растворе (0,9% NaCl** или 5% декстрозы**). Метод используется преимущественно для поддержания адекватного уровня кальция с целью профилактики развития острой гипокальциемии. Парентеральное введение препаратов кальция всегда прекращается при появлении диспепсических жалоб (тошнота, рвота).

Внутривенное введение кальция требует осторожности у больных с гипокальциемией и у пациентов, принимающих дигоксин**, в связи с повышенным риском аритмий.

Одновременно назначаются пероральные препараты кальция и препараты витамина D и его производных (альфакальцидол**, кальцитриол**). Цель терапии — купирование симптомов острой гипокальциемии и нормализация показателей общего и ионизированного кальция на нижней границе референсных значений или несколько ниже в отсутствие клинических симптомов гипокальциемии. Для коррекции терапии необходим частый контроль уровня кальция крови (каждые 6–12 ч в начале лечения, после стабилизации состояния пациента — каждые 24 ч).

Стоит отметить, что при наличии у пациента выраженной гипомagneмией показана ее коррекция с использованием как пероральных препаратов (препараты комбинации различных препаратов магния 300–400 мг/сут), так и внутривенных форм — внутривенно струйно 2 г магния сульфата** в течение 10–20 минут, внутривенно капельно 25% раствор магния сульфата** 2–4 г в 150–200 мл физиологического раствора NaCl**.

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ГИПОПАРАТИРЕОЗЕ

Рекомендации по ведению беременности у пациентки с хроническим гипопаратиреозом:

- **рекомендуется** поддержание уровней ионизированного и альбумин-скорректированного кальция крови в пределах ниже-нормального диапазона (для альбумин-скорректированного кальция в пределах 2,1–2,3 ммоль/л, для ионизированного кальция — в пределах 1,1–1,25 ммоль/л) во избежание неблагоприятного воздействия на развитие ОЩЖ плода. Для расчета уровня альбумин-скорректированного кальция применяют формулу: общий кальций плазмы (с поправкой) (ммоль/л) = измеренный уровень кальция плазмы (ммоль/л) + 0,02 × (40 — измеренный уровень альбумина плазмы (г/л));
- в период гестации **рекомендуется** проводить мониторинг показателей фосфорно-кальциевого обмена с частотой 1 раз в 3–4 недели для профилактики гипо- и гиперкальциемии;
- в случае изменения дозировок препаратов кальция и препаратов витамина D и его производных (альфакальцидол**, кальцитриол**) **рекомендуется** более частый контроль, в среднем 1 раз в 7–14 дней до достижения целевых показателей кальциемии. Рекомендуемый интервал для оценки проводимой коррекции терапии, основан на том, что период полувыведения кальцитриола** составляет около 4–6 ч, а устойчивая концентрация кальция достигается за период, эквивалентный 5 периодам полураспада кальцитриола**;
- **рекомендуется** поддерживать уровни фосфора, магния, 25(OH)D и кальция в суточной моче в пределах референсного диапазона;
- **рекомендуется** прекратить лечение тиазидными диуретиками на период беременности и лактации;
- **рекомендуется** прекратить лечение препаратами паратиреоидного гормона и их аналогами на период беременности и лактации;
- **рекомендуется** обучение пациенток, направленное на повышение информированности о симптоматике гипо- и гиперкальциемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипопаратиреоз является относительно редким эндокринным заболеванием, требующим многокомпонентной лекарственной терапии и тщательного наблюдения для контроля над заболеванием и снижения рисков развития осложнений. Создание клинических рекомендаций — необходимая инициатива, направленная на улучшение качества оказания медицинской помощи пациентам с данной нозологией.

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. Ковалева Е.В. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов написания статьи;

Еремкина А.К. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов написание статьи; Крупинова Ю.А. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов написание статьи; Мирная С.С. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов написание статьи; Ким И.В. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов написание статьи; Кузнецов Н.С. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Андреева Е.Н. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Каронова Т.Л. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Крюкова И.В. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной

ценности статьи; Мудунов А.М. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Слепцов И.В. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Мельниченко Г.А. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Мокрышева Н.Г. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Дедов И.И. — существенный вклад в концепцию 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.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

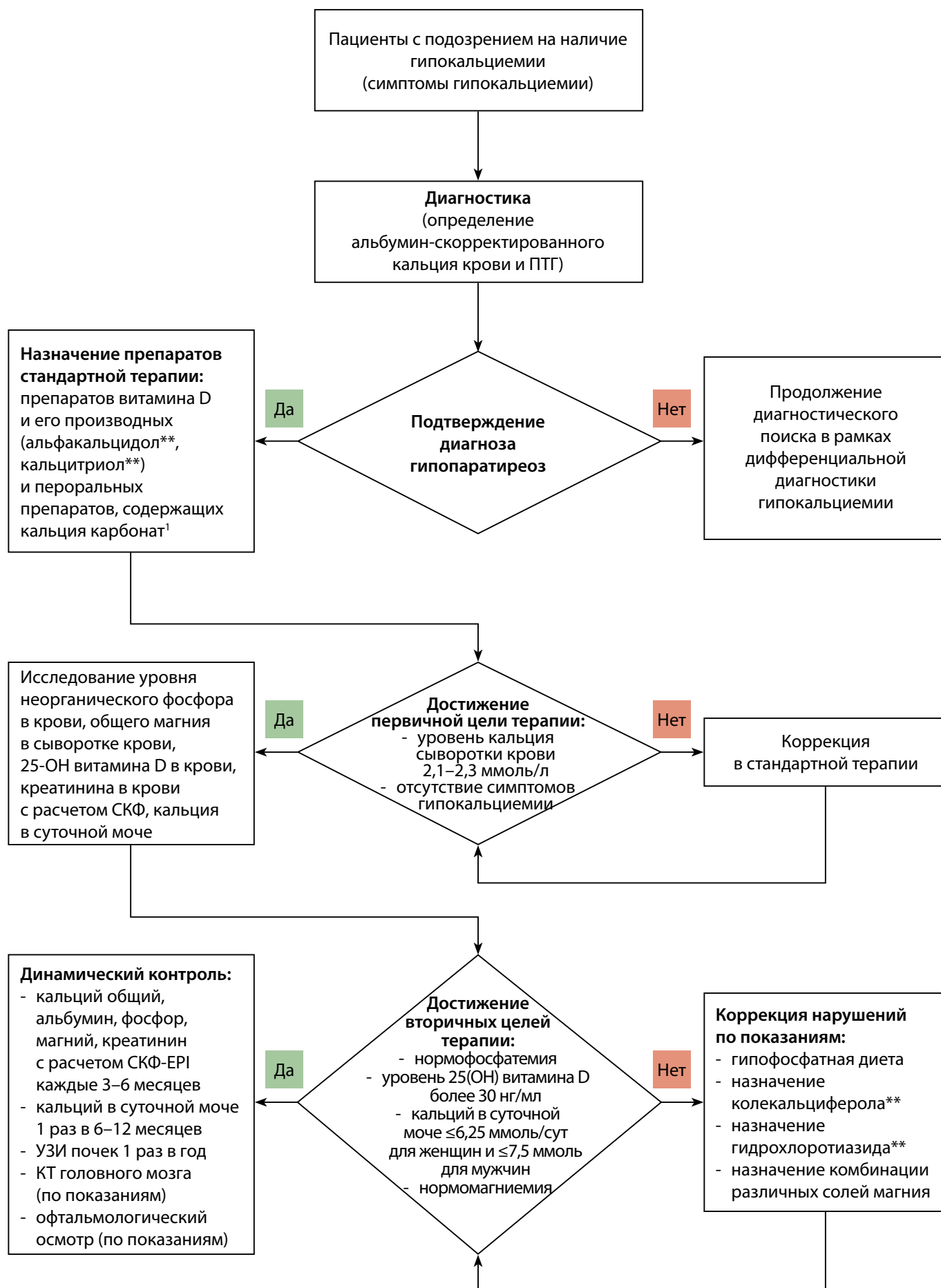
Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА



¹ — в том числе в составе комбинированного препарата «кальция карбонат + колекальциферол»

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Grodski S, Serpell J. Evidence for the Role of Perioperative PTH Measurement after Total Thyroidectomy as a Predictor of Hypocalcemia. *World J Surg.* 2008;32(7):1367-1373. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9545-5>
- Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, Sitges-Serra A. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Br J Surg.* 2015;102(4):359-367. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.9676>
- Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and Incidence of Hypoparathyroidism in the United States Using a Large Claims Database. *J Bone Miner Res.* 2013;28(12):2570-2576. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2004>
- Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmun Rev.* 2014;13(2):85-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.07.006>
- Butters RR, Chattopadhyay N, Nielsen P, et al. Cloning and Characterization of a Calcium-Sensing Receptor from the Hypercalcemic New Zealand White Rabbit Reveals Unaltered Responsiveness to Extracellular Calcium. *J Bone Miner Res.* 1997;12(4):568-579. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.4.568>
- Grigorieva IV, Thakker RV. Transcription factors in parathyroid development: lessons from hypoparathyroid disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1237(1):24-38. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06221.x>
- Veronese FM, et al. A comparison of three fluorophores (ThT, ANS, bis-ANS) for the detection of amyloid fibers and prefibrillar oligomeric assemblies. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2015;22(4):244-258.
- Goldmuntz E. DiGeorge Syndrome: New Insights. *Clin Perinatol.* 2005;32(4):963-978. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2005.09.006>
- Hannah M. Genetic developments in hypoparathyroidism For personal use only. Reproduce with permission from The Lancet Publishing Group. 2001. Vol. 357. P. 974-976.
- Sanjad SA, Sakati NA, Abu-Osba YK, et al. A new syndrome of congenital hypoparathyroidism, severe growth failure, and dysmorphic features. *Arch Dis Child.* 1991;66(2):193-196. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.66.2.193>
- Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(7):1257-1272. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.09750913>
- Saeed A, Khan M, Irwin S, Fraser A. Sarcoidosis presenting with severe hypocalcaemia. *Ir J Med Sci.* 2011;180(2):575-577. doi: <https://doi.org/10.1007/s11845-009-0277-9>
- Anderson TJ, Ewen SWB. Amyloid in normal and pathological parathyroid glands. *J Clin Pathol.* 1974;27(8):656-663. doi: <https://doi.org/10.1136/jcp.27.8.656>
- Yasmeen T. Riedel's Thyroiditis: Report of a Case Complicated by Spontaneous Hypoparathyroidism, Recurrent Laryngeal Nerve Injury, and Horner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3543-3547. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.87.8.3543>
- Horwitz CA, Myers WPL, Foote FW. Secondary malignant tumors of the parathyroid glands. *Am J Med.* 1972;52(6):797-808. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(72\)90086-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(72)90086-1)
- Shoback D. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2008;359(4):391-403. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0803050>
- Glazebrook GA. Effect of decurie doses of radioactive iodine 131 on parathyroid function. *Am J Surg.* 1987;154(4):368-373. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(89\)90006-8](https://doi.org/10.1016/0002-9610(89)90006-8)
- Winslow CP, Meyers AD. Hypocalcemia as a complication of radioiodine therapy. *Am J Otolaryngol.* 1998;19(6):401-403. doi: [https://doi.org/10.1016/S0196-0709\(98\)90045-X](https://doi.org/10.1016/S0196-0709(98)90045-X)
- Guven A, Salman S, Boztepe H, et al. Parathyroid changes after high dose radioactive iodine in patients with thyroid cancer. *Ann Nucl Med.* 2009;23(5):437-441. doi: <https://doi.org/10.1007/s12149-009-0270-4>
- Carpenter TO, Carnes DL, Anast CS. Hypoparathyroidism in Wilson's Disease. *N Engl J Med.* 1983;309(15):873-877. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198310133091501>
- Joshi P, Lele V, Kapoor J. Dual ectopic thyroid - noninvasive diagnosis on radionuclide thyroid scan with SPECT/CT correlation: A case report and brief review of literature. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(2):359. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.109687>
- Belhoul KM, Bakir ML, Saned M-S, et al. Serum ferritin levels and endocrinopathy in medically treated patients with β thalassemia major. *Ann Hematol.* 2012;91(7):1107-1114. doi: <https://doi.org/10.1007/s00277-012-1412-7>
- Chern JPS, Lin K-H. Hypoparathyroidism in Transfusion-Dependent Patients With β -Thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(4):291-293. doi: <https://doi.org/10.1097/00043426-200205000-00014>
- Aleem A, Al-Momen A-K, Al-Harakati MS, Hassan A, Al-Fawaz I. Hypocalcemia Due to Hypoparathyroidism in β -Thalassemia Major Patients. *Ann Saudi Med.* 2000;20(5-6):364-366. doi: <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2000.364>
- Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2284-2299. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3908>
- Astor MC, Løvås K, Debowska A, et al. Epidemiology and Health-Related Quality of Life in Hypoparathyroidism in Norway. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3045-3053. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1477>
- Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. *J Bone Miner Res.* 2015;30(9):1738-1744. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2501>
- Rosato L, Avenia N, Bernante P, et al. Complications of Thyroid Surgery: Analysis of a Multicentric Study on 14,934 Patients Operated on in Italy over 5 Years. *World J Surg.* 2004;28(3):271-276. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-003-6903-1>
- Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical Hypoparathyroidism-Risk of Fractures, Psychiatric Diseases, Cancer, Cataract, and Infections. *J Bone Miner Res.* 2014;29(11):2504-2510. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2273>
- Davies L, Welch HG. Current Thyroid Cancer Trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 2014;140(4):317. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.1>
- Cianferotti L. Classification of Hypoparathyroid Disorders. In: *Frontiers of Hormone Research.* ; 2019;15:127-138. doi: <https://doi.org/10.1159/000491043>
- Chou CT, Siegel B, Mehta D. Stridor and apnea as the initial presentation of primary hypoparathyroidism. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;80:30-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.11.023>
- Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, et al. Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2317-2337. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.483>
- Hadker N, Egan J, Sanders J, Lagast H, Clarke BL. Understanding the Burden of Illness Associated with Hypoparathyroidism Reported Among Patients in the Paradox Study. *Endocr Pract.* 2014;20(7):671-679. doi: <https://doi.org/10.4158/EP13328.OR>
- Maeda SS, Moreira CA, Borba VZC, et al. Diagnosis and treatment of hypoparathyroidism: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(1):106-124. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000015>
- Khan AA, Koch CA, Van Uum S, et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(3):P1-P22. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0609>
- Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2273-2283. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3907>
- Maeda SS, Fortes EM, Oliveira UM, et al. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(4):664-673. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000400012>
- Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2300-2312. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3909>
- Vokes T, et al. Hypoparathyroidism. *Prim. Metab. Bone Dis. Disord. Miner. Metab.* 2018;51:654-660.
- Meola A, Vignali E, Matrone A, et al. Efficacy and safety of long-term management of patients with chronic post-surgical hypoparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(10):1221-1226. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0857-5>
- Asari R. Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy. *Arch Surg.* 2008;143(2):132-137. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.2007.55>

43. Edafe O, Antakia R, Laskar N, et al. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg*. 2014;101(4):307-320. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.9384>
44. Selberherr A, Scheuba C, Riss P, Niederle B. Postoperative hypoparathyroidism after thyroidectomy: Efficient and cost-effective diagnosis and treatment. *Surgery*. 2015;157(2):349-353. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.09.007>
45. Abbas A. Diagnosis and Management of Hypocalcaemia in Adults. In: *Endocrinology and Diabetes*. London: Springer London; 2015:133-140. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2789-5_16
46. Hannan FM, Thakker RV. Investigating hypocalcaemia. *BMJ*. 2013;346(1):f2213-f2213. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f2213>
47. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(2):G1-G20. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0628>
48. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(1):s03-s09. doi: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.s1.3>
49. Pocock SJ, Ashby D, Shaper AG, et al. Diurnal variations in serum biochemical and haematological measurements. *J Clin Pathol*. 1989;42(2):172-179. doi: <https://doi.org/10.1136/jcp.42.2.172>
50. Agus ZS. DISEASE OF THE MONTH, Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol*. 1999;151:1616-1622.
51. Pearce SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ*. 2010;340:142-147. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b5664>
52. Kihara M, Yokomise H, Miyauchi A, Matsusaka K. Recovery of Parathyroid Function After Total Thyroidectomy. *Surg Today*. 2000;30(4):0333-0338. doi: <https://doi.org/10.1007/s005950050596>
53. Boyce AM, Shawker TH, Hill SC, et al. Ultrasound is Superior to Computed Tomography for Assessment of Medullary Nephrocalcinosis in Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):989-994. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2747>
54. Colombo G, Solbiati M. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. *Intern Emerg Med*. 2015;10(4):515-516. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-015-1192-x>
55. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: A Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res*. 2013;28(11):2277-2285. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1979>
56. Sorensen MD, Thiel J, Dai JC, et al. In-Office Ultrasound Facilitates Timely Clinical Care at a Multidisciplinary Kidney Stone Center. *Urol Pract*. 2020;7(3):167-173. doi: <https://doi.org/10.1097/UPJ.0000000000000082>
57. Sternberg KM, Littenberg B. Trends in Imaging Use for the Evaluation and Followup of Kidney Stone Disease: A Single Center Experience. *J Urol*. 2017;198(2):383-388. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.01.072>
58. Valencia V, Moghadassi M, Kriesel DR, et al. Study of Tomography Of Nephrolithiasis Evaluation (STONE): Methodology, approach and rationale. *Contemp Clin Trials*. 2014;38(1):92-101. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cct.2014.03.006>
59. Brisbane W, Bailey MR, Sorensen MD. An overview of kidney stone imaging techniques. *Nat Rev Urol*. 2016;13(11):654-662. doi: <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.154>
60. Kambadakone A, Andrabi Y, Patino M, et al. Advances in CT imaging for urolithiasis. *Indian J Urol*. 2015;31(3):185. doi: <https://doi.org/10.4103/0970-1591.156924>
61. Carter MR, Green BR. Renal calculi: emergency department diagnosis and treatment. *Emerg. Med. Pract. United States*. 2011;13(7):1-17.
62. Ather MH, Memon W, Aziz W, Sulaiman MN. Non-contrast CT in the Evaluation of Urinary Tract Stone Obstruction and Haematuria. In: *Computed Tomography - Advanced Applications*. InTech; 2017. doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.68769>
63. Arlt W, Fremerey C, Callies F, et al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(2):215-222. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1460215>
64. Saha S, Gantyal SP, Aggarwal S, et al. Long-term outcome of cataract surgery in patients with idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with their calcemic status. *J Bone Miner Metab*. 2017;35(4):405-411. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-016-0767-6>
65. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, et al. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(2):200-206. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04353.x>
66. Aggarwal S, Kailash S, Sagar R, et al. Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(6):895-903. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0946>
67. Petrarca M, Scipioni R, Di Giosia P, et al. A case of brain calcifications in postsurgical hypoparathyroidism. *Intern Emerg Med*. 2017;12(1):113-115. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1430-x>
68. Seedat F, Daya R, Bhana SA. Hypoparathyroidism Causing Seizures: When Epilepsy Does Not Fit. *Case Rep Med*. 2018;2018:1-4. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/5948254>
69. Takamura Y, Miyauchi A, Yabuta T, et al. Attenuation of Postmenopausal Bone Loss in Patients with Transient Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy. *World J Surg*. 2013;37(12):2860-2865. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-013-2207-2>
70. Silva BC, Rubin MR, Cusano NE, Bilezikian JP. Bone imaging in hypoparathyroidism. *Osteoporos Int*. 2017. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3750-0>
71. Rubin MR, Dempster DW, Zhou H, et al. Dynamic and Structural Properties of the Skeleton in Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2008;23(12):2018-2024. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.080803>
72. Chen Q, Kaji H, Lu M-F, et al. Effects of an Excess and a Deficiency of Endogenous Parathyroid Hormone on Volumetric Bone Mineral Density and Bone Geometry Determined by Peripheral Quantitative Computed Tomography in Female Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4655-4658. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030470>
73. Orlova EM, Bukina AM, Kuznetsova ES, et al. Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1 in Russian Patients: Clinical Variants and Autoimmune Regulator Mutations. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(6):449-457. doi: <https://doi.org/10.1159/000313585>
74. Bruserud Ø, et al. Polyendocrine syndrome type 1. 2016. № June. P. 1–10.
75. Meager A, Wadhwa M, Dilger P, et al. Anti-cytokine autoantibodies in autoimmunity: preponderance of neutralizing autoantibodies against interferon-alpha, interferon-omega and interleukin-12 in patients with thymoma and/or myasthenia gravis. *Clin Exp Immunol*. 2003;132(1):128-136. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2003.02113.x>
76. Meloni A, Furcas M, Cetani F, et al. Autoantibodies against Type I Interferons as an Additional Diagnostic Criterion for Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type I. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4389-4397. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0935>
77. Созаева Л.С. Новые иммунологические методы диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа // Проблемы эндокринологии. — 2015. — Т. 61. — №3. — С. 43-46. [Sozaeva LS. The new immunological methods for diagnostics of type 1 autoimmune polyendocrine syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(3):43-46. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561343-46>
78. Zhang J, Liu H, Liu Z, et al. A Functional Alternative Splicing Mutation in AIRE Gene Causes Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. Gaunt TR, ed. *PLoS One*. 2013;8(1):e53981. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053981>
79. Rathod A, Bonny O, Guessous I, et al. Association of Urinary Calcium Excretion with Serum Calcium and Vitamin D Levels. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(3):452-462. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.12511213>
80. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-Term Follow-Up of Patients with Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4507-4514. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1808>
81. Rodriguez-Ortiz ME, Canalejo A, Herencia C, et al. Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(2):282-289. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gft400>
82. Mutnuri S, Fernandez I, Kochar T. Suppression of Parathyroid Hormone in a Patient with Severe Magnesium Depletion. *Case Reports Nephrol*. 2016;2016:1-3. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/2608538>
83. Streeten EA, Mohtasebi Y, Konig M, et al. Hypoparathyroidism: Less Severe Hypocalcemia With Treatment With Vitamin D2 Compared With Calcitriol. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1505-1510. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3712>
84. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080S-1086S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1080S>

85. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153-165. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>
86. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(1):18-28. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.1.18>
87. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, et al. Management of Hypoparathyroidism: Present and Future. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2313-2324. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3910>
88. Li D, Gao Y, Liu H, Huang X, et al. Use of thiazide diuretics for the prevention of recurrent kidney calculi: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med*. 2020;18(1):106. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02270-7>
89. Santos F. Hypercalciuria Associated With Long-term Administration of Calcitriol (1,25-Dihydroxyvitamin D3). *Am J Dis Child*. 1986;140(2):139. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1986.02140160057032>
90. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, et al. Management of Hypoparathyroidism: Present and Future. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2313-2324. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3910>
91. Porter RH, Cox BG, Heaney D, et al. Treatment of Hypoparathyroid Patients with Chlorthalidone. *N Engl J Med*. 1978;298(11):577-581. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM197803162981101>
92. Khan MI, Waguespack SG, Hu MI. Medical Management Of Postsurgical Hypoparathyroidism. *Endocr Pract*. 2011;17:18-25. doi: <https://doi.org/10.4158/EP10302.RA>
93. Davies M, Taylor CM, Hill LF, Stanbury SW. 1,25-dihydroxycholecalciferol in hypoparathyroidism. *Lancet*. 1977;309(8002):55-59. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(77\)91077-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(77)91077-7)
94. Hill LF, Davies M, Taylor CM, Stanbury SW. Treatment of hypoparathyroidism with 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1976;5(s1):s167-s173. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1976.tb03824.x>
95. Kanis JA, Russell RGG, Smith R. Physiological and therapeutic differences between vitamin d, its metabolites and analogues. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977;7(S1):191-201. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1977.tb03381.x>
96. Okano K, Furukawa Y, Morii H, Fujita T. Comparative Efficacy of Various Vitamin D Metabolites in the Treatment of Various Types of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;55(2):238-243. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-55-2-238>
97. Straub DA. Calcium Supplementation in Clinical Practice: A Review of Forms, Doses, and Indications. *Nutr Clin Pract*. 2007;22(3):286-296. doi: <https://doi.org/10.1177/0115426507022003286>
98. Klein R, et al. *The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at UNIVERSITY OF CHICAGO LIBRARIES on August 20, 2013. For personal use only. No other uses without permission. From the NEJM Archive. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All rights. 1981.*
99. Kurz R, Hagen G. Use of Thiazide Diuretics to Reduce the Hypercalciuria of Hypoparathyroidism During Pregnancy. *Am J Perinatol*. 1990;7(04):333-336. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-999516>
100. Newman GH, Wade M, Hosking DJ. Effect of bendrofluazide on calcium reabsorption in hypoparathyroidism. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984;27(1):41-46. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02395204>
101. Parfitt AM. Thiazide-Induced Hypercalcemia in Vitamin D-Treated Hypoparathyroidism. *Ann Intern Med*. 1972;77(4):557. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-77-4-557>
102. Murdoch D, Forrest G, Davies D, McInnes G. A comparison of the potassium and magnesium-sparing properties of amiloride and spironolactone in diuretic-treated normal subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1993;35(4):373-378. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1993.tb04153.x>
103. Santos F. Hypercalciuria Associated With Long-term Administration of Calcitriol (1,25-Dihydroxyvitamin D3). *Am J Dis Child*. 1986;140(2):139. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1986.02140160057032>
104. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Long-Term Complications in Patients With Hypoparathyroidism Evaluated by Biochemical Findings: A Case-Control Study. *J Bone Miner Res*. 2018;33(5):822-831. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3368>
105. Cannata-Andia JB, Rodriguez-Garcia M. Hyperphosphataemia as a cardiovascular risk factor - how to manage the problem. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(S11):16-19. doi: https://doi.org/10.1093/ndt/17.suppl_11.16
106. Bandeira LC, Rubin MR, Cusano NE, Bilezikian JP. Vitamin D and Hypoparathyroidism. In: *Frontiers of Hormone Research*. 2018;50:114-124. doi: <https://doi.org/10.1159/000486075>
107. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы эндокринологии*. — 2016. — 62. — №4. — С. 60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>
108. Erbil Y, Ozbey NC, Sari S, et al. Determinants of postoperative hypocalcemia in vitamin D-deficient Graves' patients after total thyroidectomy. *Am J Surg*. 2011;201(5):685-691. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2010.04.030>
109. Erbil Y, Barbaros U, Temel B, et al. The impact of age, vitamin D3 level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy. *Am J Surg*. 2009;197(4):439-446. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2008.01.032>
110. Erbil Y. Predictive Value of Age and Serum Parathormone and Vitamin D3 Levels for Postoperative Hypocalcemia After Total Thyroidectomy for Nontoxic Multinodular Goiter. *Arch Surg*. 2007;142(12):1182-1187. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.142.12.1182>
111. Alkhalili E, Ehrhart MD, Ayoubieh H, Burge MR. Does Pre-Operative Vitamin D Deficiency Predict Postoperative Hypocalcemia After Thyroidectomy? *Endocr Pract*. 2017;23(1):5-9. doi: <https://doi.org/10.4158/EP161411.OR>
112. Unsal IO, Calapkulu M, Sencar ME, et al. Preoperative Vitamin D Levels as a Predictor of Transient Hypocalcemia and Hypoparathyroidism After Parathyroidectomy. *Sci Rep*. 2020;10(1):9895. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66889-8>
113. Carvalho GB de, Giraldo LR, Lira RB, et al. Preoperative vitamin D deficiency is a risk factor for postoperative hypocalcemia in patients undergoing total thyroidectomy: retrospective cohort study. *Sao Paulo Med J*. 2019;137(3):241-247. doi: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2018.0336140319>
114. Malik MZ, Mirza AA, Farooqi SA, et al. Role of Preoperative Administration of Vitamin D and Calcium in Postoperative Transient Hypocalcemia after Total Thyroidectomy. *Cureus*. 2019;11(4):e4579. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.4579>
115. Kirkby-Bott J, Markogiannakis H, Skandarajah A, et al. Preoperative vitamin D deficiency predicts postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *World J Surg*. 2011;35(2):324-330. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0872-y>
116. Chang YK, Lang BHH. To identify or not to identify parathyroid glands during total thyroidectomy. *Gland Surg*. 2017;6(S1):S20-S29. doi: <https://doi.org/10.21037/gs.2017.06.13>
117. Hallgrimsson P, Nordenström E, Almquist M, Bergenfelz AOJ. Risk Factors for Medically Treated Hypocalcemia after Surgery for Graves' Disease: A Swedish Multicenter Study of 1,157 Patients. *World J Surg*. 2012;36(8):1933-1942. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1574-4>
118. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbeck's Arch Surg*. 2008;393(5):667-673. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-008-0366-7>
119. Alhefidi A, Mazeh H, Chen H. Role of Postoperative Vitamin D and/or Calcium Routine Supplementation in Preventing Hypocalcemia After Thyroidectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2013;18(5):533-542. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0283>
120. Grzegory A, Pomorski L. Perioperative calcium and vitamin D supplementation in patients undergoing thyroidectomy — literature review. *Polish J Surg*. 2018;90(4):34-38. doi: <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.0975>
121. Bai B, Chen Z, Chen W. Risk factors and outcomes of incidental parathyroidectomy in thyroidectomy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(11):11-17. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207088>
122. Cui Q, Li Z, Kong D, et al. A prospective cohort study of novel functional types of parathyroid glands in thyroidectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(52):e5810. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005810>
123. Oran E, Yetkin G, Mihmanli M, et al. The risk of hypocalcemia in patients with parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. *Turkish J Surg*. 2016;32(1):6-10. doi: <https://doi.org/10.5152/UCD.2015.3013>

Рукопись получена: 17.08.2021. Одобрена к публикации: 20.08.2021. Опубликовано online: 29.08.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ковалева Елена Владимировна [Elena V. Kovaleva, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9258-2591>; eLibrary SPIN: 7387-6791; e-mail: elen.v.kovaleva@gmail.com

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com

Крупина Юлия Александровна [Julia A. Krupinova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7963-5022>; eLibrary SPIN: 6279-8247; e-mail: j.krupinova@gmail.com

Мирная Светлана Сергеевна [Svetlana S. Mirnaya, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1341-0397>; eLibrary SPIN: 1968-7706; e-mail: svetlanamirnaya@yahoo.com

Ким Илья Викторович, к.м.н. [Ilya V. Kim]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7552-259X>. eLibrary SPIN: 7409-6123; e-mail: ilyakim@yandex.ru

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

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

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н. [Tatiana L. Karonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru

Крюкова Ирина Викторовна, к.м.н. [Irina V. Kryukova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7876-5105>; eLibrary SPIN: 7669-3010; e-mail: kiv200877@yandex.ru

Мудунов Али Мурадович, д.м.н. [Ali Mudunov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1255-5700>; eLibrary SPIN: 3516-6616; e-mail: ali.mudunov@inbox.ru

Слепцов Илья Валерьевич, д.м.н., профессор [Ilya V. Sleptcov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1903-5081>; eLibrary SPIN: 2481-4331; e-mail: newsurgery@yandex.ru

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

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

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Ковалева Е.В., Еремкина А.К., Крупина Ю.А., Мирная С.С., Ким И.В., Кузнецов Н.С., Андреева Е.Н., Каронова Т.Л., Крюкова И.В., Мудунов А.М., Слепцов И.В., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Обзор клинических рекомендаций по гипопаратиреозу // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 68-83. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12800>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kovaleva EV, Eremkina AK, Krupinova YA, Mirnaya SS, Kim IV, Kuznetsov NS, Andreeva EN, Karonova TL, Kryukova IV, Mudunov AM, Sleptcov IV, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, Dedov II. Review of clinical practice guidelines for hypoparathyroidism. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):68-83. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12800>

ЙОДОДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ТЕКУЩЕЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ В БРЯНСКОЙ ОБЛАСТИ



© Е.А. Трошина¹, Н.П. Маколина¹, Е.С. Сеньюшкина^{1*}, Л.В. Никанкина¹, Н.М. Малышева¹, А.В. Фетисова²

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Департамент здравоохранения Брянской области, Брянск, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Брянская область относится к регионам Российской Федерации, в наибольшей степени пострадавшим в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции 26 апреля 1986 г. В условиях хронического некомпенсированного дефицита йода в питании в первые месяцы после аварии происходил активный захват радиоактивного йода тканью щитовидной железы (ЩЖ), что неизбежно реализовалось в росте заболеваний ЩЖ у населения в последующем. В статье представлены результаты проведенного в мае 2021 г. специалистами ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России контрольно-эпидемиологического исследования, направленного на оценку современного состояния йодной обеспеченности населения Брянской области.

ЦЕЛЬ. Оценка йодной обеспеченности населения Брянской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проводилось в общеобразовательных школах трех районов Брянской области (гг. Брянск, Новозыбков и Клинцы). В исследование были включены 337 школьников допубертатного возраста (8–10 лет), всем детям выполнено: измерение роста и веса непосредственно перед осмотром врача, включавшим пальпацию ЩЖ; ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ с использованием портативного аппарата LOGIQe (China) с мультисекторным линейным датчиком 10–15 МГц; определение концентрации йода в разовых порциях мочи. Качественное исследование на наличие йодата калия в образцах пищевой поваренной соли (n=344), полученной из домохозяйств и школьных столовых, осуществлялось на месте экспресс-методом.

РЕЗУЛЬТАТЫ. По результатам обследования 337 детей допубертатного возраста медианная концентрация йода в моче составляет 98,3 мкг/л (диапазон от 91,5 до 111,5 мкг/л, доля проб мочи со сниженной концентрацией йода составила 50,1%). По данным УЗИ ЩЖ у 17% обследованных детей был выявлен диффузный зоб, частота которого варьировала от 9,4 до 29% по областям исследования. Доля йодированной соли, употребляемой в семьях школьников районов исследования, составила 17,8% (диапазон значений от 15,6 до 19%), что свидетельствует о крайне низком уровне потребления йодированной соли населением. Вся соль, используемая для приготовления пищи в школьных столовых районов исследования, была йодированной, что подтверждает соблюдение требований СанПиН 2.4.5.2409-08.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Несмотря на активное проведение в Брянской области различных профилактических программ йододефицитных заболеваний и социальных мероприятий по пропаганде использования йодированной соли, в условиях отсутствия по настоящее время массовой профилактики при помощи йодированной соли, следует констатировать их неудовлетворительные результаты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: йодный дефицит; зоб; йододефицитные заболевания; йодированная соль.

IODINE DEFICIENCY DISORDERS: CURRENT STATE OF THE PROBLEM IN THE BRYANSK REGION

© Ekaterina A. Troshina¹, Natalya P. Makolina¹, Evgeniya S. Senyushkina^{1*}, Larisa V. Nikankina¹, Natalia M. Malysheva¹, Alla V. Fetisova²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Department of Health of the Bryansk Region, Bryansk, Russia

BACKGROUND: The Bryansk region is one of the regions of the Russian Federation most affected by the accident at the Chernobyl nuclear power plant on April 26, 1986. In the conditions of a chronic uncompensated deficiency of iodine in the diet in the first months after the accident, an active seizure of radioactive iodine by the thyroid tissue took place, which inevitably resulted in an increase in thyroid diseases from the population in the future. The article presents the results of a control and epidemiological study carried out in May 2021 by specialists of the National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia, aimed at assessing the current state of iodine provision in the population of the Bryansk region.

AIM: Assessment of iodine supply of the population of the Bryansk region.



MATERIALS AND METHODS: The research was carried out in secondary schools of three districts of the Bryansk region (Bryansk, Novozybkov and Klintsy). The study included 337 schoolchildren of pre-pubertal age (8–10 years), all children underwent: measurement of height and weight immediately before the doctor's examination, which included palpation of the thyroid gland (thyroid gland); Thyroid ultrasound using a portable device LOGIQe (China) with a multi-frequency linear transducer 10–15 MHz; determination of iodine concentration in single portions of urine. A qualitative study for the presence of potassium iodate in samples of table salt ($n = 344$) obtained from households and school canteens was carried out on the spot using the express method.

RESULTS: According to the results of a survey of 337 pre-pubertal children, the median urinary iodine concentration (mCIM) is $98.3 \mu\text{g} / \text{L}$ (range from 91.5 to $111.5 \mu\text{g} / \text{L}$, the proportion of urine samples with a reduced iodine concentration was 50.1%). According to the ultrasound of the thyroid gland, 17% of the examined children had diffuse goiter, the frequency of which varied from 9.4 to 29% in the areas of study.

The share of iodized salt consumed in the families of schoolchildren in the study areas was 17.8% (values range from 15.6 to 19%), which indicates an extremely low level of iodized salt consumption by the population. All salt used for cooking in school canteen areas of the study was iodized, which confirms compliance with the requirements of SanPiN 2.4.5.2409–08.

CONCLUSION: Despite the active implementation in the Bryansk region of various preventive programs of IDD and social activities to promote the use of iodized salt, in the absence of mass prevention with the help of iodized salt to date, their unsatisfactory results should be noted.

KEYWORDS: *iodine deficiency; goiter; iodine deficiency diseases; iodized salt.*

ОБОСНОВАНИЕ

Йододефицитные заболевания (ЙДЗ) относятся к числу наиболее распространенных неинфекционных заболеваний во всем мире, представляя собой глобальную угрозу здоровью людей, требующую значительных ресурсов системы здравоохранения на их лечение [1–3]. Наиболее очевидное проявление йододефицита (ЙД) — эндемический (диффузный нетоксический) зоб, являющийся предрасполагающим фактором для развития различных узловых форм заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). Спектр йододефицитной патологии обширен и не ограничивается только заболеваниями ЩЖ. Наиболее важными являются нарушение формирования и развития ЦНС плода, прежде всего головного мозга, с ограничением когнитивных и морфофункциональных параметров развития у детей вплоть до выраженных форм умственной отсталости [1–2].

На сегодняшний день очевидно, что ключевая составляющая в достижении успеха в устранении ЙД формируется только при содействии в решении проблемы ЙДЗ органов государственной власти и закреплении принятых решений на законодательном уровне [1–3].

В начале прошлого века ликвидация ЙД была в приоритете задач системы здравоохранения СССР, благодаря чему в 1950–1970-х гг. достигнуты значительные успехи в борьбе с эндемическим зобом. Но после свертывания отлаженной системы противозобных мероприятий был утрачен и системный контроль за распространением ЙДЗ [1–2].

Брянская область относится к числу территорий страны с дефицитом ряда микроэлементов, в том числе йода, в почве и воде. В результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) 26 апреля 1986 г. к ЙД в биосфере добавилось и техногенное загрязнение радионуклидами. В течение первого месяца после аварии на ЧАЭС наиболее значимым источником внутреннего облучения был изотоп ^{131}I , который попадал в организм ингаляционно и через потребление в пищу загрязненных продуктов питания. В силу ряда причин своевременных массовых защитных мероприятий по уменьшению посту-

пления радиоизотопов йода в ЩЖ не проводилось среди населения пострадавших регионов РФ. В условиях природного ЙД на территории радиоактивно загрязненных районов отмечалось выраженное поражающее действие радиойода за счет его активного накопления в ЩЖ, что в последующем определило достоверный рост заболеваний ЩЖ у населения, при этом из всех регионов страны Брянская область пострадала в наибольшей степени [4–6].

Так, уже к 1995 г., опираясь на результаты обследования и изучения йодной обеспеченности населения в областях, пострадавших при аварии на ЧАЭС, было установлено наличие зобной эндемии среднетяжелой степени выраженности в Брянской, Калужской, Тульской и Орловской областях, причиной которой стал не только ЙД, но и антропогенные загрязнители. Несмотря на легкий ЙД (медианная концентрация йода в моче (мКЙМ) 69–84 мкг/л), частота диффузного зоба у детей составила 38,6%, при этом отмечалась его ранняя манифестация, начиная с 3-летнего возраста [4, 7, 8].

Через несколько лет после аварии на ЧАЭС в Белоруссии, а затем в России и Украине стали регистрировать повышенную заболеваемость раком щитовидной железы (РЩЖ) у населения радиационно загрязненных областей, и главной особенностью возрастной группы РЩЖ являлась высокая доля детей. Так, в 1994 г. 7,0% всех больных РЩЖ в Брянской области составляли дети до 14 лет, тогда как в России в целом этот показатель был 1,3% [9]. Обращала на себя внимание и динамика заболеваемости РЩЖ у детей в возрасте до 14 лет: в период 1990–1994 гг. увеличилась с низкого фонового значения до 10 случаев на миллион по Брянской и Калужской областям [10]. Наибольший прирост был выявлен в Брянской области, где с 1986 по 1994 гг. был диагностирован 21 случай РЩЖ у детей, в дальнейшем тенденция не изменилась: с 1986 до 2001 гг. среди детей Брянской области зарегистрировано 49 случаев РЩЖ, в т.ч. по юго-западным районам — 32 случая, что в 24,5 раза выше по сравнению с периодом 1975–1986 гг. (2 случая) [9–11]. Заболеваемость злокачественными новообразованиями детского населения Брянской области в целом выросла с 0 в 1986 г.

до 2,6 на 100 тыс. детей в 1994 и 1995 гг., а по юго-западным районам области — с 0 до 10,9 на 100 тыс. детей соответственно [4,5].

Отмечая достоверный рост тиреоидной патологии на территории всей Брянской области и неэффективность предпринимаемых организационных мер по ликвидации негативного влияния ЙД на здоровье жителей, начиная с 1996 г. были разработаны и последовательно внедрены областные целевые программы, направленные на снижение распространенности заболеваний ЩЖ («Предупреждение и профилактика заболеваний щитовидной железы на территории Брянской области» (1996–2000 гг.), «Предупреждение и лечение заболеваний щитовидной железы на территории Брянской области» (2001–2005 гг.), «Минимизация медицинских последствий экологического неблагополучия в Брянской области» (2005–2009 гг.)). В рамках этих программ за счет средств областного бюджета по выборочным районам велась работа по оценке степени ЙД (исследование йодурии) и скринингу на патологию ЩЖ (лабораторное определение тиреоидного статуса, УЗИ ЩЖ), закупались препараты йодида калия для проведения индивидуальной профилактики ЙД среди беременных и кормящих.

Принятое в октябре 1999 г. Постановление Правительства РФ №1119 «О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода» установило существующую по настоящее время «добровольную» модель профилактики ЙДЗ, и органам исполнительной власти субъектов РФ было рекомендовано принять меры по насыщению рынка продовольственных товаров продукцией, обогащенной йодом. Во исполнение этого Постановления Правительства РФ с начала 2000-х гг. Администрацией Брянской области был издан ряд региональных нормативно-правовых актов — постановления «О профилактике йодной недостаточности у населения Брянской области» от 22 мая 2000 г. №236, «О профилактике йододефицитных заболеваний на территории области» от 12 августа 2002 г. № 319, «Об обеспеченности населения Брянской области йодированной солью и пищевыми продуктами, обогащенными

микронутриентами» от 14 июля 2003 г. №299, «О дополнительных мерах по профилактике йододефицитных заболеваний среди населения Брянской области» от 21 сентября 2004 г. №471). С 2002 г. в области запущено производство йодированных хлебобулочных изделий (в 2002 г. на территории области продано 2604,5 т хлебобулочных изделий с йодказеином, что составило 2,9% от всего объема выпущенного за год хлеба, в 2003 г. — 5294,2 т (4,8%) соответственно). С 2003 г. на двух молочных комбинатах начато йодирование 5–7% молочной продукции. В 2004 г. Администрацией Брянской области и областной Думой принято решение о выделении денежных дотаций для приобретения йодида калия с целью проведения групповой профилактики йодного дефицита среди беременных.

По данным доклада ГУЗ «Брянский клинико-диагностический центр» «Об исполнении программы «Предупреждение и лечение заболеваний щитовидной железы на территории Брянской области» в 2001–2002 гг.» за период 1998–2002 гг. уровень неонатального тиреотропного гормона (ТТГ) у новорожденных соответствовал легкой степени ЙД — ТТГ более 5 мЕ/л 10,6–15,5% (эпидемиологические критерии легкой степени 3–19,9%) (табл. 1). Частота зоба по данным УЗИ составила от 1,3 до 27,3% (Новозыбковский, Стародубский и Клетнянский районы, г. Клинцы), мКЙМ — 52–77 мкг/л [5].

Согласно сведениям госстатотчетности за 2012 г. в структуре заболеваний ЩЖ взрослого населения Брянской области преобладали диффузный нетоксический зоб (ДНЗ) и другая эутиреоидная патология — 53,1%, также регистрируется непрерывная динамика роста заболеваемости ЩЖ. В частности, с 2000 г. общая заболеваемость ДНЗ у взрослых выросла в 2,8 раза и в 2012 г. составляла 26,6 случая на 1000 взрослых, при этом отмечалось неравномерное распределение показателей по области со значительным повышением регистрации заболеваемости в юго-западных районах — в 5,5 раза (92,2 случая на 1000), относительно остальных территорий — рост в 1,8 раза (14 случаев на 1000). Удельный вес первичной заболеваемости ДНЗ взрослого населения по области

Таблица 1. Данные неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Брянской области: количество выявленных случаев врожденного гипотиреоза за определенный год (с указанием охвата новорожденных скринингом за этот период (в %))

Годы	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Обследовано на врожденный гипотиреоз	10 657	6857	7478	12 379	11 549	11 576	11 765	13 090	14 200	14 180	13 520
% охвата	96,4	62,2	62,7	98,8	92,4	95,9	98	98,5	98,4	98,4	98
Выявлен врожденный гипотиреоз	5	3	2	3	2	3	6	5	3	6	5

Годы	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Обследовано на врожденный гипотиреоз	13 605	14 100	13 470	13 520	13 683	13 570	11 429	11 331	9934	9500
% охвата	98	99	98,2	98	98,8	98	98	99	99	98
Выявлен врожденный гипотиреоз	4	4	4	4	3	6	6	4	2	2

в 2012 г. составил 10,9% от всех диагностированных в данном году заболеваний ДНЗ, по юго-западным районам области впервые выявленный ДНЗ составил всего 6,5% общей заболеваемости ДНЗ (в 2011 г. — 6,4%, в 2010 г. — 7,7%), на остальных территориях — 16,4%. Такие различия показателей заболеваемости на радиационно «чистых» и загрязненных территориях области спустя более 20 лет после аварии на ЧАЭС объясняются наличием ежегодных скрининговых программ, включающих УЗИ ЩЖ, которые способствуют активному выявлению заболеваний среди взрослого населения [5, 12].

У детей Брянской области основное число всех заболеваний ЩЖ приходится на долю ДНЗ (78,6% в 2012 г.). Как и у взрослых, отмечаются территориальные отличия показателей распространенности заболеваний ЩЖ по районам области: заболеваемость ДНЗ по юго-западным территориям в 2012 г. составляла 96,9 случая на 1000 детского населения, по остальным — 19,1 случая. Удельный вес первичной

заболеваемости ДНЗ детского населения по области в целом за 2012 г. составил 64,8% всех диагностированных заболеваний ДНЗ, при детализации доли впервые выявленных ДНЗ по юго-западным районам и остальным территориям зафиксированы значения 74,1% и 56,4% соответственно. Синдром врожденной йодной недостаточности в 2012 г. регистрировался у 8–10 из 100 тыс. детей, при этом в 5 раз чаще на юго-западных территориях области; первичная заболеваемость врожденной йодной недостаточностью составляет 25% всех зарегистрированных случаев этого заболевания [12].

Положительные тенденции снижения как общей заболеваемости патологией ЩЖ, так и по отдельным нозологиям структуры заболеваний ЩЖ у взрослых и детей Брянской области наметились с 2015 г. и отражены далее в таблице 2. Однако, по данным на 2017 г., заболеваемость РЩЖ в Брянской области остается наибольшей в РФ — 425,5 на 100 тыс. населения в год [13].

Таблица 2. Официальные данные статистической отчетности по Брянской области: общая заболеваемость патологией щитовидной железы (в динамике у взрослых и детей), структура заболеваний щитовидной железы по нозологиям (в динамике у взрослых и детей)

Наименование классов и отдельных болезней	Код по МКБ-10	год				
		2016	2017	2018	2019	2020
0–14 лет						
(число зарегистрированных заболеваний на 1000 детского возраста)						
Болезни щитовидной железы	E00–E07	36,9	34,3	29,7	31,3	27,9
Из них: синдром врожденной йодной недостаточности	E00	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1
эндемический зоб, связанный с йодной недостаточностью	E01, E02	3,3	2,7	2,2	1,4	1,0
субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности и другие формы гипотиреоза	E02, E03	5,8	5,1	3,3	3,8	3,3
другие формы нетоксического зоба	E04	23,4	22,2	19,5	20,0	19,1
тиреотоксикоз	E05	0,09	0,07	0,05	0,03	0,05
тиреоидит	E06	2,2	1,8	1,7	1,8	1,5
15–17 лет						
(число зарегистрированных заболеваний на 1000 подросткового возраста)						
Болезни щитовидной железы	E00–E07	96,4	91,1	88,5	79,8	78,0
Из них: синдром врожденной йодной недостаточности	E00	0,1	0,1	0,1	0,03	0,03
эндемический зоб, связанный с йодной недостаточностью	E01, E02	8,5	8,2	6,7	5,3	5,4
субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности и другие формы гипотиреоза	E02, E03	10,0	8,6	7,9	6,1	6,7
другие формы нетоксического зоба	E04	55,0	55,3	54,4	51,7	49,9
тиреотоксикоз	E05	0,4	0,3	0,2	0,1	0,2
тиреоидит	E06	8,7	8,5	9,2	8,0	8,5
Взрослое население						
(число зарегистрированных заболеваний на 1000 взрослого населения)						
Болезни щитовидной железы	E00–E07	58,4	57,4	57,4	57,5	41,0
Из них: синдром врожденной йодной недостаточности	E00	-	-	-	-	-
эндемический зоб, связанный с йодной недостаточностью	E01, E02	7,5	7,1	6,6	6,4	4,6
субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности и другие формы гипотиреоза	E02, E03	5,3	4,9	4,4	4,8	3,3
другие формы нетоксического зоба	E04	31,7	32,8	33,5	33,9	24,0
тиреотоксикоз	E05	1,4	1,5	1,4	1,5	1,0
тиреоидит	E06	10,3	9,9	9,6	9,7	7,2

В аналитическом отчете, подготовленном в 2021 г. Национальным медицинским исследовательским центром эндокринологии, была дана оценка динамики эпидемиологических показателей тиреоидной патологии у населения РФ за период 2009–2018 гг. Согласно докладу за десятилетний период, отмечается статистически значимый рост распространенности различных форм зоба и тиреотоксикоза у всего населения РФ. В отношении заболеваемости синдромом врожденной йодной недостаточности выявлена лишь тенденция к росту (за 10 лет медиана заболеваемости составила 0,4 случая на 100 000 человек, медиана ежегодного прироста заболеваемости — 0,04 случая на 100 000 человек). Несмотря на то что в течение периода наблюдения число новых случаев различных форм зоба уменьшилось, распространенность зоба среди населения РФ не достигла своего спорадического уровня и остается по-прежнему высокой: 1,2% населения к 1 января 2019 г. [14].

Следует с сожалением констатировать, что организационные мероприятия по борьбе с ЙДЗ в Брянской области имеют неудовлетворительные результаты в виде сохранения относительно высокой распространенности зобной патологии среди взрослого и детского населения, что доказывает недостаточную их эффективность в условиях отсутствия массовой профилактики при помощи йодированной соли.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка йодной обеспеченности населения Брянской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в общеобразовательных школах трех районов Брянской области (гг. Брянск, Новозыбков и Клинцы).

В исследование были включены 337 школьников допубертатного возраста (8–10 лет), всем детям выполнено: измерение роста и веса непосредственно перед осмотром врача, включавшим пальпацию ЩЖ; УЗИ ЩЖ с использованием портативного аппарата LOGIQe (China) с мультимодальным линейным датчиком 10–15 МГц; определение концентрации йода в разовых порциях мочи.

Исследование проводилось одномоментно с 18 по 20 мая.

От всех родителей/опекунов детей получены информированные согласия на проведение обследования и обработку персональных данных. Разрешение локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России получено 25 марта 2020 г., протокол №5.

Место и время проведения исследования

Выполнение работ осуществлялось в период 17–20 мая 2021 г. в следующих районах Брянской области.

1. Город Брянск.
2. Город Клинцы (Клинцовский район).
3. Город Новозыбков (Новозыбковский район).

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Одна популяция.

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

Выбор школ и населенных пунктов выполнялся с учетом количества обучающихся и возможности обследовать не менее 30 школьников в возрасте 8–10 лет.

Выборка была сформирована методом систематического выбора с учетом обучения в школах не только детей, проживающих в данном городе, но и приезжающих из других населенных пунктов региона.

Дизайн исследования

Одномоментное популяционное исследование.

МЕТОДЫ

Всего в группу исследования были включены 337 детей допубертатного возраста (8–10 лет) (рис. 1) с нормальным физическим развитием. Исследование проводилось с 18 по 20 мая 2021 г. в общеобразовательных школах трех районов Брянской области — в гг. Брянск, Новозыбков и Клинцы (в каждом из районов группы обследуемых были сопоставимы по количеству детей).

Обследование проводилось в соответствии с рекомендациями ВОЗ [17] и включало: сбор анамнеза и оценку антропометрических показателей (рост, вес), осмотр врачом-эндокринологом с пальпацией ЩЖ, УЗИ ЩЖ, определение концентрации йода в разовых порциях мочи. Также проведено определение содержания йода в образцах пищевой поваренной соли, которая ежедневно используется в питании детей в семьях и при приготовлении пищи в столовых общеобразовательных школ.

Измерения роста и веса детей проводились во время осмотра специалистом. УЗИ ЩЖ с определением объема и эхоструктуры выполнялось в положении лежа с использованием портативного ультразвукового аппарата LOGIQe (China) с мультимодальным линейным датчиком 10–15 МГц. Соответствие объема ЩЖ нормативным показателям, разработанным Zimmermann M. и соавт., оценивалось с учетом площади поверхности тела и пола детей [15].

Все образцы мочи (n=337) в одноразовых микропробирках типа Эппендорф сразу же после получения подвергались заморозке при температуре –20–25°С для дальнейшего определения концентрации йода в моче с помощью церий-арсенитного метода (на базе клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России).

Качественное исследование на наличие йодата калия в образцах пищевой поваренной соли (n=344) осуществлялось на месте экспресс-методом, принцип которого заключается в изменении окраски раствора крахмала при выделении свободного йода из соли после обработки ее тест-раствором. Степень изменения окраски оценивается визуально.

От всех родителей/опекунов детей получены информированные согласия на проведение обследования и обработку персональных данных. Разрешение локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России получено 25 марта 2020 г., протокол №5.



Рисунок 1. Сотрудники ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» проводят обследование детей в Брянской области.

Статистический анализ

Данные представлены в виде абсолютных значений и процентов от общего количества. Для описательного статистического анализа концентрации йода в моче были использованы значения медианы и частотного распределения.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России от 25 марта 2020 г. (протокол № 5).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам обследования 337 детей младшего школьного возраста мКЙМ составила 98,3 мкг/л и варьирует от 91,5 до 111,5 мкг/л в обследованных районах,

доля проб мочи со сниженной концентрацией йода составила 50,1% (рис. 2).

Доля йодированной соли, употребляемой в семьях школьников районов исследования, составила 17,8% (диапазон значений от 15,6 до 19%), что свидетельствует о крайне низком уровне потребления йодированной соли населением (рис. 3а, 3б).

Вся соль, используемая для приготовления пищи в школьных столовых районов исследования, была йодированной, что подтверждает соблюдение требований СанПиН 2.4.5.2409–08 для общеобразовательных учреждений (Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 23.07.2008 г. №45 в редакции от 25.03.2019 г.).

По данным УЗИ ЩЖ у 17% обследованных детей был выявлен диффузный зоб, частота зоба в исследуемой выборке варьировала от 9,4 до 29%.

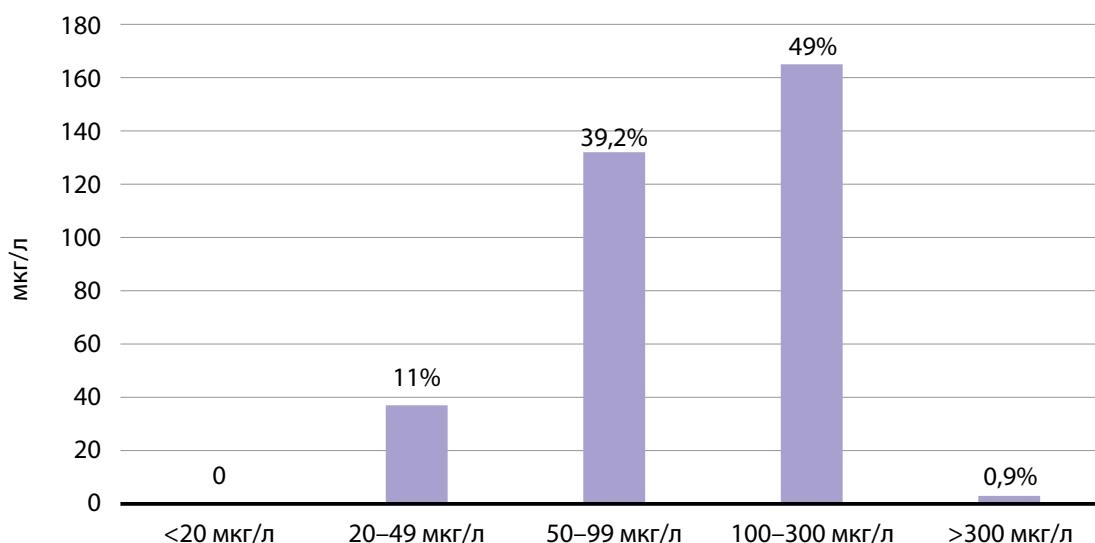


Рисунок 2. Анализ частотного распределения концентрации йода в моче у обследованных школьников.

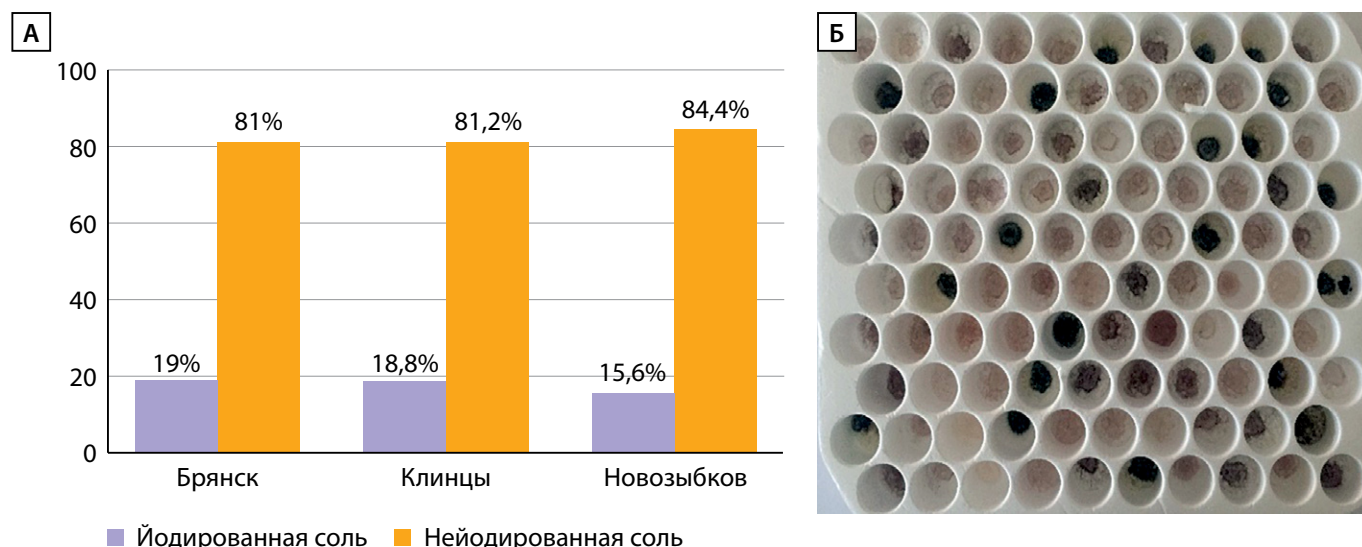


Рисунок 3. А. Результаты определения наличия йода в пищевой соли из домохозяйств. **Б.** Фото результата экспресс-теста на определение наличия йода в пищевой соли (темно-синее окрашивание образцов соли подтверждает наличие в них йодата калия).

Пальпаторное определение размеров ЩЖ является доступным методом и при достаточном опыте исследователя обладает хорошим показателем чувствительности в случае высокой распространенности зоба в популяции и/или преобладания больших степеней увеличения ЩЖ. По нашим данным, пальпация ЩЖ показала сопоставимую с УЗИ выявляемость зоба с незначительной переоценкой частоты его распространенности — в среднем при пальпации распространенность диффузного зоба составила 23,3%.

Результаты проведенных исследований в населенных пунктах Брянской области представлены в таблице 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Бедность почв Брянской области йодом обуславливает широкое распространение ИДЗ [8]. В 1986 г. загрязнение техногенными радионуклидами в результате аварии на ЧАЭС значительно увеличило заболеваемость ЩЖ в области, особенно у детей и подростков. С 1996 г. на территории Брянской области были предприняты попытки по устранению ИД посредством принятия региональных целевых программ, включающих мероприятия по скринингу тиреоидной патологии, обогащению продуктов питания йодом и индивидуальной профилактике среди декретированных контингентов, пропаганде использования йодированной соли. Однако результаты проведенного анализа свиде-

тельствуют о том, что даже комплекс перечисленных мер не обладает достаточной эффективностью и проблема ИДЗ остается нерешенной — в настоящее время в Брянской области нет действующей программы массовой профилактики ИДЗ.

Результаты очередного мониторинга показывают сохранение дефицита йода в питании населения Брянской области и в целом совпадают с выявленными тенденциями и выводами сопоставимых исследований, выполненных по аналогичному дизайну в Республике Крым и Республике Тыва в 2020 г. [16, 17].

В Брянской области, на фоне крайне низкого уровня использования пищевой йодированной соли в домохозяйствах (17,8%), умеренное снижение мКЙМ (98,3 мкг/л) не позволяет считать потребление йода достаточным для всего населения региона. Соблюдение требований СанПиН 2.4.5.2409–08, устанавливающего обязательное использование йодированной соли в школьном питании с начала 2020 г., подтверждено проверками соли в школьных столовых районах исследования, в связи с чем потребление йода и показатели его экскреции с мочой у детей школьного возраста могут быть несколько выше истинного уровня и неточно отражать обеспеченность йодом всей популяции.

Степень тяжести ИДЗ в Брянской области, определяемая на основании показателей величины экскреции йода с мочой и распространенности зоба

Таблица 3. Результаты исследований в населенных пунктах Брянской области

Населенный пункт	Распространенность диффузного зоба, %		мКЙМ, мкг/л	Доля йодированной соли, %
	по данным УЗИ	по данным пальпации		
г. Брянск	9,4	10,7	111,5	19
г. Новozyбков	12,5	15,3	92	15,6
г. Клинцы	29	44	91,5	18,8
Среднее значение для Брянской области	16,96	23,3	98,3	17,8

у детей по данным УЗИ, соответствует эпидемиологическим критериям легкой степени тяжести (до 99 мкг/л и 19,9% по соответствующим критериям). При этом следует отметить, что степень выраженности йодного дефицита у школьников, проживающих в менее крупных населенных пунктах, была более значительной по сравнению с городскими жителями. Так, наиболее неблагоприятная эпидемиологическая ситуация выявлена у детей Клинцовского района: мКЙМ — 91,5 мкг/л, распространенность зоба — 29%, тогда как у городского населения Брянска эти показатели лучше: 111,5 мкг/л и 9,4% соответственно. Наиболее вероятным объяснением большей частоты зоба у детей Клинцовского района является предположение разницы пищевых рационов жителей областей. Если в питании городского населения преобладают продукты промышленного производства, обогащенные микроэлементами, и «привозные» морепродукты, то жители сельской местности в большей степени традиционно употребляют в пищу продукты местного происхождения (в том числе самостоятельно выращенные/полученные).

Также обращает на себя внимание величина распространенности зобных изменений ЩЖ в Брянской области (до 29%) на фоне диапазона значений мКЙМ от 91,5 до 111,5 мкг/л. В формировании зобной эндемии, очевидно, помимо ЙД, могут участвовать и другие факторы, что подводит к необходимости проведения дальнейших эпидемиологических исследований с включением большего числа участников и районов, а также углубленного сравнительного анализа с данными по другим регионам РФ [17].

Пальпаторная оценка размеров ЩЖ у детей, приводящая к гипердиагностике размеров зоба в условиях легкой степени йодной недостаточности, очевидно, не может быть достаточным методом для выявления ЙДЗ в рамках критериев проведения эпидемиологических обследований. При этом нельзя упускать доступность и продемонстрированную чувствительность методики, которая является ценным инструментом для врачей, определяя показания для дополнительных методов обследования.

Разработка региональной профилактической программы, ее реализация и регулярный мониторинг эффективности, пропаганда использования йодированной соли и повышение общественной информированности о проблемах, ассоциированных с дефицитом йода, безусловно, являются важными составляющими комплекса медико-социальных мероприятий по ликвидации заболеваний, связанных с дефицитом йода в Брянской области.

Клиническая значимость результатов

Клиническая значимость полученных результатов состоит в комплексной оценке состояния йодной обеспеченности и зобной эндемии и необходимости принятия программ профилактики ЙДЗ на территории Брянской области.

Направления дальнейших исследований

В продолжение работы, при согласовании с Департаментом здравоохранения Брянской области, планируются проведение исследований с включением других

районов области и сопоставление полученных данных с результатами неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз, а также исследования йодной обеспеченности беременных и кормящих женщин на фоне массовой йодной профилактики.

Выводы

Результаты эпидемиологического исследования свидетельствуют о недостаточной обеспеченности йодом населения Брянской области: показатель мКЙМ составляет 98,3 мкг/л, поскольку доля домохозяйств, использующих йодированную соль, крайне низкая (17,8%), что не соответствует рекомендациям ВОЗ для регионов с природным дефицитом йода (от 90% и более).

В целом для Брянской области характерна легкая степень тяжести ЙДЗ с частотой распространения зоба у детей по данным УЗИ в среднем 17% (варьировала от 9,4 до 29%).

Анализ полученных в ходе обследования данных выявил характерные для йододефицитных регионов закономерности: с нарастанием степени йодной недостаточности увеличивается частота зоба у детей младшего школьного возраста (наиболее неблагоприятная эпидемиологическая ситуация зафиксирована в Клинцовском районе, где доля зоба у детей составила 29%, при мКЙМ 91,5 мкг/л и низкой доле йодированной соли — 18,8%).

Проявления зобной эндемии более выражены у детей, проживающих в менее крупных населенных пунктах, чем у городских жителей (зоб по УЗИ выявлен у 29% и 9,4% детей соответственно), в этих же населенных пунктах уровень использования йодированной соли в пище был ниже.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Контрольно-эпидемиологическое исследование, проведенное ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 2021 г. с целью оценки текущей ситуации по йодной обеспеченности населения Брянской области, подтвердило, что, несмотря на принимаемые меры, сохраняется дефицит йода в питании. Таким образом, ЙД продолжает оказывать негативное влияние на здоровье детей, неизбежно приводя к крайне неблагоприятным последствиям для всего населения региона, пострадавшего от радиоактивного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС.

Выявленное в Брянской области неадекватное потребление йода в очередной раз демонстрирует неэффективность существующей в России «добровольной модели» профилактики ЙДЗ: наличие ЙД легкой степени и зобной эндемии у детей на фоне крайне низкого использования йодированной соли в домохозяйствах.

Отечественный и мировой опыт борьбы с ЙДЗ свидетельствует, что единственно действенной мерой по ликвидации дефицита йода в питании является массовая профилактика йодированной солью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания: «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных

и йододефицитных тиреопатий как основа профилактики осложнений и персонализации лечения», Рег. № АААА-А20-120011790180-4.

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

Участие авторов. Все авторы принимали непосредственное участие в проведении обследования детей в Брянской области и анализе результатов, внесли значимый вклад в 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.

Благодарности. Авторы выражают признательность Департаменту здравоохранения Брянской области в лице Мосина Виталия

Валерьевича, врио по руководству департаментом, отдельно заместителю директора Департамента здравоохранения Чирковой Ольге Ивановне и консультанту Департамента здравоохранения Сориной Ольге Васильевне за содействие в реализации исследования и предоставлении данных государственной статистики и постановлений Администрации Брянской области. Авторы благодарят главного внештатного специалиста эндокринолога Департамента здравоохранения Брянской области Оглоблину Галину Ярославовну и главного внештатного детского специалиста эндокринолога Департамента здравоохранения Брянской области Фетисову Аллу Валерьяновну за всестороннее участие в подготовке, координации и проведении исследования, а также руководителей и сотрудников медицинских организаций и директоров общеобразовательных школ в районах проведения исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации / Под ред. Дедова И.И., Герасимова Г.А., Свириденко Н.Ю. — М.: 1999. 32 с. [Dedov II. Iododeficiency diseases in the Russian Federation. Ed. by Dedov II, Gerasimov GA, Sviridenko NYu. Moscow; 1999. 32 p. (In Russ.).]
2. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабирова Ф.М., Герасимов Г.А. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. — М.: ОАО «Конт-Принт»; 2012. 232 с. [Troshina EA, Platonova NM, Abdulkhabirova FM, Gerasimov GA. Iododeficiency diseases in the Russian Federation: time for decision. Ed. by Dedov II, Mel'nikhenko GA. Moscow: OAO «Konti-Print»; 2012. 232 p. (In Russ.).]
3. Yadav K, Pandav C. National Iodine Deficiency Disorders Control Programme: Current status & future strategy. *Indian J Med Res.* 2018;148(5):503. doi: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1717_18
4. Герасимов Г.А., Фигге Д. Чернобыль: двадцать лет спустя // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2006. — Т. 2. — № 2. — С. 5-14. [Gerasimov GA, Figge D. Chernobyl: 'dvadtsat' let spustya. *Clinical and experimental thyroidology*. 2006;2(2):5-14. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/ket2006225-14>
5. Доклад Об исполнении программы «Предупреждение и лечение заболеваний щитовидной железы на территории Брянской области» в 2001-2002 гг. [Doklad Ob ispolnenii programmy «Preduprezhdenie i lechenie zabolevaniy shchitovidnoi zhelezy na territorii Bryanskoi oblasti» v 2001-2002 gg. (In Russ.).]
6. Коробова Е.М., Берёзкин В.Ю., Колмыкова Л.И., и др. Дефицит йода в агроландшафтах Брянской области // *Вестник РУДН, серия Экология и безопасность жизнедеятельности*. — 2016 — № 3. — С. 57-65. [Korobova EM, Berezkin VYu, Kolmykova LI, et al. Iodine deficiency in agricultural landscapes of the Bryansk Region. *Vestnik RUDN, seriya Ekologiya i bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti*. 2016;3:57-65. (In Russ.).]
7. Gerasimov G, Alexandrova G, Arbuzova M, et al. *Iodine deficiency disorders (IDD) in regions of Russia affected by Chernobyl*. In Karaoglou A, Desmet G, Kelly GN, Menzel HG, editors. The radiological consequences of the Chernobyl accident. Brussels: European Commission; 1996:813-815.
8. Яковлева И.Н. Заболевания щитовидной железы у детей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС: эпидемиология, патогенез, обоснование тактики лечения, профилактика: Автореферат дис. ... доктора медицинских наук. — М.; 2008. [Yakovleva IN. *Zabolevaniya shchitovidnoi zhelezy u detei, podvergnshikhsya radiatsionnomu vozdeistviyu v rezul'tate avarii na Chernobyl'skoi AES: epidemiologiya, patogenez, obosnovanie taktiki lecheniya, profilaktika*: [dissertation]. M.; 2008. (In Russ.).]
9. Remennik LV, Starinsky VV, Mokina VD, et al. *Malignant Neoplasms on the Territories of Russia Damaged Owing to the Chernobyl Accident. The radiological consequences of the Chernobyl accident*. Brussels: European Commission. 1996: 825-828.
10. Stsazhko VA, Tsyb AF, Tronko ND, et al. Childhood thyroid cancer since accident at Chernobyl. *BMJ*. 1995;310(6982):801-801. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6982.801>
11. Tsyb AF, Parshkov EM, Ivanov VK, et al. *Disease indices of thyroid and their dose dependence in children and adolescents affected as a result of the Chernobyl accident*. Ed. by Nagataki S. Amsterdam: Elsevier Science; 1994:9-19.
12. Формы госстатотчетности №63 «Сведения о заболеваниях, связанных с микронутриентной недостаточностью» (2010-2012 гг.). [Formy gosstatotchetnosti №63 «Svedeniya o zabolevaniyakh, svyazannykh s mikronutrientnoi nedostatochnost'yu» (2010-2012 gg.). (In Russ.).]
13. *Злокачественные новообразования в России в 2017 году* / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. 250 с. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu. Ed by Kaprina AD, Starinskogo VV, Petrovoi GV. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2018. 250 p. (In Russ.).]
14. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2018 гг. // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №2. — С. 10-19. [Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: analytical report for the period 2009–2018. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):10-19. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12433>
15. 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>
16. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Сеньюшкина Е.С., и др. Мониторинг эффективности программы профилактики заболеваний, связанных с дефицитом йода в Республике Тыва // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №1. — С. 60-68. [Troshina EA, Mazurina NV, Senyushkina ES, et al. Monitoring of iodine deficiency disorders in the Republic of Tyva. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(1):60-68. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12715>
17. Трошина Е.А., Сеньюшкина Е.С., Маколина Н.П., и др. Йододефицитные заболевания: текущее состояние проблемы в Республике Крым // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2020. — Т. 16. — №4. — С. 19-27. [Troshina EA, Senyushkina ES, Makolina NP, et al. Iodine Deficiency Disorders: Current State of the Problem in the Republic of Crimea. *Clin Exp Thyroidol*. 2021;16(4):19-27. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/ket12700>

Рукопись получена: 29.07.2021. Одобрена к публикации: 03.08.2021. Опубликовано online: 10.09.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Сенюшкина Евгения Семеновна**, научный сотрудник [Evgeniya S. Senyushkina, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7960-8315>; eLibrary SPIN: 4250-5123; e-mail: EvgeniyaSenyushkina@yandex.ru

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

Маколина Наталья Павловна, н.с. [Natalya P. Makolina, MD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-7574>; eLibrary SPIN: 7210-9512; e-mail: makolina.natalia@endocrincentr.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8303-3825> (/0000-0001-8303-3825); eLibrary SPIN: 2794-0008;
e-mail: nikankina.larisa@endocrincentr.ru

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

Фетисова Алла Валериановна [Alla V. Fetisova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9667-9457>;
eLibrary SPIN: 3420-7859; e-mail: Lihva5@inbox.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А., Маколина Н.П., Сенюшкина Е.С., Никанкина Л.В., Малышева Н.М., Фетисова А.В. Йододефицитные заболевания: текущее состояние проблемы в Брянской области // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 84-93. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12793>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Makolina NP, Senyushkina ES, Nikankina LV, Malysheva NM, Fetisova AV. Iodine Deficiency Disorders: Current State of the Problem in the Bryansk Region. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):84-93. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12793>

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРВИЧНОМУ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗУ, КРАТКАЯ ВЕРСИЯ



© Н.Г. Мокрышева¹, А.К. Еремкина^{1*}, С.С. Мирная², Ю.А. Крупинова¹, И.А. Воронкова¹, И.В. Ким¹, Д.Г. Бельцевич¹, Н.С. Кузнецов¹, Е.А. Пигарова¹, Л.Я. Рожинская¹, М.В. Дегтярев¹, Л.В. Егшатын¹, П.О. Румянцев³, Е.Н. Андреева¹, М.Б. Анциферов⁴, Н.В. Маркина⁴, И.В. Крюкова⁵, Т.Л. Каронова⁶, С.В. Лукьянов⁷, И.В. Слепцов⁸, Н.Б. Чагай⁹, Г.А. Мельниченко¹, И.И. Дедов¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²ООО «Сеть семейных медицинских центров», Москва, Россия

³Международный медицинский центр «СОГАЗ», Санкт-Петербург, Россия

⁴Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

⁵Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

⁶Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

⁷Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

⁸Санкт-Петербургский многопрофильный центр, Санкт-Петербург, Россия

⁹Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при верхненормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ). ПГПТ проявляется полиорганными нарушениями различной степени выраженности и, как следствие, может приводить к существенному снижению качества жизни, инвалидизации пациентов, повышенному риску преждевременной смерти. Гиперкальциемия и катаболическое действие ПТГ на клетки различных органов рассматриваются как основные патогенетические механизмы развития осложнений при ПГПТ. За последние десятилетия отмечено резкое увеличение заболеваемости ПГПТ, в основном за счет выявления мягких форм заболевания, что прежде всего обусловлено совершенствованием методов диагностики и внедрением скрининга кальциемии в странах Северной Америки, Западной Европы и Азии. Увеличение выявляемости ПГПТ, многообразие клинических проявлений и форм этого заболевания привело к тому, что эти пациенты стали попадать в поле зрения различных специалистов — терапевтов, ревматологов, урологов, нефрологов, кардиологов и других врачей. В статье изложены основные тезисы клинических рекомендаций по ведению пациентов с ПГПТ, утвержденных Минздравом России в 2020 г. Изложены алгоритмы лабораторной и инструментальной диагностики, дифференциально-диагностических проб, рассмотрены вопросы хирургической и консервативной тактики ведения, динамического наблюдения за пациентами с данной нозологией. Отдельно выделены рекомендации для особых групп пациентов — наследственные формы ПГПТ, злокачественное поражение ОЩЖ, течение ПГПТ при беременности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: околощитовидные железы; первичный гиперпаратиреоз; паратгормон; витамин D; остеопороз; патологические переломы; нефролитиаз.



THE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM, SHORT VERSION

© Natalia G. Mokrysheva¹, Anna K. Eremkina^{1*}, Julia A. Krupinova¹, Svetlana S. Mirnaya², Ilya A. Voronkova¹, Ilya V. Kim¹, Dmitry G. Beltsevich¹, Nikolay S. Kuznetsov¹, Ekaterina A. Pigarova¹, Liudmila Ya. Rozhinskaya¹, Michael V. Degtyarev¹, Lilit V. Egshatyan¹, Pavel O. Rumiantsev³, Elena N. Andreeva¹, Mikhail B. Antsiferov⁵, Natalia V. Markina⁴, Irina V. Kryukova⁵, Tatiana L. Karonova⁶, Stanislav V. Lukyanov⁷, Ilya V. Sleptcov⁸, Natalia B. Chagai⁹, Galina A. Melnichenko¹, Ivan I. Dedov¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Family Medical Centers Network, Moscow, Russia

³International Medical Center «SOGAZ», St. Petersburg, Russia

⁴Moscow Health Care Department, Endocrinology Dispanserium, Moscow, Russia

⁵M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

⁶Almazov National Medical Research Centre St. Petersburg, Russia

⁷Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

⁸Saint-Petersburg State University (SPSU) N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, St. Petersburg, Russia

⁹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is an endocrine disorder of parathyroid glands characterized by excessive secretion of parathyroid hormone (PTH) with an upper normal or elevated blood calcium level. Classical PHPT refers to a symptomatic, multi-system disorder, which can lead to a significant decrease in the quality of life, disability of patients, and even an increased risk of premature death. Hypercalcemia and the catabolic effect of PTH on various cells are considered as the main pathogenetic mechanisms of the PHPT associated complications. In the last two decades, there has been an increase in the incidence of PHPT, mainly due to the mild forms of the disease, primarily due to the routine calcium screening in North America, Western Europe and, Asia. High prevalence of the disease, as well as the variety of clinical manifestations, cause the attention of different specialists - physicians, rheumatologists, urologists, nephrologists, cardiologists and other doctors. This review covers the main issues of Russian guidelines for the management of PHPT, approved in 2020, including laboratory and instrumental methods, differential diagnosis, surgical and conservative approach, short-term and long-term follow-up. This guideline also includes the recommendations for special groups of patients with hereditary forms of PHPT, parathyroid carcinoma, PHPT during pregnancy.

KEYWORDS: *parathyroid glands; primary hyperparathyroidism; parathyroid hormone; vitamin D; osteoporosis; low trauma fractures; nephrolithiasis.*

ВВЕДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией ПТГ при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ). ПГПТ проявляется полиорганными нарушениями различной степени выраженности и, как следствие, может приводить к существенному снижению качества жизни, инвалидизации пациентов, повышенному риску преждевременной смерти [1]. ПГПТ в 85–90% случаев обусловлен солитарной аденомой ОЩЖ, в 5–10% случаев — множественными аденомами или гиперплазией нескольких/всех ОЩЖ; в 1% — раком ОЩЖ. В 90–95% случаев ПГПТ является sporadическим, около 5–10% составляют наследственные формы, которые проявляются изолированной патологией ОЩЖ или протекают в сочетании с другими компонентами генетически детерминированных синдромов [2].

Патогенез опухолей ОЩЖ изучен недостаточно, в литературе обсуждается влияние некоторых протоонкогенов и генов супрессоров опухолевой активности на развитие новообразований. В качестве предположительных механизмов запуска гиперплазии с последующей трансформацией в аденому ОЩЖ рассматриваются хронический дефицит витамина D и усиление его инактивации в печени [3]. В ряде случаев sporadического ПГПТ определяются мутации в генах *MEN1*, *CDC73*, *CASR*, реже *CDK1s*, *EZH2*, *POT1* [4].

ПГПТ, сопровождающийся множественными гиперплазиями или аденомами ОЩЖ, часто связан с наследственными синдромами. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) ассоциирован с мутациями в гене-супрессоре опухолевого роста *MEN1*; синдром МЭН-2 — с мутациями протоонкогена *RET*; синдром МЭН-4 развивается вследствие мутации ингибитора циклинзависимой киназы *CDKN1B* [5]. Синдром гиперпаратиреоза с опухолью нижней челюсти (НПТ-ЖТ) ассоциирован с мутациями в гене *CDC73*, кодирующем белок парафибромин [6]. Семейный изолированный гиперпаратиреоз (FIHP) характеризуется развитием опухолей одной или нескольких ОЩЖ и отсутствием других новообразований эндокринных и неэндокринных органов, иногда может представлять собой неполный вариант других синдромов (МЭН-1, НПТ-ЖТ). FIHP может быть обусловлен мутациями в генах *MEN1*, *CASR* и *CDC73*, но чаще генетическая причина остается неизвестной [7]. Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (FHH) — генетически гетерогенное заболевание, обусловленное мутациями в генах *CASR*, *Ga11*, *AP2S1*, требует проведения дифференциальной диагностики с ПГПТ [5].

За последние десятилетия произошли существенные изменения в представлениях об эпидемиологии заболевания. Отмечено резкое увеличение выявляемости ПГПТ, в том числе за счет бессимптомных форм, не сопровождающихся высокой гиперкальциемией. Указанные изменения обусловлены прежде всего появлением автоматических биохимических анализаторов и активным внедрением повсеместного определения уровня кальция в странах Северной Америки, Западной Европы и Китае. В общей популяции распространенность ПГПТ составляет в среднем 0,86–1% [8]. ПГПТ может

встречаться во всех возрастных группах, включая детей и подростков. Однако совокупность фактических данных свидетельствует о том, что частота возникновения ПГПТ увеличивается с возрастом, и средний возраст на момент постановки диагноза составляет 54–59 лет [9]. Большинство пациентов при sporadическом ПГПТ — женщины в постменопаузе с развитием заболевания в течение первого десятилетия после наступления менопаузы. Соотношение мужчин и женщин в среднем 1:3 [9].

У большей части пациентов в Российской Федерации гиперкальциемия диагностируется отсроченно, поскольку определение содержания кальция не входит в общетерапевтический биохимический анализ крови. Это создает предпосылки для позднего выявления гиперпаратиреоза. В Российской Федерации широкомасштабных эпидемиологических исследований не проводилось. По результатам анализа 1914 пациентов с ПГПТ (Российский регистр пациентов с первичным гиперпаратиреозом) на декабрь 2017 г. наблюдается возрастание распространенности заболевания по г. Москве. В 2017 г. она составила 13 случаев на 100 000 взрослого населения (2016 г. — 5,6 случая, на 2010 г. — 4 случая на 100 000 взрослого населения). По Московской области распространенность ПГПТ на декабрь 2017 г. составила 3,4 случая на 100 000 взрослого населения (по сравнению с 2014 г. — 0,25 случаев). Несмотря на повышение распространенности, полученные данные не соответствуют частоте гиперкальциемии, обнаруженной по данным пилотного скрининга уровня кальция среди взрослого населения. В основном преобладали манифестные формы ПГПТ — в 67% случаев, бессимптомное течение заболевания определялось в 33%, в то время как в странах Европы, Северной Америки уже к 2004 г. частота манифестных форм не превышала 20%.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Симптомный (манифестный) ПГПТ характеризуется наличием «классических» проявлений заболевания, к которым относят костные (остеопороз, низкотравматичные переломы и фиброзно-кистозный остеоит) и висцеральные нарушения (нефролитиаз, язвенная болезнь верхних отделов слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)). В настоящее время к пациентам с **бессимптомным ПГПТ (ранее классифицировали как мягкую форму)** относят лиц, не имеющих специфических проявлений заболевания, при этом диагностика заболевания, как правило, происходит на этапе рутинного скрининга кальция. Ряд исследований свидетельствует о возможности длительного доброкачественного течения бессимптомного ПГПТ у большинства пациентов. Однако у некоторых пациентов с течением времени отмечается прогрессирование заболевания с развитием специфической симптоматики [9].

Наиболее часто диагностируется **гиперкальциемический вариант ПГПТ**, характеризующийся повышением уровня кальция сыворотки крови в сочетании с повышенным (редко высоко-нормальным) уровнем интактного ПТГ (иПТГ). Однако ПГПТ не всегда сопровождается повышением уровня кальция крови выше верхней границы референсного диапазона. Нормокальциемия может быть транзиторной при гиперкальциемическом

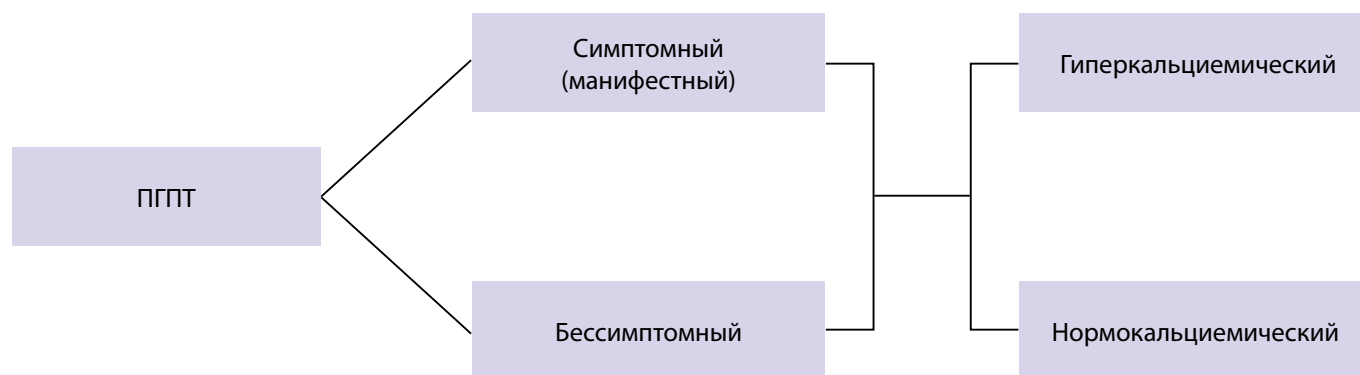


Рисунок 1. Классификация ПГПТ

варианте и стойкой при нормокальциемическом варианте заболевания. **Нормокальциемический вариант ПГПТ (нПГПТ)** характеризуется неизменно верхненормальным уровнем общего и ионизированного кальция (Ca^{++}) в сыворотке крови в сочетании со стойким повышением уровня иПТГ, в отсутствие очевидных причин вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) (дефицит витамина D, патология печени и почек, синдром мальабсорбции, гиперкальциурии и др.) [9, 10]. Классификация ПГПТ представлена на рис. 1.

КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

- Диагноз гиперкальциемической формы ПГПТ **рекомендуется** устанавливать у пациентов при наличии гиперкальциемии в сочетании со стойким повышением уровня иПТГ или высоконормальным уровнем иПТГ (на верхней границе референсного интервала, но не выходящий за его пределы), исключив семейную доброкачественную гипокальциурическую гиперкальциемию с целью решения о проведении дополнительного обследования и выбора оптимальной тактики лечения [11–13].
- Диагноз нПГПТ **рекомендуется** устанавливать у пациентов при наличии следующих критериев [14–27]:
 - стойкое сохранение показателей альбумин-скорректированного и Ca^{++} в референсном диапазоне за весь период наблюдения при повышенном уровне иПТГ (минимум двукратное определение в интервале 3–6 мес);
 - исключение возможных вторичных причин гиперпаратиреоза (прежде всего дефицита/недостаточности витамина D ($25(\text{OH})\text{D} \leq 30$ нг/мл) и ХБП (СКФ) ≤ 60 мл/мин));
 - отсутствие гиперкальциурии.

УУР С (УДД — 4)

ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

- Определение уровня кальция сыворотки крови **рекомендуется** пациентам, имеющим одно или несколько из следующих клинических состояний и/или признаков, с целью принятия решения о дальнейшем обследовании на предмет исключения или верификации ПГПТ:

- клинические симптомы гиперкальциемии, включая инсипидарный синдром (полиурия/никтурия/полидипсия, не обусловленные сахарным или несахарным диабетом); тошноту, рвоту, снижение аппетита, дегидратацию [28, 29];

УУР С (УДД — 4)

- остеопороз или предшествующие низкотравматичные переломы в анамнезе (особенно переломы шейки бедра, переломы дистального отдела костей предплечья), клинические проявления фиброзно-кистозного остеита, включая деформации скелета, боли в ребрах [30–34];

УУР В (УДД — 3)

- нефролитиаз (особенно рецидивирующий), нефрокальциноз [34–40];

УУР В (УДД — 2)

- рецидивирующая язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, калькулезный панкреатит [41–43].

УУР С (УДД — 4)

Комментарии: клинические проявления ПГПТ в большинстве случаев обусловлены гиперкальциемией. Легкая гиперкальциемия (общий кальций < 3 ммоль/л (12 мг/дл)) может длительно оставаться бессимптомной или проявляться в виде неспецифических жалоб, таких как общая и мышечная слабость, утомляемость, снижение эмоционального фона. Умеренная гиперкальциемия (общий кальций сыворотки крови > 3 – $3,5$ ммоль/л (12–14 мг/дл)) при хроническом течении может протекать с минимальной симптоматикой. Быстро прогрессирующая гиперкальциемия может сопровождаться ухудшением состояния в виде появления таких симптомов, как полиурия, полидипсия, дегидратация, снижение аппетита, тошнота, мышечная слабость. У пациентов с тяжелой гиперкальциемией (общий кальций сыворотки крови $> 3,5$ ммоль/л (14 мг/дл)) отмечается высокий риск гиперкальциемического криза [44, 45]. При сборе анамнеза необходимо учитывать прием препаратов, влияющих на фосфорно-кальциевый обмен таб. 1.

Нефролитиаз — одно из основных осложнений ПГПТ. В 10% случаев симптомный нефролитиаз при ПГПТ характеризуется рецидивирующим течением с частыми приступами почечной колики [40, 46]. Распространенность ПГПТ среди больных с мочекаменной болезнью может значительно превышать общепопуляционные значе-

Таблица 1. Препараты, влияющие на показатели фосфорно-кальциевого обмена

Наименование препарата	Механизм действия
Гидрохлоротиазид**	Увеличение реабсорбции Ca^{++} в почках
Препараты лития	Повышение порога чувствительности ОЩЖ с увеличением уровня кальция и иПТГ крови
Бисфосфонаты (M05BA)	Развитие гипокальциемии вследствие угнетения процессов костной резорбции
деносумаб**	Развитие гипокальциемии вследствие угнетения процессов костной резорбции
цинакальцет**	Кальцимиметическое действие со снижением концентрации иПТГ и, как следствие, уменьшение содержания кальция в сыворотке крови
терипаратид**	Рекомбинантный человеческий ПТГ, подобно эндогенному гормону увеличивает кишечную абсорбцию и канальцевую реабсорбцию кальция, потенциально может определяться в рамках гормонального анализа
Витамин D и его производные	Риск передозировки при уровне $25(\text{OH})\text{D}$ более 100 нг/мл Назначение активных альфакальцидола** или кальцитриола** в дозе 0,5 мкг в сутки и более может способствовать развитию гиперкальциемии

ния и достигать 3,2–5% [35–39]. Чаще стали диагностироваться «молчащие» формы заболевания (бессимптомный нефролитиаз/нефрокальциноз), выявляемые при проведении визуализирующих методов исследования (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) почек) [47].

В настоящее время фиброзно-кистозный остеит как наиболее тяжелое костное проявление ПГПТ диагностируется значительно реже, тем не менее пациенты могут сообщать о множественных перенесенных низкотравматичных переломах, деформациях скелета и изменении походки. При бессимптомном течении ПГПТ патологические изменения скелета верифицируются, как правило, при снижении минеральной плотности кости (МПК) по результатам рентгенденситометрии [2, 48].

Необходим тщательный сбор анамнеза касательно других симптомов, ассоциированных с ПГПТ, включая язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, острый панкреатит, чаще ассоциированные с умеренной и тяжелой гиперкальциемией [49].

Проявления со стороны мышечной системы, включающие проксимальную мышечную слабость и атрофию, в настоящее время редки, но многие пациенты с ПГПТ предъявляют субъективные жалобы на повышенную утомляемость и генерализованную слабость [50–52]. Ранее к классическим психическим проявлениям ПГПТ относили тяжелое нарушение когнитивных функций и сознания, острый психоз, но они, как правило являются следствием тяжелой гиперкальциемии. В настоящее время все чаще сообщается об умеренных психических расстройствах, таких, как усталость, депрессия, эмоциональная лабильность, нарушения сна, ухудшение памяти и неспособность сконцентрироваться.

Необходим тщательный сбор персонального и семейного анамнеза при подозрении на синдромальные формы эндокринопатий.

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

- Пациентам с подозрением на ПГПТ **рекомендуется** оценка общего физического состояния, роста (снижение роста на 2 см и более за 1–3 года или на 4 см и более за всю жизнь), нарушений походки, состояния мышц и скелета (деформации, переломы), наличия костных разрастаний в области лицевой части черепа, крупных суставов, трубчатых костей с целью выявления характерных проявлений заболевания со стороны костной системы [8, 53].

УУР С (УДД — 5)

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагноз ПГПТ основывается только на данных лабораторного обследования.

- Пациентам с впервые выявленной гиперкальциемией **рекомендуется** повторное определение уровня общего кальция, альбумина (с расчетом альбумин-скорректированного кальция) и/или Ca^{++} с целью исключения ложноположительных результатов лабораторных анализов [12, 54, 55].

УУР С (УДД — 4)

Комментарии: при подозрении на ПГПТ первоначально рекомендуется определение уровня альбумин-скорректированного кальция крови, при этом гиперкальциемия должна быть подтверждена более чем в одном измерении, прежде чем пациенту будет назначено расширенное обследование. Корректировка кальция на уровень альбумина крови необходима с целью исключения ложно завышенных или ложно заниженных показателей кальциемии при изменении концентрации плазменных белков [55]. Коррекция общего кальция рекомендуется при уровне альбумина менее 40 г/л и более 45 г/л. Ложных результатов можно также избежать путем прямого определения Ca^{++} [12]. Этот показатель менее вариабельный, однако для его определения необходимо специальное оборудование — анализатор

с использованием ион-селективных электродов, доступность которого в клинических лабораториях может быть лимитирована.

Формулы для расчета альбумин-скорректированного кальция:

общий кальций плазмы (ммоль/л) = измеренный уровень общего кальция плазмы (ммоль/л) + 0,02 × (40 - измеренный уровень альбумина плазмы (г/л))
общий кальций плазмы (мг/дл) = измеренный уровень общего кальция плазмы (мг/дл) + 0,8 × (4 - измеренный уровень альбумина плазмы (г/дл))
коэффициент пересчета: [кальций] мг/дл × 0,25 = [кальций] ммоль/л

- С целью верификации диагноза пациентам с подозрением на ПГПТ **рекомендуется** определение уровня общего кальция, альбумина (с расчетом альбумин-скорректированного кальция) и/или Ca^{++} , исследование уровня паратиреоидного гормона в крови (иПТГ) [12, 13, 55–60].

УУР В (УДД — 3)

Комментарии: для пациентов с ПГПТ уровень иПТГ, как правило, повышен или находится на верхней границе референсного диапазона [12, 13]. В случае приема лекарственных средств, способных влиять на уровень кальция и/или иПТГ, проведение лабораторных тестов рекомендуется после отмены препаратов (табл. 1). Уровни иПТГ, находящиеся в нижнем диапазоне нормальных значений (<25–30 пг/мл), более характерны для других состояний, ассоциированных с развитием гиперкальциемии. Прежде всего необходимо исключить паранеопластические процессы как вторую наиболее частую причину повышения уровня кальция крови.

У 1/3 пациентов выявляется гипофосфатемия за счет реципрокного отношения между кальцием и фосфором. Также для ПГПТ характерны повышенные или верхне-нормальные уровни общей щелочной фосфатазы и более специфичных маркеров костного метаболизма [10].

- С целью оценки фильтрационной функции почек и определения показаний к хирургическому лечению, а также для исключения вторичных причин повышения уровня иПТГ пациентам с подозрением на ПГПТ показано определение уровня креатинина с расчетом СКФ [58, 61–63].

УУР С (УДД — 4)

Креатинин сыворотки считается важным диагностическим инструментом в когорте пациентов с ПГПТ, так как почки являются одним из основных органов регуляции обмена кальция и фосфора в организме. Клиренсовые радиоизотопные методики — золотой стандарт в определении СКФ, однако стоимость и технические сложности резко лимитируют их широкое применение. В клинической практике для расчета СКФ могут быть использованы простые способы расчета клиренса креатинина, позволяющие обойтись без суточного сбора мочи [64].

- Пациентам с ПГПТ **рекомендуется** определение уровня 25(ОН) витамина D с целью диагностики его недостаточности/дефицита [65–68].

УУР В (УДД — 3)

Комментарии: низкий уровень 25(ОН)D при ПГПТ ассоциирован с более высоким уровнем иПТГ и, как следствие уровнем кальция сыворотки крови, более низкой МПК в кортикальной зоне костей и более высокими показателями маркеров костного обмена, более частым развитием фиброзного остеоита и большим весом аденомы ОЩЖ [65–67]. Оценка статуса витамина D проводится путем определения 25(ОН) витамина D в крови, что является наиболее доступным и надежным методом лабораторной диагностики [54].

- С целью верификации диагноза пациентам с ПГПТ и удовлетворительной фильтрационной функцией почек (СКФ > 60 мл/мин/1,73 м²) **рекомендуется** исследование уровней кальция и креатинина в моче (суточный анализ) с расчетом почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина [11].

УУР В (УДД — 2)

Комментарии: измерение кальция в суточной моче по отношению к экскреции креатинина необходимо с целью дифференциальной диагностики ПГПТ и семейной гипокальциурической гиперкальциемии (ФНН). ФНН — это редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, вызванное дефектом кальций-чувствительных рецепторов (CaSR) в почках и ОЩЖ. Диагноз ФНН может быть заподозрен при сочетании гиперкальциемии, нормального или несколько повышенного уровня иПТГ и относительной гипокальциурии. Для дифференциальной диагностики используется расчет отношения почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина (UCCR), который обычно при ФНН составляет менее 0,01.

Формула для расчета почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина [11]

$$\text{CaCl/CrCl} = [\text{Cau} \times \text{Crs}] / [\text{Cru} \times \text{Cas}]$$

CaCl — клиренс кальция, CrCl — клиренс креатинина, Cau — концентрация кальция в моче (ммоль/л), Crs — концентрация креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л), Cru — концентрация креатинина в моче (мкмоль/л), Cas — концентрация кальция в сыворотке крови (ммоль/л)

Дополнительной ценностью данного анализа является определение суточной кальциурии, как показателя риска возникновения или прогрессирования нефролитиаза. При выявлении суточной экскреции кальция выше 10 ммоль/сутки показано проведение хирургического лечения ПГПТ. Необходимо отметить, что исследование кальция в моче не информативно при снижении функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²).

- С целью дифференциальной диагностики между первичным нормокальциемическим и вторичным гиперпаратиреозом пациентам с сочетанием повышенного уровня иПТГ и нормокальциемией **рекомендовано** проведение функциональных проб [53, 69–72].

УУР С (УДД — 4)

Комментарии: сочетание повышенного показателя иПТГ в крови с нормальным уровнем сывороточного кальция остается актуальной клинической проблемой. В целях дифференциальной диагностики между нормокальциемическим вариантом ПГПТ и ВГПТ, возникшим в результате недостаточности витамина D или при других состояниях [73, 74], необходимо проведение функциональных проб

Таблица 2. Функциональные пробы для дифференциальной диагностики между первичной нормокальциемической и вторичной формами гиперпаратиреоза

Наименование препарата	Доза препарата	Интерпретация результатов	Сроки проведения
Колекальциферол** [73, 76, 77]	Пациентам с установленным дефицитом 25(ОН) витамина D с целью достижения целевого уровня витамина D более 30 нг/мл (75 нмоль/л)	Подтверждение ПГПТ: отсутствие снижения уровня иПТГ и в некоторых случаях появление гиперкальциемии. Исключение ПГПТ: нормализация уровня иПТГ при уровне кальция в крови в референсном диапазоне ¹	До достижения целевого уровня 25 (ОН) витамина D
Альфакальцидол** [70]	Пациентам при нарушении обмена кальция и фосфора вследствие нарушения эндогенного синтеза 1,25 дигидроксиколекальциферола (активного метаболита витамина D) 1 мкг в сутки в течение 5–7 дней, анализ крови на 5–7-й день на кальций общий, альбумин, иПТГ. При отсутствии гиперкальциемии продолжение пробы до 1 месяца ¹	Подтверждение ПГПТ: отсутствие снижения уровня иПТГ и часто развитие гиперкальциемии Исключение ПГПТ: нормализация уровня иПТГ при уровне кальция в крови в референсном диапазоне*	От 5–7 дней до 1 месяца
Тиазиды: #Гидрохлоротиазид** [90] [69]	По 25 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель. Анализ крови на ПТГ на 15-й день	Подтверждение ПГПТ: отсутствие нормализации иПТГ и возможно, повышение уровня кальция сыворотки крови (нормализация через несколько суток после отмены препарата). Исключение ПГПТ: нормализация уровня иПТГ	2 недели

¹ Возможно более длительное проведение пробы: при выявлении на 5–7-й день тенденции к снижению иПТГ и нормокальциемии продолжить пробу, при ПГПТ часто развитие гиперкальциемии — под контролем врача.

(табл. 2) [15, 16]. У пациентов с ПГПТ прием препаратов витамина D и его производных и/или гидрохлоротиазида** провоцирует развитие гиперкальциемии при сохранении повышенного уровня иПТГ, а у пациентов с ВГПТ—снижение/нормализацию уровня иПТГ при нормальном уровне кальция в крови [73, 75]. При наличии гиперкальциурии целесообразно проведение пробы с тиазидами.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагноз ПГПТ устанавливается исключительно на основании результатов лабораторного обследования, **данные визуализирующих методов исследования не должны рассматриваться как способ дифференциальной диагностики различных форм гиперпаратиреоза**. Применение визуализирующих методов исследования обязательно только для подготовки пациентов к хирургическому лечению верифицированного гиперпаратиреоза. Цель предоперационной топической диагностики образования ОЩЖ при ПГПТ — подготовка к селективной паратиреоидэктомии. Для планирования эффективного хирургического лечения требуется информация о точном месте расположения образования ОЩЖ.

- Пациентам с ПГПТ в качестве первого этапа топической диагностики ОЩЖ **рекомендуется** проведение ультразвукового исследования (УЗИ) ОЩЖ [78–84].

УУР А (УДД — 1)

Комментарии: чувствительность УЗИ в случае солитарного образования ОЩЖ, по различным данным, варьируется от 76 до 91% и во многом зависит от квалификации специалиста [78–81]. Специфичность метода может достигать 96% [82–84]. Установлена высокая положительная прогностическая значимость и диагностическая точность УЗИ ОЩЖ (93,2% и 88% соответственно) [78]. Аденома ОЩЖ, как правило, представляет собой образование округлой или овальной формы, гипоэхогенной структуры, очерченное изоэхогенной линией и контрастирующее с вышележащей гиперэхогенной тканью щитовидной железы. В ряде случаев могут визуализироваться кальцинаты и определяться кистозная дегенерация. В последнее время активно стали использовать УЗИ с контрастированием. Метод обеспечивает количественную и качественную оценку васкуляризации микрососудистого русла желез, что позволяет идентифицировать опухоли ОЩЖ. УЗИ с контрастированием обладает особыми преимуществами при наличии сопутствующего зоба, шейной лимфаденопатии, а также при полигландулярном поражении ОЩЖ даже

после предшествующих хирургических вмешательств в области шеи [85].

Преимущества метода: отсутствие лучевой нагрузки; относительно низкая стоимость и высокая доступность исследования; возможность выявления сопутствующей патологии ЩЖ. **Недостатки метода:** значимая вариабельность диагностической точности метода в зависимости от квалификации специалиста; ложноположительные результаты за счет узловых образований ЩЖ или лимфатических узлов; значимые ограничения в проведении исследования при атипичной локализации ОЩЖ (например, за грудиной, в позадипищеводном пространстве).

- Пациентам с ПГПТ с целью функционально-топической диагностики образований ОЩЖ **рекомендуется** проведение сцинтиграфии ОЩЖ с технеция [99mTc] сестамиби [78, 80, 86, 87].

УУР А (УДД — 1)

Комментарии: длительное время стандартной методикой оставалась двухмерная планарная сцинтиграфия. В настоящее время все чаще используется трехмерная однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и гибридная технология ОФЭКТ/КТ, сочетающая в себе функциональную чувствительность ОФЭКТ с высокой анатомической детализацией многослойной КТ. Чувствительность метода может варьировать в широком диапазоне, от 54 до 96% [88], в среднем составляя около 88% в случае солитарного образования ОЩЖ [80]. Множественное поражение ассоциировано со значимым снижением чувствительности: до 33% при наличии двух аденом ОЩЖ и до 44% в случае гиперплазии 4 ОЩЖ [80]. Отсутствие визуализации аденом ОЩЖ при проведении сцинтиграфии при ПГПТ ассоциировано с повышенным риском полигландулярного поражения. Объединенная чувствительность и положительная прогностическая значимость для сцинтиграфии с технеция [99mTc] сестамиби с ОФЭКТ составляют 79% (49–91%) и 91% (84–96%) соответственно [78]. Для ОФЭКТ/КТ отмечена большая чувствительность метода (86%, ДИ 81–90) при сравнении с ОФЭКТ (74%, ДИ 66–82) и двухмерной планарной сцинтиграфией (70%, ДИ 61–80), кроме того, данный метод имеет преимущество перед другими методиками в топической диагностике эктопированных образований [87].

Преимущества метода: определение локализации как типично расположенных, так и эктопированных образований ОЩЖ, в том числе в средостении (основываясь на специфичности метаболизма паратиреоидной ткани). **Недостатки метода:** значимая вариабельность диагностической точности исследования в зависимости от центра (опыта специалистов, технической оснащенности — планарная гамма-камера, ОФЭКТ, ОФЭКТ-КТ), где проводится исследование; возможные ложноположительные и ложноотрицательные результаты при наличии сопутствующих заболеваний щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, многоузловой зоб, диффузно-токсический зоб, рак щитовидной железы); снижение чувствительности метода при поражении нескольких ОЩЖ; лучевая нагрузка.

Комбинация ОФЭКТ-КТ с технеция [99mTc] сестамиби и УЗИ ОЩЖ экспертного класса на дооперационном этапе диагностики ПГПТ повышают чувствительность

до 95–98%. В случае множественного поражения ОЩЖ чувствительность данной комбинации остается невысокой и составляет 30–60% [89].

- Пациентам с ПГПТ в случае отсутствия четкой визуализации образования ОЩЖ по результатам методов первой линии (УЗИ и радионуклидные исследования) **рекомендуется** проведение дополнительных методов исследования: КТ шеи и средостения с контрастным усилением [90], позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) всего тела с туморотропным радиофармацевтическим диагностическим средством [91];
- УУР А (УДД — 1)**
- магнитной резонансной томографии (МРТ) шеи [92, 93].

УУР А (УДД — 2)

Комментарии: в спорных случаях, при расхождении результатов УЗИ и сцинтиграфии с технеция [99mTc] сестамиби, применяется КТ шеи **с внутривенным болюсным контрастированием**. Традиционная КТ с контрастным усилением позволяет достаточно точно оценить размеры и локализацию образований ОЩЖ как в случае их типичного расположения, так и при наличии измененных эктопированных ОЩЖ, в том числе в средостении. Диагностическая чувствительность мультиспиральной КТ (МСКТ) сильно вариабельна и может составлять 46–87% [94]. Недостатками метода являются лучевая нагрузка, потенциальная нефротоксичность контрастного вещества и, соответственно ограниченное применение у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Кроме того, исследование со стандартным шагом 5 мм возможно только при наличии желез массой 5 г и более, ошибка в данном случае не превышает 5%. В остальных случаях необходим более мелкий шаг снимков, что еще больше увеличивает лучевую нагрузку [95].

4D КТ демонстрирует многообещающие результаты в визуализации ОЩЖ, однако в настоящее время исследование малодоступно. Чувствительность метода 4D КТ составляет в среднем 89%, а положительная прогностическая значимость достигает 93,5% [78]. Относительно высокая чувствительность метода сохраняется при множественном поражении ОЩЖ — 62,5–85,7% [96–98]. Основными недостатками 4D-КТ являются высокая стоимость, значительное увеличение радиационного облучения, резко ограниченная доступность.

Проведение МРТ возможно для установления локализации патологически измененных ОЩЖ, однако данный метод обладает рядом недостатков: высокая стоимость, меньшая чувствительность (по разным данным, 43–71%, трудности в интерпретации полученных данных, что связано с возникновением артефактов при дыхательных движениях. Возможным преимуществом является выявление эктопированных в средостение ОЩЖ, но по точности данный метод уступает МСКТ [92, 93].

Применение **ПЭТ** рекомендуется в отдельных случаях у пациентов с персистенцией заболевания или с рецидивом ПГПТ при отсутствии визуализации ОЩЖ с помощью других методов [91]. Однако данная методика является дорогостоящей и малодоступной, что препятствует ее широкому клиническому применению [99].

- В случае необходимости дифференциальной диагностики образований ОЩЖ с другими патологическими образованиями в области шеи (узлами щитовидной железы, лимфатическими узлами, кистами) пациентам с ПГПТ может быть **рекомендована** тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) ОЩЖ с последующим анализом уровня иПТГ в аспирате [100–103].

УУР А (УДД — 2)

Комментарии: данный метод полезен в случае необходимости дифференциальной диагностики образований ОЩЖ и узловых образований ЩЖ при отсутствии четкого подтверждения интратиреоидного расположения аденомы ОЩЖ по данным визуализирующих методик. Определение уровня иПТГ проводится с помощью стандартных наборов. Как правило, уровень иПТГ более 500 пг/мл соответствует патологически измененной ОЩЖ [103]. Цитологическое исследование ОЩЖ не проводится ввиду сложности дифференциальной диагностики с фолликулярными опухолями щитовидной желез. Кроме того, цитологическое исследование не позволяет дифференцировать доброкачественное от злокачественного поражения ОЩЖ [100–102].

ИНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Для определения спектра и тяжести костных нарушений пациентам с ПГПТ **рекомендуется** обследование, включая количественную оценку минеральной плотности кости (МПК) 3 отделов с помощью рентгеновской денситометрии, рентгенологическую оценку целостности скелета при подозрении на переломы, включая рентгенографию грудного и поясничного отдела позвоночника в боковой проекции при потере роста на 4 см с молодости или потере роста на 2 см за последний год [48, 104–108].

УУР С (УДД — 5)

Комментарии: рентгенологическая картина костных поражений вследствие ПГПТ включает в себя субпериостальную резорбцию, кистообразование, гипертрофию надкостницы, деминерализацию костей черепа. Редкий, но специфичный симптом — образование «бурых» опухолей, чаще формирующихся в различных отделах скелета (бедро, таз, ключицы, ребра, челюсти, череп) [32, 109]. Рентгенологическое обследование поясничного и грудного отделов позвоночника в боковой проекции необходимо для исключения или верификации компрессионных переломов тел позвонков [105].

В случае бессимптомного ПГПТ патологические изменения скелета выявляются при снижении МПК по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет остеопению как снижение МПК в интервале от 1 до 2,5 стандартных отклонения ниже пикового значения костной массы (Т-критерий в диапазоне от -1,0 до -2,5 SD) и остеопороз как снижение МПК, равное или большее чем 2,5 стандартных отклонения (Т-критерий $<-2,5$ SD); при исследовании МПК у мужчин моложе 50 лет и женщин до менопаузы используют Z-критерий, значение $<-2,0$ SD. При ПГПТ, помимо стандартного исследования состояния осевого скелета (поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости), необходимо исследовать МПК в периферических костях (дистальная треть предплечья), имеющих преиму-

щественно кортикальное строение и подвергающихся максимальному остеорезорбтивному воздействию ПТГ [48].

- Для определения спектра и тяжести поражения почек пациентам с ПГПТ **рекомендуется** проведение комплексного обследования, включая определение уровня креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определение уровня кальция в суточной моче и проведение УЗИ (КТ) забрюшинного пространства/почек [47, 64, 110–113].

УУР С (УДД — 4)

Комментарии: наличие структурных изменений почек является абсолютным показанием к проведению паратиреоидэктомии, таким образом, всем пациентам с ПГПТ рекомендуется выполнение УЗИ и/или КТ почек. КТ считается наиболее информативным методом в диагностике кальцификации почечной паренхимы [110].

Всем пациентам с ПГПТ необходим расчет СКФ. Почечная недостаточность является одним из наиболее тяжелых и малообратимых осложнений и связана с более выраженными клиническими проявлениями, повышением риска смерти, увеличением распространенности артериальной гипертензии [19, 61]. Снижение СКФ до ХБП 3-й стадии диагностируется у 17–20% с ПГПТ, при этом часть пациентов могут иметь бессимптомную форму заболевания [64].

Суточная гиперкальциурия характерна в большей мере для ПГПТ с нефролитиазом [111, 112]. Радикально выполненная паратиреоидэктомия снижает риск прогрессирования или рецидивирования нефролитиаза, в связи с чем наличие выраженной гиперкальциурии более 10 ммоль/сут (более 400 мг/сут) стало рассматриваться в качестве показания к хирургическому лечению ПГПТ [113].

- Проведение эзофагогастродуоденоскопии для оценки состояния верхних отделов ЖКТ пациентам с ПГПТ **рекомендуется** при наличии соответствующей клинической симптоматики и/или в рамках подготовки к хирургическому лечению [114–117].

УУР С (УДД — 4).

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРИТЕОЗА

Хирургическое лечение — единственный радикальный и эффективный метод лечения ПГПТ.

Хирургическое лечение ПГПТ **рекомендуется:**

- всем пациентам с симптомным (манифестным) ПГПТ [113, 118–123];
(УУР В (УДД — 3);
- пациентам моложе 50 лет [124–128];
(УУР В (УДД — 3);
- пациентам при повышении уровня альбумин-скорректированного кальция в сыворотке крови на 0,25 ммоль/л (1 мг/дл) относительно верхней границы референсного диапазона, установленной в данной лаборатории, независимо от наличия/отсутствия клинической симптоматики [120, 129–131].
(УУР С (УДД — 2);
- пациентам при наличии остеопороза: низкотравматичные переломы в анамнезе и/или рентгенологически верифицированные переломы тел позвонков; при снижении МПК в лучевой кости, проксимальном отделе бедра или поясничном отделе позвоночника

менее -2,5 SD по Т-критерию у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет по результатам рентгеновской денситометрии [33, 120, 129, 131–138];

УУР А (УДД — 2)

- пациентам при наличии функциональной и/или структурной патологии почек: снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² [61, 63, 123, 139–143];

УУР С (УДД — 4)

- пациентам при наличии суточной экскреция кальция более 10 ммоль (400 мг) в сутки; нефролитиаз/нефрокальциноз (включая бессимптомные формы) [74].

УУР С (УДД — 5)

Комментарии: удаление патологически измененной/ых ОЩЖ является единственным радикальным методом лечения ПГПТ. Динамическое наблюдение и медикаментозная терапия менее экономически выгодны даже в случае бессимптомного ПГПТ [144–146]. Хирургическое лечение показано всем пациентам с классическими проявлениями заболевания [118–120]. Преимущества радикального лечения заключаются в нормализации уровня кальция и устранении ассоциированных с гиперкальциемией симптомов, значимом улучшении состояния костной ткани [120–122] и почек [113, 123]. К дополнительным преимуществам можно отнести улучшения со стороны сердечно-сосудистой и нейропсихических систем, заболеваний желудочно-кишечного тракта, однако это требует подтверждения в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях [147]. Хирургическое лечение может быть рекомендовано в случае бессимптомного ПГПТ и в отсутствие показаний к паратиреоидэктомии при желании самого пациента, необходима оценка соотношения риска/пользы от операции. Результаты рандомизированных исследований свидетельствуют об улучшении качества жизни пациентов с бессимптомным ПГПТ после хирургического лечения [52, 133, 148].

Паратиреоидэктомия рекомендуется всем лицам моложе 50 лет, включая детей. В случае отказа от оперативного лечения пациентам моложе 50 лет потребуются более длительный период наблюдения, что ассоциировано с увеличением риска развития специфических осложнений заболевания и финансовых затрат.

Показатели эффективности хирургического лечения достигают 95–98% с частотой послеоперационных осложнений 1–2% при условии выполнения операции опытными хирургами. Показатели смертности при хирургическом лечении ПГПТ низкие. К наиболее серьезным послеоперационным осложнениям относятся парез возвратного гортанного нерва, транзиторная или стойкая гипокальциемия, кровотечение, отсутствие ремиссии заболевания [147]. Отсутствие эффекта после выполнения хирургического вмешательства, как правило, наблюдается в случае синдрома множественных эндокринных неоплазий, атипичного расположения образования ОЩЖ, рака ОЩЖ, отсутствия опыта у хирурга.

- Пациентам с ПГПТ и абсолютными показаниями к хирургическому лечению **рекомендуется** консультация врача-хирурга с целью решения вопроса об операции [53].

УУР С (УДД — 5)

- В случае четкой визуализации солитарного образования ОЩЖ и отсутствия факторов риска множествен-

ного или злокачественного поражения ОЩЖ пациентам с ПГПТ **рекомендуется** выполнение селективной паратиреоидэктомии [149–153].

УУР В (УДД — 3)

Комментарии: не так давно наиболее распространенными хирургическими вмешательствами при ПГПТ были «ревизионные операции» — односторонняя и двусторонняя ревизии шеи. Выбор таких объемов хирургического лечения был обусловлен низкой эффективностью топической диагностики и отсутствием методов интраоперационного контроля. Цель таких операций — не только удалить пораженную ОЩЖ, но и предотвратить возможные рецидивы ПГПТ. Однако любые «ревизионные операции» предполагали большую травматичность и риск интраоперационных осложнений [168–171]. Кроме того, «ревизионные операции» приводили к большей частоте послеоперационного гипопаратиреоза (до 50%). После появления более совершенных методов топической диагностики, позволивших значительно улучшить результаты локализации пораженных ОЩЖ, основной операцией при ПГПТ и солитарном поражении стала селективная паратиреоидэктомия. При этой операции хирург удаляет только пораженную ОЩЖ, опираясь на данные предоперационного обследования [147]. Остальные железы не осматриваются и не травмируются. Селективная паратиреоидэктомия характеризуется высокой эффективностью (95–98%) и низким риском послеоперационных осложнений (1–3%) [149–152].

- В случае множественного поражения ОЩЖ, отсутствия визуализации ОЩЖ методами топической диагностики и адекватного снижения интраоперационного иПТГ **рекомендована** билатеральная ревизия шеи [154, 155].

УУР С (УДД — 4)

Комментарии: при отсутствии четких топических данных о расположении измененной ОЩЖ, наличии множественного поражения ОЩЖ или отсутствии адекватного снижения интраоперационного иПТГ, а также пациентам с литий-индуцированным гиперпаратиреозом рекомендована двусторонняя ревизия шеи с удалением пораженных ОЩЖ [156–158].

- Для оценки радикальности проведения хирургического лечения пациентам с ПГПТ **рекомендуется** интраоперационное определение иПТГ сыворотки крови до и через 15 минут после удаления образования [159–164].

УУР А (УДД — 2)

Комментарии: интраоперационное исследование уровня иПТГ до и через 15 минут после удаления образования позволяет оценить радикальность проведенного вмешательства. Снижение уровня иПТГ позволяет хирургу закончить операцию и не проводить ревизию других областей. И наоборот, сохранение исходно высокого уровня иПТГ свидетельствует о сохранении источника(-ов) гиперсекреции ПТГ и требует проведения ревизии с целью их поиска [159–163]. Общая точность метода составляет около 80% [164], как и в случае предоперационной топической диагностики, наилучшие результаты отмечаются при солитарном образовании ОЩЖ (87–99%). При множественном поражении точность интраоперационного определения иПТГ снижается до 58% [164, 165].

- В раннем послеоперационном периоде (на следующие сутки после паратиреоидэктомии) пациентам с ПГПТ **рекомендуется** контроль уровня альбумин-скорректированного кальция с целью своевременной диагностики послеоперационной гипокальциемии [84, 154, 166–173].

УУР В (УДД — 3)

Комментарии: после паратиреоидэктомии частота послеоперационной гипокальциемии может варьировать в широком диапазоне, от 5 до 47%. Снижение уровня кальция ниже референсного диапазона может быть обусловлено длительной супрессией нормальных ОЩЖ активной паратиромой, послеоперационным отеком оставшихся ОЩЖ или синдромом «голодных костей». Как правило, снижение уровня кальция ниже референсного диапазона носит транзиторный характер и может корректироваться в амбулаторном порядке [84, 154, 166–169]. Частота хронического гипопаратиреоза после первичного хирургического лечения крайне низкая, по данным различных исследований, составляет 0–3,6% [154, 168, 174]. Более низкий уровень кальция крови и более выраженная симптоматика отмечаются у пациентов, перенесших билатеральную ревизию шеи, по сравнению с лицами после минимально инвазивной паратиреоидэктомии [170, 171].

Синдром «голодных костей», приводящий к выраженной гипокальциемии, как правило, развивается в раннем послеоперационном периоде у пациентов с тяжелыми костными проявлениями ПГПТ. К основным факторам риска развития синдрома относят пожилой возраст пациентов, рентгенологически верифицированные поражения костной ткани. Другими прогностически неблагоприятными факторами считаются вес и размер аденомы ОЩЖ. Данных об эффективной профилактике данного состояния представлено недостаточно [175].

Лечение препаратами витамина D и кальция рекомендовано пациентам с наличием симптомов гипокальциемии и/или снижением уровня альбумин-скорректированного кальция менее 2,1 ммоль/л (Ca^{++} менее 1,0 ммоль/л) [176–178]. Для устранения гипокальциемии, которая может сохраняться в течение нескольких месяцев после успешной паратиреоидэктомии, необходимы адекватная коррекция дефицита магния и нормализация обмена костной ткани. Предполагается, что предоперационное лечение бисфосфонатами (M05BA) снижает риски послеоперационной гипокальциемии, но на данный момент нет проспективных исследований, посвященных этой проблеме [84, 175].

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время эквивалента хирургическому лечению ПГПТ не существует, поскольку ни один из применяемых препаратов не позволяет достичь равного эффекта по отношению к нормализации лабораторных показателей и улучшению МПК по сравнению с паратиреоидэктомией. Консервативное лечение ПГПТ с использованием медикаментозных препаратов в первую очередь направлено на коррекцию гиперкальциемии и профилактику гиперкальциемических кризов, предупреждение низкотравматичных переломов.

- Пациентам с бессимптомным течением ПГПТ и отсутствием показаний к хирургическому лечению может быть **рекомендована** консервативная тактика ведения с регулярным контролем следующих параметров [15, 68, 118, 131, 133, 136, 141, 179–181]:

- уровень альбумин-скорректированного кальция крови — 2–4 раза в год;
- уровень креатинина крови с расчетом СКФ (CKD-EPI) — 1 раз в 6 мес;
- исследование уровня иПТГ — 1 раз в 6 мес;
- исследование уровня кальция в моче (суточный анализ) — 1 раз в 6 мес;
- УЗИ почек 1 раз в год (при необходимости КТ забрюшинного пространства);
- рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника, рентгеноденситометрия проксимального отдела бедренной кости, рентгеноденситометрия лучевой кости; рентгенография грудного и поясничного отдела позвоночника в боковой проекции при подозрении на переломы тел позвонков (снижение в росте, появление болей в спине).

УУР С (УДД — 5).

Комментарии: предложения по динамическому наблюдению пациентов с бессимптомным ПГПТ основываются на результатах исследований, посвященных оценке и сравнению естественного течения заболевания с хирургической тактикой [15, 68, 118, 131, 133, 136, 179, 180]. В настоящее время максимальный период наблюдения пациентов с ПГПТ без хирургического лечения составляет 15 лет [180]. Появление одного или более показаний для хирургического лечения за весь период наблюдения зафиксировано у 37% пациентов [180]. Данные по естественной прогрессии нПГПТ остаются ограниченными. В то время как одни исследователи сообщали о высоких показателях прогрессии в виде развития гиперкальциемии, нефролитиаза, гиперкальциурии, переломов и снижения МПК в течение небольшого периода наблюдения (22–41%) [15, 68], другими авторами были получены противоположные результаты, свидетельствующие о низком риске ПГПТ-ассоциированных осложнений в данной когорте больных [10, 182].

Всем пациентам рекомендуется диета с умеренным потреблением кальция и увеличением потребления жидкости до 1,5–2,0 л в сутки [183]. Резкое ограничение кальция в рационе необходимо в случае выраженной гиперкальциемии более 3 ммоль/л [184, 185].

Имеются данные об использовании тиазидов в когорте пациентов с ПГПТ с целью коррекции гиперкальциурии и профилактики нефролитиаза/нефрокальциноза, нарушения почечной функции. Уменьшение суточной экскреции кальция на фоне минимальных и среднетерапевтических доз гидрохлоротиазида** у пациентов с ПГПТ не приводило к повышению показателей кальциемии [186, 187]. Однако имеются свои ограничения в данной терапии.

- Консервативное лечение пациентов с симптомным ПГПТ или наличием показаний к паратиреоидэктомии может быть **рекомендовано** в следующих случаях [188–192]:
- при отказе пациента от хирургического лечения;
- при наличии противопоказаний к хирургическому лечению (тяжелые сопутствующие заболевания).

УУР С (УДД — 5)

- При невозможности выполнения хирургического лечения с целью коррекции гиперкальциемии и снижения потери костной массы пациентам с ПГПТ **рекомендуется** антирезорбтивная терапия (#алендроновая кислота**, 10 мг ежедневно или 70 мг 1 раз в неделю, #деносумаб 60 мг 1 раз в 6 мес п/к) и/или терапия цинакальцетом** [193–197].

УУР В (УДД — 2)

Комментарии: антирезорбтивная терапия показана пациентам с ПГПТ при снижении МПК в лучевой кости, проксимальном отделе бедра или поясничном отделе позвоночника $\leq -2,5$ SD по Т-критерию у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет по результатам рентгеноденситометрии и/или при наличии низкоэнергетических переломов при невозможности выполнения хирургического лечения [193].

Бисфосфонаты (M05BA) снижают активность остеокластов, усиливая их апоптоз, и замедляют резорбцию кости [198]. На основании сходства патогенетических механизмов развития постменопаузального остеопороза и костных нарушений при ПГПТ было проведено несколько сравнительных исследований эффективности и безопасности пероральных бисфосфонатов (M05BA) (алендроновая кислота**) у больных ПГПТ. Данные о долгосрочной эффективности бисфосфонатов (M05BA) в отношении риска переломов ограничены отдельными исследованиями [199–201].

По результатам рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования 3-й фазы DENOCINA использование **деносумаба**** в дозе 60 мг 1 раз в 6 мес эффективно в отношении улучшения МПК и снижения скорости метаболизма костной ткани у пациентов с ПГПТ независимо от сочетанной терапии цинакальцетом** [196]. Деносумаб** имеет преимущество по сравнению с бисфосфонатами (M05BA) в отношении прироста МПК в кортикальной кости [202].

Цинакальцет** снижает уровень сывороточного кальция и иПТГ за счет повышения чувствительности CaSR к концентрации внеклеточного кальция. Использование цинакальцета** приводит к стойкой нормализации показателей кальциемии у 70–80% пациентов с ПГПТ [203]. Эффект может сохраняться в течение 5 лет, однако уровень сывороточного кальция возвращается к исходным значениям сразу после прекращения терапии. Данный препарат не влияет напрямую на показатели МПК и маркеры костной резорбции [203]. Убедительных данных о воздействии препарата на симптомы гиперкальциемии, нефролитиаза или качество жизни в литературе не представлено.

- Пациентам с ПГПТ и уровнем сывороточного кальция <3 ммоль/л (<12 мг/дл) **рекомендуется** восполнение сопутствующего дефицита (недостаточности) витамина D на дооперационном этапе с помощью приема колекальциферола** с целью устранения вторичного повышения иПТГ, улучшения состояния костной ткани, а также профилактики развития тяжелой послеоперационной гипокальциемии; пациентам с ПГПТ и уровнем кальция >3 ммоль/л (>12 мг/дл) не рекомендуется восполнение сопутствующего дефицита (недостаточности) витамина D до проведения успешной паратиреоидэктомии ввиду отсутствия данных о безопасности назначения препарата [204].

УУР А (УДД — 2)

- Пациентам с ПГПТ после паратиреоидэктомии в случае сопутствующего дефицита/недостаточности витамина D **рекомендуется** терапия колекальциферолом** с целью устранения вторичного повышения уровня иПТГ и улучшения состояния костной ткани [126, 205].

УУР А (УДД — 2)

Комментарии: для устранения вторичного повышения иПТГ на фоне дефицита витамина D рекомендуется поддерживать показатели 25(OH)D на уровне не менее 20 нг/мл (50 нмоль/л), оптимальным считается уровень >30 нг/мл (75 нмоль/л) [17, 206, 207]. После успешной паратиреоидэктомии у ряда пациентов сохраняется повышенный уровень иПТГ, что может быть обусловлено имеющимся дефицитом/недостаточностью витамина D [208–211]. Достижение оптимального уровня витамина D после радикальной операции способствует нормализации уровня иПТГ, адекватной реабсорбции кальция и улучшению показателей МПК [126, 205].

- Пациентам с ПГПТ, перенесшим хирургическое лечение, контроль показателей альбумин-скорректированного и/или Ca^{++} , креатинина, исследование уровня иПТГ **рекомендуется** проводить через 1 мес после операции, при наличии сопутствующего дефицита 25(OH)D рекомендуется увеличение активного периода наблюдения с оценкой лабораторных показателей до 2–3 мес с целью достижения целевого уровня витамина D [209, 211, 212].

УУР В (УДД — 3)

ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЙ КРИЗ

- Пациентам с ПГПТ, осложненным развитием гиперкальциемического криза, **рекомендовано** проведение хирургического лечения в срочном порядке, после интенсивной предоперационной подготовки, направленной на коррекцию гиповолемии и снижение гиперкальциемии [213–220].

УУР С (УДД — 4)

Комментарии: резкое повышение уровня кальция в сыворотке крови может приводить к развитию гиперкальциемического криза и провоцируется тяжелыми интеркуррентными состояниями: развитием инфекционных заболеваний, переломов, длительной иммобилизацией, приемом антацидных средств [213, 214]. Гиперкальциемический криз, как правило, отмечается при повышении уровня альбумин-скорректированного кальция более 3,5 ммоль/л (Ca^{++} более 1,8 ммоль/л)* и характеризуется симптомами полиорганной дисфункции, включая поражение ЖКТ (анорексия, тошнота, неукротимая рвота с развитием дегидратации, острая боль в животе, острый панкреатит), почек (олигурия, острая почечная недостаточность, почечная колика), сердечно-сосудистой системы (нарушение проводимости и сердечного ритма, укорочение интервала Q–T), нервной системы (миалгии, мышечная слабость, спутанность сознания, ступор, кома до 40% случаев) [213–219].

Своевременное лечение пациентов с гиперкальциемическим кризом имеет решающее значение, так как это состояние ассоциировано с высоким уровнем летального исхода [213, 215]. Гиперкальциемический

Таблица 3. Консервативное лечение тяжелой гиперкальциемии

Препарат	Функция	Предостережения
Отмена кальций-повышающих лекарственных средств		
Натрия хлорид** 300–500 мл/ч (2–6 л/сут, ежедневно 1–3 дня) до полного возмещения дефицита жидкости и восстановления диуреза	Увеличивает фильтрацию и выделение кальция. Понижает кальциемию на 0,25–0,75 ммоль/л	Избегать гипергидратации у пациентов с сердечно-сосудистой патологией
#фуросемид** 20–40 мг внутривенно по необходимости (диурез не менее 200–300 мл/ч) [221]	Целесообразно назначение у пациентов с риском кардиогенного отека легких. В этом случае, при достижении эуволемии, активная регидратация (например, 3 л 0,9% физиологического раствора в течение 24 ч) должна быть сбалансирована внутривенным введением фуросемида для поддержания водного баланса. Также ингибирует реабсорбцию кальция в дистальных канальцах	Гипокалиемия, обезвоживание, если внутрисосудистый объем жидкости не восстановлен
#деносумаб** 60 мг п/к [222]	Моноклональное человеческое антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL), антирезорбтивный эффект, возможность применения при ХБП	Гипокальциемия, воспаление подкожножировой клетчатки в месте введения (редко)
Бисфосфонаты (M05BA)		
Ибандроновая кислота 3 мг в/в болюсно в течение 15–30 с [223]	Подавляют функцию и активность остеокластов и резорбцию кости	Нефротоксичны, противопоказаны при СКФ менее 35 мл/мин/1,73 м ² , снижают уровень кальция, уровень фосфора. Максимальные эффекты — в течение 72 ч
Цинакальцет** 30–360 мг/сут внутрь ежедневно. Начальная доза 30 мг/сут с последующим титрованием каждые 2–4 нед до достижения оптимального уровня кальция (нормокальциемия или снижение альбумин-скорректированного кальция до уровня, не превышающего 0,25 ммоль/л (1 мг/дл) относительно верхней границы референсного диапазона)	Агонист кальций-чувствительного рецептора, возможность применения при ХБП	Гипокальциемия, тошнота, рвота

криз при ПГПТ является показанием для проведения операции в срочном порядке. Консервативная тактика в отношении пациентов с тяжелой гиперкальциемией должна рассматриваться в качестве «подготовки» к оперативному лечению и, по возможности, проводиться в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [213–219]. Для уменьшения риска общей анестезии используются консервативные методы, направленные на коррекцию гиповолемии, стимулирование почечной экскреции кальция и торможение

ускоренной резорбции костной ткани (табл. 3). Оптимальные сроки для паратиреоидэктомии у пациентов с гиперкальциемическим кризом остаются дискуссионными. Основываясь на результатах топических методов диагностики, селективная паратиреоидэктомия может рассматриваться в качестве оптимальной тактики для большинства пациентов. Тем не менее тяжелая гиперкальциемия/гиперкальциемический криз в 4,5–12% случаев могут быть обусловлены наличием карциномы ОЩЖ.

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Специфических реабилитационных мероприятий в отношении пациентов с ПГПТ не разработано.

ПРОФИЛАКТИКА

- Проведение контрольной рентгенденситометрии для оценки прироста МПК **рекомендуется** пациентам с ПГПТ через год после хирургического лечения и далее 1 раз в год в течение 3 лет [118, 129, 133, 135, 180, 224–226].

УУР С (УДД — 4)

Комментарии: как правило, активное восстановление костного метаболизма, существенный прирост МПК (в среднем 5–10% за год) в зависимости от выраженности костных потерь и возраста пациента происходит в течение первых 2 лет после успешно проведенной паратиреоидэктомии. В этот период не требуется дополнительное лечение, за исключением поддержания адекватного уровня 25(ОН) витамина D, назначения альфакальцитриола**/кальцитриола** и препаратов кальция [118, 129, 133, 135, 180, 224, 225].

- Пациентам с ПГПТ лечение осложнений заболевания (нефролитиаз/нефрокальциноз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушения ритма и других нарушений) после успешно проведенной паратиреоидэктомии при необходимости **рекомендуется** проводить под наблюдением соответствующих специалистов [8, 53].

УУР С (УДД — 5)

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

До 10% случаев ПГПТ имеют наследственную природу (табл. 4). Наследственные формы ПГПТ характеризуются манифестацией в молодом возрасте и отсутствием гендерных отличий [5]. Молекулярно-генетическая диагностика позволяет своевременно поставить диагноз и начать скрининг компонентов синдрома и их лечение, что особенно важно для бессимптомных заболеваний.

- Диагностический поиск синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1), включая молекулярно-генетическое тестирование, **рекомендуется** пациентам при наличии одного или нескольких нижеперечисленных признаков [227]:

- манифестация ПГПТ у пациентов моложе 40 лет;
- множественное поражение ОЩЖ в любом возрасте;
- персистенция/рецидив ПГПТ;
- наличие 2-х и более МЭН-ассоциированных образований (опухолей ОЩЖ, нейроэндокринных опухолей (НЭО) поджелудочной железы (ПЖ), аденомы гипофиза);
- родственники первой линии родства носителя мутации в гене *MEN1* даже в случае отсутствия симптомов;
- гастринома или НЭО поджелудочной железы в любом возрасте при наличии 2 и более МЭН-ассоциированных опухолей, не относящихся к классической триаде МЭН-1.

УУР С (УДД — 5)

Комментарии: МЭН-1 синдром — заболевание с ауто-сомно-доминантным типом наследования, обусловленное

Таблица 4. Наследственные синдромы, ассоциированные с развитием первичного гиперпаратиреоза

	МЭН-1	МЭН-2A ¹	МЭН-4	НРТ-ЖТ	FIHP ²
ОМIM#	131100	171400	610755	145001	145000
Тип наследования	АД	АД	АД	АД	АД
Локус на хромосоме	11q13	10q11.2	12p13.1	1q31.2	2p130.3-14
Мутация в гене	<i>MEN1</i>	<i>RET</i>	<i>CDKN1B</i>	<i>HRPT2/</i> <i>CDC73</i>	<i>MEN1, CDC73/</i> <i>HRPT2, CaSR (?)</i>
Кодируемый белок	Менин	RET	p27(Kip1)	Парафибромин	—
Другие проявления	Опухоли аденогипофиза и эндокринной части поджелудочной железы, другие нейроэндокринные и неэндокринные опухоли	Медуллярный рак щитовидной железы и феохромоцитомы	Опухоли аденогипофиза, нейроэндокринные опухоли ЖКТ и легких, образования поджелудочной железы и надпочечников и др.	Оссифицирующие фибромы нижней челюсти, опухоли почек и матки	—

Сокращения: МЭН1 — синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа; МЭН 2А — синдром множественных эндокринных неоплазий 2А типа; МЭН4 — синдром множественных эндокринных неоплазий 4 типа; НРТ-ЖТ — синдром гиперпаратиреоза с опухолью нижней челюсти; FIHP — семейный изолированный гиперпаратиреоз; АД — аутосомно-доминантный; *MEN1* — ген, кодирующий белок менин; *RET* — протоонкоген, кодирующий рецептор тирозинкиназы; *CDKN1B* — ген, кодирующий циклинзависимый ингибитор киназы p27(Kip1); *HRPT2/CDC73* — ген, кодирующий белок парафибромин; *CaSR* — ген, кодирующий кальций-чувствительный рецептор.

¹ Синдром МЭН-2А как причина FIHP не встречается.

² В некоторых семьях с FIHP были обнаружены мутации в генах *MEN1*, *CaSR* или *CDC73/HRPT2*.

герминальными мутациями в гене MEN1. MEN1 является геном-супрессором опухолевого роста и кодирует белок менин, регулирующий различные функции клеточного и геномного гомеостаза. Корреляций между генотипом и фенотипом заболевания не выявлено [5]. Распространенность синдрома составляет 2–3 случая на 100 000 человек. Синдром МЭН-1 характеризуется сочетанным развитием опухолей ОЩЖ (в 95% случаев), аденогипофиза (15–55%) и островкового аппарата поджелудочной железы (30–80%), представляющими собой «классическую триаду» заболевания. Реже диагностируются опухоли надпочечников, НЭО тимуса, легких и желудочно-кишечного тракта, ангиофибромы, коллагеномы, липомы, лейомиомы, менингиомы и другие [228–234]. Большинство новообразований в рамках синдрома являются доброкачественными, однако сохраняется высокий риск злокачественной прогрессии этих опухолей.

ПГПТ, как правило, является первым проявлением синдрома (до 75%) [228, 235, 236], при этом распространенность МЭН-1 среди пациентов ПГПТ составляет 1–18% [235]. Дебют ПГПТ при МЭН-1 обычно приходится на период между 20 и 25 годами [231, 235, 237], при этом пенетрантность заболевания при МЭН-1 с возрастом достигает 90–100% [238]. Поражение ОЩЖ чаще бывает множественным и как правило, не является одномоментным (множественные гиперплазии или аденомы). В 20% случаев возникает поражение дополнительных и эктопированных ОЩЖ с возможной локализацией в тимусе, щитовидной железе, переднем средостении и, иногда, в перикарде [235, 239, 240]. Клиническая картина представлена как бессимптомной (асимптомная гиперкальциемия), так и симптомной формой ПГПТ. Для ПГПТ в рамках МЭН-1 синдрома характерна большая частота рецидивов по сравнению со спорадическими формами [228, 235, 241].

Результаты пилотных исследований российской популяции свидетельствуют о смещении возраста манифестации ПГПТ при МЭН-1 на 3-ю декаду жизни, в связи с чем рекомендуемый возрастной порог для проведения генетического исследования составляет до 40 лет [240, 242].

- Пациентам с симптомным ПГПТ в рамках МЭН-1 синдрома **рекомендуется** хирургическое лечение в объеме субтотальной или тотальной паратиреоидэктомии с аутоотрансплантацией с целью профилактики рецидива заболевания [243–248].

УУР А (УДД — 2)

Комментарии: в связи с полигланулярным поражением ОЩЖ при МЭН-1 синдроме основным методом лечения ПГПТ остается двусторонняя ревизия шеи с субтотальным ($\geq 3,5$ желез) или тотальным удалением ОЩЖ с аутоотрансплантацией участка наименее измененной в плечелучевую мышцу, характеризующейся наименьшим риском рецидива заболевания [243–247]. Частота развития хронического гипопаратиреоза, в том числе тяжелого течения, значимо выше в группе тотальной резекции четырех ОЩЖ, чем в группе субтотальной паратиреоидэктомии [243–245].

- Пациентам с верифицированным МЭН-1 **рекомендуется** регулярное комплексное лабораторно-инструментальное обследование, направленное на своевременную диагностику компонентов синдрома [229–231, 241, 249].

УУР С (УДД — 4)

Комментарии: необходимые исследования и кратность их проведения представлены в таблице 5.

- Диагностический поиск синдрома множественных эндокринных неоплазий 2А типа (МЭН-2А), включая проведение молекулярно-генетического анализа, **рекомендуется** пациентам при наличии одного или нескольких нижеперечисленных признаков [227, 239, 250–254]:
 - наличие медуллярного рака щитовидной железы в анамнезе или на момент диагностики ПГПТ;
 - наличие феохромоцитомы в анамнезе или на момент диагностики ПГПТ;
 - данные о наличии медуллярного рака щитовидной железы и/или феохромоцитомы и/или синдрома МЭН-2А у родственников первой линии родства.

УУР С (УДД — 4)

Комментарии: синдром МЭН-2А проявляется развитием медуллярного рака щитовидной железы (90–100%), феохромоцитомы (50%), ПГПТ (20–30%) и обусловлен герминальными мутациями в прото-онкогене RET с усилением его функции [250–252]. Мутация гена RET в эмбриональных клетках приводит к экспрессии патологически измененного сверхактивного RET-протеина в нейроэндокринных тканях, что приводит к неконтролируемой клеточной пролиферации. В случае МЭН-2А только в 5% ПГПТ предшествует развитию других компонентов, в подавляющем большинстве заболевание выявляется во время операции по поводу медуллярного рака щитовидной железы, или спустя годы после нее. ПГПТ характеризуется более легким течением, чем при синдроме МЭН-1, и в 42–84% случаев протекает бессимптомно [239, 253, 254]. Средний возраст на момент диагностики составляет 35–39 лет [250]. Чаще, чем при МЭН 1 типа (27–48%) поражается только одна ОЩЖ, и только в 8% случаев выявляются парные аденомы или гиперплазии [255, 256].

- Пациентам с верифицированным МЭН-2А синдромом хирургическое лечение ПГПТ **рекомендуется** в объеме удаления визуально измененных ОЩЖ [147, 254, 257, 258].

УУР С (УДД — 4)

Комментарии: единого мнения по поводу объема хирургического лечения ПГПТ в рамках МЭН-2А в настоящее время не существует. Хирургические варианты лечения ПГПТ включают: резекцию визуально измененных ОЩЖ; субтотальную паратиреоидэктомию; тотальную паратиреоидэктомию с гетеротопической аутоотрансплантацией [147, 257, 258]. Субтотальная и тотальная паратиреоидэктомия с гетеротопической аутоотрансплантацией оправдана в случае множественного поражения ОЩЖ [254]. Актуальную проблему представляет высокий риск тяжелого хронического гипопаратиреоза, обусловленного, прежде всего, проведением расширенной тиреоидэктомии по поводу медуллярного рака щитовидной железы. У пациентов с МЭН-2А, перенесших профилактическую тиреоидэктомию, уровни кальция в сыворотке крови должны обязательно определяться на этапе дооперационной диагностики. Кроме того, перед проведением операций как по поводу медуллярного рака щитовидной железы, так и ПГПТ, необходимо исключение диагноза феохромоцитомы [252].

Таблица 5. Биохимический и рентгенологический скрининг у пациентов с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1 типа

Проявление МЭН-1	Ежегодное лабораторное обследование	Методы топической диагностики
Образования ОЩЖ	Альбумин-скорректированный кальций/ Ca++, иПТГ	При лабораторном подтверждении впервые выявленного ПГПТ — УЗИ и ОФЭКТ/КТ ОЩЖ. При необходимости КТ с контрастом
Гастронома	Нет, пока отсутствуют топические данные или клинические симптомы заболевания (гастрин, экспресс РН-метрия)	Нет, при клинических симптомах заболевания: МСКТ/МРТ; для подтверждения диагноза и локализации — соматостатин-рецепторная сцинтиграфия; ПЭТ-КТ с туморотропным радиофармацевтическим диагностическим средством (^{68}Ga -DOTA-TATE/NOC/ТОС и др.)
Инсулинома	Нет, пока отсутствуют топические данные или клинические симптомы заболевания (инсулин, проинсулин, гликемия натощак, 3-дневная проба с голоданием)	Нет, при клинических симптомах заболевания: МСКТ/МРТ; для подтверждения диагноза и локализации; соматостатин-рецепторная сцинтиграфия; ПЭТ-КТ с туморотропным радиофармацевтическим диагностическим средством (^{68}Ga -DOTA-TATE/NOC/ТОС и др.)
Другие НЭО ПЖ	Нет, пока отсутствуют топические данные или клинические симптомы заболевания (хромогранин А, ПП, глюкагон, ВИП)	МРТ/КТ брюшной полости 1 раз в 2 года (ежегодно). При необходимости — эндоУЗИ, соматостатин-рецепторная сцинтиграфия; ПЭТ-КТ с туморотропным радиофармацевтическим диагностическим средством (^{68}Ga -DOTA-TATE/NOC/ТОС и др.)
Аденомы гипофиза	Пролактин, ИФР-1	МРТ гипофиза 1 раз в 3 года
Карциноид легкого и тимуса	Нет, как правило, гормонально-неактивны, но со злокачественным потенциалом	КТ грудной полости 1 раз в 2-3 года. При необходимости — ПЭТ КТ с ^{18}F -ФДГ; соматостатин-рецепторная сцинтиграфия; ПЭТ-КТ с туморотропным радиофармацевтическим диагностическим средством (^{68}Ga -DOTA-TATE/NOC/ТОС и др.)
Образования надпочечников	Нет, при впервые выявленной инциденталоме надпочечника или появлении клинических признаков гормональной активности (активность ренина плазмы, альдостерон, подавляющий тест с 1 мг дексаметазона или кортизол в вечерней слюне или кортизол в суточной моче, метанефрины в суточной моче)	МРТ/КТ забрюшинного пространства 1 раз в 2 года (ежегодно). При необходимости сцинтиграфия с ^{123}I -MIBG; ПЭТ-КТ с туморотропным радиофармацевтическим диагностическим средством (^{18}F -DOPA и др.); соматостатин-рецепторная сцинтиграфия

Примечание: ПП — панкреатический полипептид; ВИП — вазоинтестинальный полипептид; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; ^{18}F -ФДГ — ^{18}F -фтордезоксиглюкоза.

- Диагностический поиск синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (НРТ-ЖТ), включая проведение молекулярно-генетического анализа, **рекомендуется** пациентам при наличии одного или нескольких нижеперечисленных признаков [259–263]:
 - наличие родственника первой линии родства с синдромом НРТ-ЖТ;
 - карцинома ОЩЖ;
 - наличие оссифицирующих фибром нижней/верхней челюсти;
 - наличие поликистоза почек, опухолей почек, опухолей матки.
- УУР С (УДД — 4)**

Комментарии: синдром НРТ-ЖТ — редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризуется развитием ПГПТ, оссифицирующих фибром нижней и/или верхней челюсти в 30–40%, опухолями матки (лейомиомы, гиперплазия эндометрия, аденосаркомы, аденофибромы, множественные аденоматозные полипы) у 57,3% больных женщин, реже поражением почек (гамартомы, поликистоз почек, опухоли Вильмса, аденокарциномы) в 13,3% случаев. Причина — мутация гена *CDC73* (HRPT2), кодирующего парафибромин [259–263].

ПГПТ — основное проявление НРТ-ЖТ, выявляется приблизительно в 95% случаев [259, 262]. Частота ПГПТ увеличивается с возрастом, хотя заболевание манифестирует в ран-

нем молодом возрасте [264]. ПГПТ в рамках НРТ-ЛТ обычно обусловлен единичной доброкачественной аденомой ОЩЖ, кистозной или с атипичными гистологическими характеристиками. В отличие от других наследственных вариантов ПГПТ, распространенность карцином ОЩЖ в рамках НРТ-ЛТ выше и достигает 10–21,6% [259]. Мультигланулярное поражение диагностируется редко при первичной операции (20% случаев), вторая аденома ОЩЖ может возникнуть метастазно спустя годы или десятилетия после возникновения первичной опухоли (23,9% случаев). Заболевание может протекать в бессимптомной форме, карциномы ОЩЖ часто протекают с гиперкальциемическими кризами [259].

Оптимальный хирургический подход при ПГПТ в рамках НРТ-ЛТ пока не разработан. В последнее время чаще предлагается селективная ПТЭ при поражении одной ОЩЖ и отсутствии подозрения на злокачественность. В случае подозрения на рак ОЩЖ (большие образования ОЩЖ с инфильтративным ростом, крайне высокие показатели кальция и иПТГ) предпочтительно выполнение резекции единым блоком с удалением опухоли ОЩЖ, ипсилатеральной половины щитовидной железы, окружающей клетчатки, а также любой спаивной с опухолью ткани для предотвращения повреждения опухоли и диссеминации [259, 260].

Другие наследственные синдромы, в рамках которых может возникать ПГПТ, встречаются крайне редко, что не позволяет сформировать клинические рекомендации по их диагностике и лечению.

При наличии клинических признаков синдрома МЭН-1 и в отсутствие мутации в гене *MEN1* можно заподозрить синдром множественных эндокринных неоплазий 4 типа (**МЭН-4**) — «МЭН-1-подобное» состояние, фенотип МЭН-1. Обусловлен мутацией в гене *CDKN1B*. Наиболее частые компоненты синдрома — ПГПТ и аденомы гипофиза. Другие проявления: НЭО бронхов и желудка, гастринома, папиллярный рак щитовидной железы, объемные образования поджелудочной железы и надпочечников. Лечение — удаление единичной аденомы ОЩЖ либо субтотальная паратиреоидэктомия [265].

При наличии в семье нескольких членов с ПГПТ и отсутствии других эндокринных и неэндокринных опухолей можно заподозрить семейный изолированный гиперпаратиреоз **ФНП**. Это редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся одиночным или множественными поражениями ОЩЖ в отсутствие специфических проявлений других синдромов (МЭН-1, НРТ-ЛТ, ФНН). Оптимальный хирургический подход при ПГПТ в рамках ФНП не разработан. При поражении одной ОЩЖ может проводиться селективная паратиреоидэктомия, а при множественном поражении рекомендуется субтотальная резекция. При наличии мутаций *MEN1* и *CDC73* — лечение как при МЭН-1 и НРТ-ЛТ [7].

РАК ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Рак (карцинома) ОЩЖ — редкая патология, характеризующаяся тяжелым течением и высокой смертностью вследствие выраженной гиперкальциемии. Часто диагноз карциномы ОЩЖ удается установить спустя годы от начала заболевания при развитии рецидива. В структуре ПГПТ рак ОЩЖ занимает менее 1% [266].

- Пациентов с верифицированным диагнозом ПГПТ **рекомендуется** отнести в группу риска злокачественного поражения ОЩЖ при наличии следующих признаков:
 - сочетание повышения альбумин-скорректированного кальция более 3 ммоль/л и одного из продольных размеров образования ОЩЖ более 3 см [267];
 - повышение уровня Ca^{++} крови более 1,6–1,7 ммоль/л [268–270];
 - симптомы «масс-эффекта» при отсутствии других объемных образований и операций в области шеи в анамнезе [270–273].

УУР С (УДД — 4)

Комментарии: основные клинические, лабораторно-инструментальные характеристики рака ОЩЖ резюмированы в табл. 6. Предоперационная топическая диагностика при

Таблица 6. Сравнительная таблица клинических и биохимических проявлений злокачественного и доброкачественного новообразований околощитовидных желез [267, 272, 274, 275]

Признаки	Аденома ОЩЖ	Карцинома ОЩЖ
Соотношение ж/м	4/1	1/1
Уровень общего кальция крови, ммоль/л	2,7–2,9	>3
Ca^{++} , ммоль/л	<1,6	>1,7
Уровень иПТГ, пг/мл	<2 (N)*	>3–10 (N)
Манифестация заболевания	50–60 лет	40–50 лет
Пальпируемое образование	<2%	30–76%
Фиброзно-кистозный остеоит	5%	40–75%
Нефролитиаз	10–15%	40%
Сочетание костной и почечной патологии	редко	40–50%
Асимптомное течение	60–80%	5%
Объем образования, см	<3	>3
УЗИ признаки	Изоэхогенность Ровный контур Однородная структура	Гипоэхогенность Неровный контур Неоднородная структура

2(N)* — 2-кратное увеличение показателя иПТГ относительно верхней границы референсного диапазона.

злокачественных новообразований ОЩЖ соответствует общим принципам топической диагностики при ПГПТ [329].

- При наличии интраоперационных признаков злокачественного поражения ОЩЖ пациентам с ПГПТ **рекомендуется** удаление опухоли «единым блоком» со смежными тканями с целью профилактики рецидива заболевания [267, 274, 276, 277].

УУР С (УДД — 4)

Комментарии: методом выбора лечения рака ОЩЖ остается хирургическое удаление опухоли «единым блоком» со смежными тканями. Основная цель — избежать разрыва капсулы карциномы во время операции, что является неблагоприятным прогностическим фактором [267, 276, 277]. Для рака ОЩЖ характерна плотная консистенция опухоли, спаянность с окружающими тканями, а также наличие измененных лимфатических узлов [267, 276, 277]. При ретроспективной постановке диагноза и в случае достижения ремиссии заболевания после МИП вопрос о повторной операции должен решаться в индивидуальном порядке.

- Окончательный диагноз рака ОЩЖ у пациентов с ПГПТ **рекомендуется** устанавливать по результатам морфологического исследования при соответствии критериям злокачественного роста опухоли: инвазивный рост и/или наличие метастазов [353].

УУР С (УДД — 5)

- Пациентам с верифицированным раком ОЩЖ **рекомендуется** проведение молекулярно-генетического анализа с целью исключения герминальных мутаций в гене CDC73 [6, 268, 278–280].

УУР С (УДД — 4)

- Пациентам с верифицированным раком ОЩЖ **рекомендуется** пожизненное динамическое наблюдение с целью своевременной диагностики и лечения рецидива заболевания [273].

УУР С (УДД — 5)

Комментарии: для карциномы ОЩЖ характерны медленный рост опухоли и поздние метастазы в легкие, шейные лимфоузлы, печень и кости. Реже встречаются метастазы в плевру, поджелудочную железу и перикард [107]. Отсутствие ремиссии, так же, как и рецидив ПГПТ, устанавливается при сочетании гиперкальциемии и повышенного уровня иПТГ. Повышение иПТГ при нормокальциемии или гипокальциемии следует дифференцировать с вторичным гиперпаратиреозом. В случае доказанного метастаза ОЩЖ рекомендуется его хирургическое удаление, когда это возможно. Резекция отдаленных метастазов увеличивает выживаемость пациентов в результате достижения нормокальциемии (основная причина смерти пациентов с раком ОЩЖ — гиперкальциемия) [123]. При отсутствии ремиссии или рецидиве ПГПТ после хирургического лечения у пациента с раком ОЩЖ с целью поиска метастатических очагов рекомендовано применение стандартных методов инструментальной диагностики. Поиск вторичных очагов (метастазов), наиболее часто локализующихся в костях, осложнен наличием фиброзно-кистозного остеоита, который нередко является причиной ложноположительного заключения о метастатическом поражении костной ткани [281–283].

- Пациентам с диссеминированной формой рака ОЩЖ **не рекомендуется** рутинное проведение химиотерапии [284, 285].

УУР С (УДД — 5)

- Пациентам с диссеминированной формой рака ОЩЖ проведение лучевой терапии **рекомендуется** по решению консилиума в условиях специализированного стационара [273, 286, 287].

УУР С (УДД — 4)

- При невозможности проведения радикального лечения рака ОЩЖ (в случае его диссеминированной формы) пациентам **рекомендуется** проведение консервативной терапии [288–293].

УУР С (УДД — 3)

Комментарии: тяжелая гиперкальциемия, часто сопровождающая рак ОЩЖ, является жизнеугрожающим состоянием, требующим консервативной коррекции в случае отсутствия возможности хирургического удаления гормон-продуцирующих очагов. В этих условиях применяются общие принципы коррекции гиперкальциемии. В ряде случаев пациентов с диссеминированными формами рака ОЩЖ описан положительный опыт применения ингибиторов протеинкиназы [294, 295]. Возможность назначения подобного лечения должна обсуждаться и решаться в учреждениях федерального уровня по результатам заключения консилиума.

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Выявляемость ПГПТ среди женщин детородного возраста составляет около 8 на 100 000 чел./год, среди беременных — 0,15 до 1,4%. В 67% случаев ПГПТ во время беременности приводит к осложнениям со стороны матери и в 80% к развитию патологии у плода. Летальность плода или новорожденного может достигать 20–30% [296].

- Диагноз ПГПТ при беременности **рекомендуется** устанавливать на основании повышения уровня альбумин-скорректированного и/или Ca^{++} (при двукратном измерении) в сочетании с повышением уровня иПТГ [297–300].

УУР С (УДД — 4)

Комментарии: диагноз ПГПТ должен быть заподозрен при выявлении повышения альбумин-скорректированного или Ca^{++} , при гипофосфатемии в сочетании с увеличением уровня иПТГ [297, 298]. Обследование на предмет гиперпаратиреоза должно проводиться в случае любых метаболических нарушений костной системы, при нетравматических переломах, при рецидивирующей мочекаменной болезни, при стойком панкреатите и рецидивирующих язвах желудка или двенадцатиперстной кишки, при инсипидарном синдроме [297].

- Проведение ультразвукового исследования ОЩЖ у беременных пациенток с ПГПТ **рекомендуется** в качестве основного метода топической диагностики [301, 302].

УУР С (УДД — 4)

Комментарии: основным методом топической диагностики ПГПТ при беременности является ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи. КТ, скintiграфия ОЩЖ, МРТ обычно не используются из-за потенциального риска для плода [301, 302].

- При наличии абсолютных показаний к хирургическому лечению пациентам с ПГПТ во время беременности **рекомендуется** проводить паратиреоидэктомию во II триместре [301, 303–307].

УУР С (УДД — 4)

Комментарии: хирургическое лечение оптимально проводить во II триместре беременности, когда завершен органогенез и риск преждевременных родов по сравнению с III триместром значительно ниже [301, 303–305]. Однако отдельные авторы указывают на возможность хирургического удаления образования ОЩЖ независимо от гестационного периода при наличии абсолютных показаний. В случае, если операция может быть отсрочена, хирургическое удаление образования ОЩЖ должно быть выполнено как можно раньше после родоразрешения с целью предупреждения гиперкальциемического криза. В ряде случаев требуется одновременное выполнение кесарева сечения и паратиреоидэктомии [308].

- Консервативное ведение ПГПТ во время беременности может быть **рекомендовано** пациентам в случае бессимптомного течения заболевания и повышения уровня кальция не более чем на 0,25 ммоль/л (1 мг/дл) относительно верхней границы референсного диапазона [298, 301].

УУР С (УДД — 5)

Комментарии: в случае бессимптомной формы ПГПТ с умеренным повышением уровня кальция допускается консервативное ведение пациенток с соблюдением достаточного питьевого режима и под регулярным контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена. При недостаточности витамина D рекомендуется назначение колекальциферола**, так как это препятствует дальнейшему вторичному повышению уровня иПТГ, рекомендуется использование небольших доз (500–1000 МЕ/сут) и частый контроль показателей фосфорно-кальциевого обмена [298, 301].

- Фармакотерапия ПГПТ при беременности **не рекомендуется** вследствие потенциального вреда для развития плода [309–313].

УУР С (УДД — 5)

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ

Целью дифференциальной диагностики ПГПТ с другими состояниями, сопровождаемыми повышением уровня кальция, является определение причины гиперкальциемии, что позволило бы назначить соответствующее лечение, направленное на ликвидацию первичного заболевания. Наиболее частой причиной развития гиперкальциемии является ПГПТ, обуславливающий более 80% случаев повышения уровня кальция крови. Среди госпитализированных пациентов в числе причин гиперкальциемии на первое место выходят злокачественные новообразования легких и почек, гемобластозы (миеломная болезнь, лимфомы, лимфогранулематоз, лейкозы) и составляют 50–60%. Реже повышение уровня кальция отмечается при раке толстого кишечника и предстательной железы. Описаны эктопические новообразования, продуцирующие ПТГ вне ткани ОЩЖ, чаще при раке молочной железы. Саркоидоз ассоциируется с гиперкальциемией в 20%, а с гиперкальциурией — примерно в 40% случаев. Гиперкальциемия может также развиваться вследствие химиотерапии по поводу онкологических заболеваний (20–30%), приводящей к повышению костной резорбции (выраженность эффекта дозозависима).

Полная версия клинических рекомендаций размещена на сайте в рубрикаторе Минздрава РФ https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/88_4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПГПТ — распространенное эндокринное нарушение, требующее расширенного диагностического поиска и длительного наблюдения пациентов. Активный скрининг кальция направлен на раннее выявление гиперкальциемии как первого диагностического маркера заболевания. Создание единых клинических рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины, — социально значимая инициатива для предотвращения инвалидизации, повышения качества оказания медицинской помощи и жизни пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания # АААА-А18-118051590060-2.

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

Участие авторов. Еремкина А.К. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, написание статьи; Мирная С.С. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, написание статьи; Крупинова Ю.А. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, написание статьи; Воронкова И.А. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, написание статьи; Ким И.В. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, написание статьи; Бельцевич Д.Г. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Кузнецов Н.С. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Пигарова Е.А. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Рожинская Л.Я. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Дегтярев М.В. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Егшатын Л.В. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Румянцев П.О. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Андреева Е.Н. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Анциферов М.Б. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Маркина Н.В. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Крюкова И.В. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Каронова Т.Л. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Лукьянов С.В. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи;

Слепцов И.В. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Чагай Н.Б. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Мельниченко Г.А. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи, Мокрышева Н.Г. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в

рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи, Дедов И.И. — существенный вклад в концепцию 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.

ПРИЛОЖЕНИЕ. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

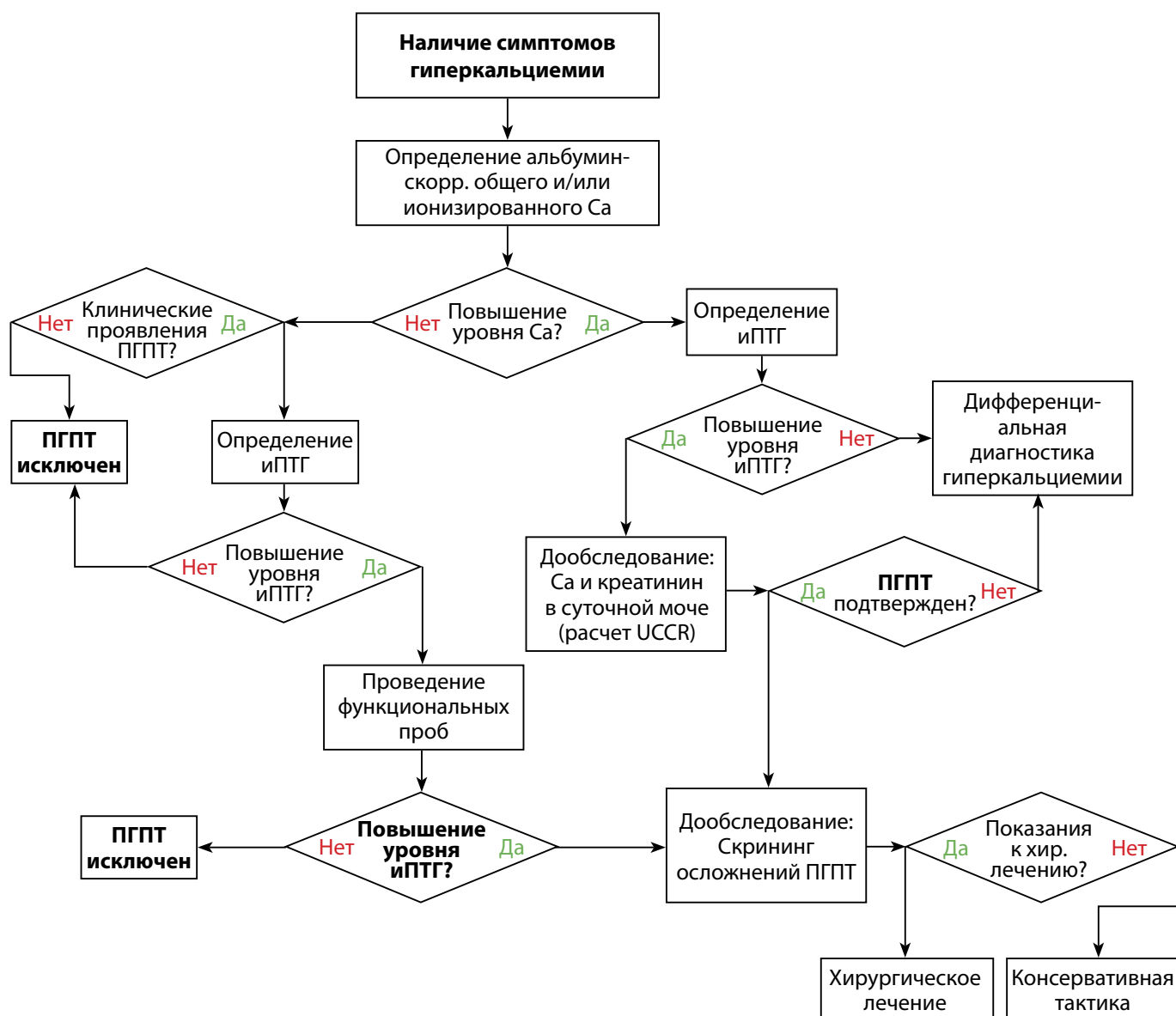
Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

ПРИЛОЖЕНИЕ Б.
АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Перетокина Е.В., и др. Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по данным регистра) // *Проблемы эндокринологии*. — 2012. — Т. 58. — №5. — С. 16-20. [Mokrysheva NG, Rozhinskaya LI, Peretokina EV, et al. The results of analysis of the major epidemiological characteristics of primary hyperparathyroidism in Russia based on the registry data. *Problems of Endocrinology*. 2012;58(5):16-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201258516-20>
2. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu J-M, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2(1):16033. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.33>
3. Walker MD, Bilezikian JP. Vitamin D and primary hyperparathyroidism: more insights into a complex relationship. *Endocrine*. 2017;55(1):3-5. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1169-1>
4. Cromer MK, Starker LF, Choi M, et al. Identification of Somatic Mutations in Parathyroid Tumors Using Whole-Exome Sequencing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):E1774-E1781. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1743>
5. Thakker RV. Genetics of parathyroid tumours. *J Intern Med*. 2016;280(6):574-583. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12523>
6. Bricaire L, Odou M-F, Cardot-Bauters C, et al. Frequent Large Germline HRP2 Deletions in a French National Cohort of Patients With Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):E403-E408. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2789>
7. Warner J. Genetic testing in familial isolated hyperparathyroidism: unexpected results and their implications. *J Med Genet*. 2004;41(3):155-160. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.2003.016725>
8. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*. 2017;28(1):1-19. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3716-2>
9. Clarke BL. *Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism*, in *Parathyroid Disorders*. 2019, Karger Publishers. P. 13-22.
10. Cusano NE, Maalouf NM, Wang PY, et al. Normocalcemic Hyperparathyroidism and Hypoparathyroidism in Two Community-Based Nonreferral Populations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7):2734-2741. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1300>
11. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, et al. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(5):713-720. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03259.x>
12. Nordenström E, Katzman P, Bergenfelz A. Biochemical diagnosis of primary hyperparathyroidism: Analysis of the sensitivity of total and ionized calcium in combination with PTH. *Clin Biochem*. 2011;44(10-11):849-852. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.04.002>
13. Amin AL, Wang TS, Wade TJ, Yen TWF. Normal PTH Levels in Primary Hyperparathyroidism: Still the Same Disease? *Ann Surg Oncol*. 2011;18(12):3437-3442. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1744-x>
14. Monchik JM, Gorgun E. Normocalcemic hyperparathyroidism in patients with osteoporosis. *Surgery*. 2004;136(6):1242-1246. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2004.06.052>
15. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, et al. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Further Characterization of a New Clinical Phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3001-3005. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2802>
16. Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipient" Primary Hyperparathyroidism: A "Forme Fruste" of an Old Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5348-5352. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031014>
17. Maeda SS, Saraiva GL, Kunii IS, et al. Factors affecting vitamin D status in different populations in the city of São Paulo, Brazil: the São Paulo vitamin D Evaluation Study (SPADES). *BMC Endocr Disord*. 2013;13(1):14. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-13-14>
18. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-58. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2704>
19. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorus in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1997;29(4):496-502. doi: [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(97\)90330-9](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(97)90330-9)
20. Walker MD, Dempster DW, McMahon DJ, et al. Effect of Renal Function on Skeletal Health in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1501-1507. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3072>
21. Coe FL, Canterbury JM, Firpo JJ, Reiss E. Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Invest*. 1973. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI107156>
22. Balsa JA, Botella-Carretero JJ, Peromingo R, et al. Role of calcium malabsorption in the development of secondary hyperparathyroidism after biliopancreatic diversion. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(10):845-850. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03346429>
23. Selby PL, Davies M, Adams JE, Mawer EB. Bone Loss in Celiac Disease Is Related to Secondary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 1999;14(4):652-657. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.4.652>
24. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, et al. Effects of thiazide- and loop-diuretics, alone or in combination, on calcitropic hormones and biochemical bone markers: a randomized controlled study. *J Intern Med*. 2001;250(2):144-153. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2001.00868.x>
25. Mallette LE, Khouri K, Zengotita H, et al. Lithium Treatment Increases Intact and Midregion Parathyroid Hormone and Parathyroid Volume*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68(3):654-660. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-68-3-654>
26. Makras P, Polyzos SA, Papatheodorou A, et al. Parathyroid hormone changes following denosumab treatment in postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(4):499-503. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12188>
27. Fraser WD, Logue FC, Gallacher SJ, et al. Direct and indirect assessment of the parathyroid hormone response to pamidronate therapy in Paget's disease of bone and hypercalcaemia of malignancy. *Bone Miner*. 1991;12(2):113-121. doi: [https://doi.org/10.1016/0169-6009\(91\)90040-7](https://doi.org/10.1016/0169-6009(91)90040-7)
28. Udén P, Chan A, Duh Q-Y, Siperstein A, Clark OH. Primary hyperparathyroidism in younger and older patients: Symptoms and outcome of surgery. *World J Surg*. 1992;16(4):791-797. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02067389>
29. Reid LJ, Muthukrishnan B, Patel D, et al. Presentation, diagnostic assessment and surgical outcomes in primary hyperparathyroidism: a single centre's experience. *Endocr Connect*. 2018;7(10):1105-1115. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0195>
30. Monaco M Di, Vallero F, Monaco R Di, et al. Primary hyperparathyroidism in elderly patients with hip fracture. *J Bone Miner Metab*. 2004;22(5):491-495. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-004-0512-4>
31. Bergström I, Landgren B-M, Freyschuss B. Primary hyperparathyroidism is common in postmenopausal women with forearm fracture and low bone mineral density. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(1):61-64. doi: <https://doi.org/10.1080/00016340601033287>
32. Bandeira F, Griz L, Caldas G, et al. From mild to severe primary hyperparathyroidism: the Brazilian experience. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(4):657-663. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000400011>
33. Khosla S, Melton LJ, Wermers RA, et al. Primary Hyperparathyroidism and the Risk of Fracture: A Population-Based Study. *J Bone Miner Res*. 1999;14(10):1700-1707. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.10.1700>
34. Yadav SK, Johri G, Bichoo RA, et al. Primary hyperparathyroidism in developing world: a systematic review on the changing clinical profile of the disease. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64(2):4-6. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000211>
35. Wikström B, Backman U, Danielson BG, et al. Ambulatory diagnostic evaluation of 389 recurrent renal stone formers. *Klin Wochenschr*. 1983;61(2):85-90. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01496659>
36. Fuss M, Peppersack T, Corvilain J, et al. Infrequency of Primary Hyperparathyroidism in Renal Stone Formers. *Br J Urol*. 1988;62(1):4-6. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.1988.tb04254.x>
37. Walker V, Stansbridge EM, Griffin DG. Demography and biochemistry of 2800 patients from a renal stones clinic. *Ann Clin Biochem Int J Lab Med*. 2013;50(2):127-139. doi: <https://doi.org/10.1258/acb.2012.012122>

38. Sharma S, Rastogi A, Bhadada SK, et al. Prevalence and Predictors of Primary Hyperparathyroidism Among Patients with Urolithiasis. *Endocr Pract.* 2017;23(11):1311-1315. doi: <https://doi.org/10.4158/EP171759.0R>
39. Kim J, Chai YJ, Chung JK, et al. The prevalence of primary hyperparathyroidism in Korea: a population-based analysis from patient medical records. *Ann Surg Treat Res.* 2018;94(5):235. doi: <https://doi.org/10.4174/ast.2018.94.5.235>
40. Sorensen MD, Duh Q-Y, Grogan RH, et al. Urinary Parameters as Predictors of Primary Hyperparathyroidism in Patients With Nephrolithiasis. *J Urol.* 2012;187(2):516-521. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.10.027>
41. Ebert EC. The Parathyroids and the Gut. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(7):479-482. doi: <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181cd9d4c>
42. Gasparoni P, Caroli A, Sardeo G, et al. Primary hyperparathyroidism and peptic ulcer. *Minerva Med.* 1989;80:1327-1330.
43. Jacob JJ, John M, Thomas N, et al. Does hyperparathyroidism cause pancreatitis? A South Indian experience and a review of published work. *ANZ J Surg.* 2006;76(8):740-744. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2006.03845.x>
44. Inzucchi SE. Understanding hypercalcemia. *Postgrad Med.* 2004;115(4):69-76. doi: <https://doi.org/10.3810/pgm.2004.04.1486>
45. Walsh J, Gittoes N, Selby P, society for endocrinology endocrine emergency guidance: Emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients. *Endocr Connect.* 2016;5(5):G9-G11. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-16-0055>
46. Suh JM, Cronan JJ, Monchik JM. Primary Hyperparathyroidism: Is There an Increased Prevalence of Renal Stone Disease? *Am J Roentgenol.* 2008;191(3):908-911. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.07.3160>
47. Cipriani C, Biamonte F, Costa AG, et al. Prevalence of Kidney Stones and Vertebral Fractures in Primary Hyperparathyroidism Using Imaging Technology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1309-1315. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3708>
48. Miller PD, Bilezikian JP. Bone densitometry in asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2002;17:98-102.
49. Abboud B. Digestive manifestations of parathyroid disorders. *World J Gastroenterol.* 2011;17(36):4063. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i36.4063>
50. Turken SA, Cafferty M, Silverberg SJ, et al. Neuromuscular involvement in mild, asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1989;87(5):553-557. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(89\)80613-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(89)80613-8)
51. Coker LH, Rorie K, Cantley L, et al. Primary Hyperparathyroidism, Cognition, and Health-Related Quality of Life. *Ann Surg.* 2005;242(5):642-650. doi: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000186337.83407.ec>
52. Morris GS, Grubbs EG, Heaton CM, et al. Parathyroidectomy Improves Functional Capacity in "Asymptomatic" Older Patients With Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2010;251(5):832-837. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181d76bb3>
53. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561-3569. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1413>
54. Ong GSY, Walsh JP, Stuckey BGA, et al. The Importance of Measuring Ionized Calcium in Characterizing Calcium Status and Diagnosing Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3138-3145. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1429>
55. Thode J, Juul-Jørgensen B, Bhatia HM, et al. Comparison of serum total calcium, albumin-corrected total calcium, and ionized calcium in 1213 patients with suspected calcium disorders. *Scand J Clin Lab Invest.* 1989;49(3):217-223. doi: <https://doi.org/10.1080/00365518909089086>
56. Gao P, D'Amour P. Evolution of the parathyroid hormone (PTH) assay - importance of circulating PTH immunoheterogeneity and of its regulation. *Clinical laboratory.* 2005;51(1-2):21-29.
57. Boudou P, Ibrahim F, Cormier C, et al. Third- or Second-Generation Parathyroid Hormone Assays: A Remaining Debate in the Diagnosis of Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6370-6372. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0715>
58. Hedback GM, Oden AS. Cardiovascular disease, hypertension and renal function in primary hyperparathyroidism. *J Intern Med.* 2002;251(6):476-483. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2002.00984.x>
59. Benson L, Ljunghall S, Groth T, et al. Optimal Discrimination of Mild Hyperparathyroidism with Total Serum Calcium, Ionized Calcium and Parathyroid Hormone Measurements. *Ups J Med Sci.* 1987;92(2):147-176. doi: <https://doi.org/10.3109/03009738709178686>
60. Forster J, Monchik JM, Martin HF. A comparative study of serum ultrafiltrable, ionized, and total calcium in the diagnosis of primary hyperparathyroidism in patients with intermittent or no elevation in total calcium. *Surgery.* 1988;104(6):1137-1142. doi: <https://doi.org/10.5555/uripii.0039606088901791>
61. Yamashita H, Noguchi S, Uchino S, et al. Influence of renal function on clinico-pathological features of primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(6):597-602. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480597>
62. Wang W-H, Chen L-W, Lee C-C, et al. Association between Parathyroid Hormone, 25 (OH) Vitamin D, and Chronic Kidney Disease: A Population-Based Study. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/7435657>
63. Tassone F, Gianotti L, Emmolo I, et al. Glomerular Filtration Rate and Parathyroid Hormone Secretion in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4458-4461. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0587>
64. Muthukrishnan J, Kumar KVSH, Jha R, et al. Distal Renal Tubular Acidosis Due to Primary Hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2008;14(9):1133-1136. doi: <https://doi.org/10.4158/EP.14.9.1133>
65. Bilezikian JP, Meng X, Yifan S, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism in women: a tale of two cities – New York and Beijing. *Int J Fertil Womens Med.* 2000;45(2):158-165.
66. Bandeira F, Caldas G, Freese E, et al. Relationship Between Serum Vitamin D Status and Clinical Manifestations of Primary Hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2002;8(4):266-270. doi: <https://doi.org/10.4158/EP.8.4.266>
67. Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, et al. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(5):506-513. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02371.x>
68. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(2):106-109. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302010000200004>
69. Eisner BH, Ahn J, Stoller ML. Differentiating Primary from Secondary Hyperparathyroidism in Stone Patients: The "Thiazide Challenge." *J Endourol.* 2009;23(2):191-192. doi: <https://doi.org/10.1089/end.2008.0567>
70. Пампутис С.Н., Лопатникова Е.Н. Дифференциальная диагностика нормокальциемического первичного гиперпаратиреоза с использованием диагностического теста «проба С альфакальцидолом» // *Таврический медико-биологический вестник*. — 2017. — Т. 20. — №3-2 — С. 205-211. [Pamputis SN, Lopatnicova EN. Differential diagnostics of normocalcemic hyperparathyrosis with use of diagnostic test with alfa-calcidol. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2017;20(3-2):205-211. (In Russ.)].
71. Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, Rao SD. Effects of Age and Serum 25-OH-Vitamin D on Serum Parathyroid Hormone Levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3989-3995. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2276>
72. Björkman M, Sorva A, Tilvis R. Responses of parathyroid hormone to vitamin D supplementation: A systematic review of clinical trials. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009;48(2):160-166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2007.12.005>
73. Saliba W, Barnett O, Rennert HS, et al. The Relationship Between Serum 25(OH)D and Parathyroid Hormone Levels. *Am J Med.* 2011;124(12):1165-1170. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.07.009>
74. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-281. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMr070553>
75. Parfitt AM. The interactions of thiazide diuretics with parathyroid hormone and vitamin D. *J Clin Invest.* 1972;51(7):1879-1888. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI106990>
76. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы Эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №4. — С. 60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20162460-84>

77. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // *Проблемы Эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №6. — С. 40-77. [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(6):40-77. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662640-77>
78. Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F, et al. A Meta-analysis of Preoperative Localization Techniques for Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(2):577-583. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1870-5>
79. Moghadam RN, Amlshahbaz AP, Namiranian N, et al. Comparative diagnostic performance of ultrasonography and 99mTc-Sestamibi scintigraphy for parathyroid adenoma in primary hyperparathyroidism; Systematic review and meta-analysis. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2017;18(12):3195. doi: <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.12.3195>
80. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Neck Surg*. 2005;132(3):359-372. doi: <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.10.005>
81. Артемова А., Сравнительная оценка методов топической диагностики при первичном гиперпаратиреозе | Тезисы докладов Международного научного форума «Патология паращитовидных желез: современные подходы к диагностике и лечению». — Санкт-Петербург, 2010. С. 29-30. [Artemova A. *Sravnitel'naya otsenka metodov topicheskoi diagnostiki pri pervichnom giperparatireoze*. (Conference proceedings). Tezisy dokladov Mezhdunarodnogo nauchnogo foruma «Patologiya parashchitovidnykh zhelez: sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu»; Sankt-Peterburg, 2010. P. 29-30. (In Russ.)].
82. Untch BR, Adam MA, Scheri RP, et al. Surgeon-Performed Ultrasound Is Superior to 99Tc-Sestamibi Scanning to Localize Parathyroid Adenomas in Patients with Primary Hyperparathyroidism: Results in 516 Patients over 10 Years. *J Am Coll Surg*. 2011;212(4):522-529. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.12.038>
83. Carlier T, Oudoux A, Mirallie E, et al. 99mTc-MIBI pinhole SPECT in primary hyperparathyroidism: comparison with conventional SPECT, planar scintigraphy and ultrasonography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(3):637-643. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-007-0625-9>
84. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NAT. Therapy of endocrine disease: Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(3):R45-R53. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0528>
85. Agha A, Hornung M, Schlitt HJ, et al. The role of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) in comparison with 99mTc-technetium-sestamibi scintigraphy for localization diagnostic of primary hyperparathyroidism. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2014;58(4):515-520. doi: <https://doi.org/10.3233/CH-131800>
86. Leslie W, Dupont J, Bybel B, Riese K. Parathyroid 99m Tc-sestamibi scintigraphy: dual-tracer subtraction is superior to double-phase washout. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(12):1566-1570. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-002-0944-9>
87. Wong KK, Fig LM, Gross MD, Dwamena BA. Parathyroid adenoma localization with 99mTc-sestamibi SPECT/CT. *Nucl Med Commun*. 2015;36(4):363-375. doi: <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000262>
88. Lavelly WC, Goetze S, Friedman KP, et al. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and Planar Imaging with Single- and Dual-Phase 99mTc-Sestamibi Parathyroid Scintigraphy. *J Nucl Med*. 2007;48(7):1084-1089. doi: <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.040428>
89. Casara D., et al. Clinical role of 99m TcO 4/MIBI scan, ultrasound and intra-operative gamma probe in the performance of unilateral and minimally invasive surgery in primary hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med*. 2001;28(9):1351-1359.
90. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Beninato T, et al. Diagnostic performance of computed tomography for parathyroid adenoma localization; a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2017;88:117-128. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.01.004>
91. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Drake FT, et al. Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis. *Langenbeck's Arch Surg*. 2016;401(7):925-935. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-016-1425-0>
92. Wakamatsu H, Noguchi S, Yamashita H, et al. Parathyroid scintigraphy with 99mTc-MIBI and 123I subtraction: a comparison with magnetic resonance imaging and ultrasonography. *Nucl Med Commun*. 2003;24(7):755-762. doi: <https://doi.org/10.1097/00006231-200307000-00004>
93. Ruf J, et al. Preoperative localization of parathyroid glands. *Nuklearmedizin*. 2004;43(03):85-90. doi: <https://doi.org/10.1267/NUKL04030085>
94. Noureldine SI, Aygun N, Walden MJ, et al. Multiphase computed tomography for localization of parathyroid disease in patients with primary hyperparathyroidism: How many phases do we really need? *Surgery*. 2014;156(6):1300-1307. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.08.002>
95. Takagi H, Tominaga Y, Uchida K, et al. Subtotal Versus Total Parathyroidectomy with Forearm Autograft for Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Renal Failure. *Ann Surg*. 1984;200(1):18-23. doi: <https://doi.org/10.1097/0000658-198407000-00003>
96. Harari A, Zarnegar R, Lee J, et al. Computed tomography can guide focused exploration in select patients with primary hyperparathyroidism and negative sestamibi scanning. *Surgery*. 2008;144(6):970-977. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.08.029>
97. Lubitz CC, Hunter GJ, Hamberg LM, et al. Accuracy of 4-dimensional computed tomography in poorly localized patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2010;148(6):1129-1138. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.09.002>
98. Starker LF, Mahajan A, Björklund P, et al. 4D Parathyroid CT as the Initial Localization Study for Patients with De Novo Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1723-1728. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1507-0>
99. Beggs AD, Hain SF. Localization of parathyroid adenomas using 11C-methionine positron emission tomography. *Nucl Med Commun*. 2005;26(2):133-136. doi: <https://doi.org/10.1097/00006231-200502000-00009>
100. Erbil Y, Barbaros U, Salmasyoglu A, et al. Value of parathyroid hormone assay for preoperative sonographically guided parathyroid aspirates for minimally invasive parathyroidectomy. *J Clin Ultrasound*. 2006;34(9):425-429. doi: <https://doi.org/10.1002/jcu.20275>
101. Barczynski M, Golkowski F, Konturek A, et al. Technetium-99m-sestamibi subtraction scintigraphy vs. ultrasonography combined with a rapid parathyroid hormone assay in parathyroid aspirates in preoperative localization of parathyroid adenomas and in directing surgical approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(1):106-113. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02556.x>
102. Giusti M, Dolcino M, Vera L, et al. Institutional experience of PTH evaluation on fine-needle washing after aspiration biopsy to locate hyperfunctioning parathyroid tissue. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2009;10(5):323-330. doi: <https://doi.org/10.1631/jzus.B0820372>
103. Ким И.В., Кузнецов Н.С., Кузнецов С.Н. Исследование паратгормона из смыва при пункционной биопсии околощитовидных желез как метод топической диагностики при первичном гиперпаратиреозе // *Эндокринная хирургия*. — 2014. — Т. 8. — №2 — С. 14-19. [Kim IV, Kuznetsov NS, Kuznetsov SN. Study of PTH-FNAB of the Parathyroid Glands as a Method of Topical Diagnosis in Primary Hyperparathyroidism. *Endocr Surg*. 2014;8(2):14-19. doi: <https://doi.org/10.14341/serg2014214-19>
104. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996;312(7041):1254-1259. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7041.1254>
105. Marcocci C, Cianferotti L, Cetani F. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(5):357-368. doi: <https://doi.org/10.1177/1759720X12441869>
106. Wood K, Dhital S, Chen H, Sippel RS. What Is the Utility of Distal Forearm DXA in Primary Hyperparathyroidism? *Oncologist*. 2012;17(3):322-325. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0285>
107. Makras P, Anastasilakis AD. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Metabolism*. 2018;80:57-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.003>
108. Makras P, Anastasilakis AD. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Metabolism*. 2018;80:57-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.003>
109. Parisien M, Silverberg SJ, Shane E, et al. The Histomorphometry of Bone in Primary Hyperparathyroidism: Preservation of Cancellous Bone Structure*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(4):930-938. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-70-4-930>

110. Starup-Linde J, Waldhauer E, Rolighed L, et al. Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism: associations with biochemical variables. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(6):1093-1100. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0032>
111. Odvina CV, Sakhaee K, Heller HJ, et al. Biochemical characterization of primary hyperparathyroidism with and without kidney stones. *Urol Res.* 2007;35(3):123-128. doi: <https://doi.org/10.1007/s00240-007-0096-2>
112. Corbetta S, Baccarelli A, Aroldi A, et al. Risk factors associated to kidney stones in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(4):122-128. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03345354>
113. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0569>
114. Frame B. Peptic Ulcer and Hyperparathyroidism. *AMA Arch Intern Med.* 1960;105(4):536. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.1960.00270160034006>
115. Corleto VD. Prevalence and Causes of Hypergastrinemia in Primary Hyperparathyroidism: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(12):4554-4558. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.84.12.4554>
116. Norton JA, Venzon DJ, Berna MJ, et al. Prospective Study of Surgery for Primary Hyperparathyroidism (HPT) in Multiple Endocrine Neoplasia-Type 1 and Zollinger-Ellison Syndrome. *Ann Surg.* 2008;247(3):501-510. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815efda5>
117. Bai HX, Giefer M, Patel M, et al. The Association of Primary Hyperparathyroidism With Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(8):656-661. doi: <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31825c446c>
118. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et al. A 10-Year Prospective Study of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery. *N Engl J Med.* 1999;341(17):1249-1255. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199910213411701>
119. Kouvaraki MA, Greer M, Sharma S, et al. Indications for operative intervention in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism: Practice patterns of endocrine surgery. *Surgery.* 2006;139(4):527-534. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2005.09.006>
120. Vestergaard P. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ.* 2003;327(7414):530-534. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.530>
121. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in Patients with Primary Hyperparathyroidism: Nationwide Follow-up Study of 1201 Patients. *World J Surg.* 2003;27(3):343-349. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6589-9>
122. Khosla S, Melton LJ, Wermers RA, et al. Primary Hyperparathyroidism and the Risk of Fracture: A Population-Based Study. *J Bone Miner Res.* 1999;14(10):1700-1707. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.10.1700>
123. Tassone F, Guarnieri A, Castellano E, et al. Parathyroidectomy Halts the Deterioration of Renal Function in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):3069-3073. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2132>
124. Rose DM. Long-term Management and Outcome of Parathyroidectomy for Sporadic Primary Multiple-Gland Disease. *Arch Surg.* 2001;136(6):621-626. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.136.6.621>
125. Sivula A, Pelkonen R. Long-term Health Risk of Primary Hyperparathyroidism: The Effect of Surgery. *Ann Med.* 1996;28(2):95-100. doi: <https://doi.org/10.3109/07853899609092932>
126. Norenstedt S, Pernow Y, Brismar K, et al. Primary hyperparathyroidism and metabolic risk factors, impact of parathyroidectomy and vitamin D supplementation, and results of a randomized double-blind study. *Eur J Endocrinol.* 2013. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0547>
127. Bhadada S, Behera A, Shah V, et al. Influence of age and gender on presentation of symptomatic primary hyperparathyroidism. *J Postgrad Med.* 2012;58(2):107. doi: <https://doi.org/10.4103/0022-3859.97171>
128. Silverberg SJ, Brown I, Bilezikian JP. Age as a criterion for surgery in primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 2002;113(8):681-684. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01306-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01306-2)
129. VanderWalde LH, Liu I-LA, Haigh PI. Effect of Bone Mineral Density and Parathyroidectomy on Fracture Risk in Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2009;33(3):406-411. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9720-8>
130. Fang W-L, Tseng L-M, Chen J-Y, et al. The management of high-risk patients with primary hyperparathyroidism – minimally invasive parathyroidectomy vs. medical treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(4):520-528. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03076.x>
131. Rao DS, Phillips ER, Divine GW, Talpos GB. Randomized Controlled Clinical Trial of Surgery Versus No Surgery in Patients with Mild Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5415-5422. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0028>
132. Vestergaard P. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ.* 2000;321(7261):598-602. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7261.598>
133. Bollerslev J, Jansson S, Møllerup CL, et al. Medical Observation, Compared with Parathyroidectomy, for Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Prospective, Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1687-1692. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1836>
134. Eller-Vainicher C, Filopanti M, Palmieri S, et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score, in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(2):155-162. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0305>
135. Roschger P, Dempster DW, Zhou H, et al. New Observations on Bone Quality in Mild Primary Hyperparathyroidism as Determined by Quantitative Backscattered Electron Imaging. *J Bone Miner Res.* 2007;22(5):717-723. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.070120>
136. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, et al. Surgery or Surveillance for Mild Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Prospective, Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3114-3121. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0219>
137. Lundstam K, Heck A, Godang K, et al. Effect of Surgery Versus Observation: Skeletal 5-Year Outcomes in a Randomized Trial of Patients With Primary HPT (the SIPH Study). *J Bone Miner Res.* 2017;32(9):1907-1914. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3177>
138. Vestergaard P, Mosekilde L. Parathyroid surgery is associated with a decreased risk of hip and upper arm fractures in primary hyperparathyroidism: a controlled cohort study. *J Intern Med.* 2004;255(1):108-114. doi: <https://doi.org/10.1046/j.0954-6820.2003.01237.x>
139. Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research.* 2002;17:87-94.
140. Salahudeen AK, Thomas TH, Sellars L, et al. Hypertension and renal dysfunction in primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy. *Clin Sci.* 1989;76(3):289-296. doi: <https://doi.org/10.1042/cs0760289>
141. Møllerup CL. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. *BMJ.* 2002;325(7368):807-807. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7368.807>
142. Deaconson TF, Wilson SD, Jacob L. The effect of parathyroidectomy on the recurrence of nephrolithiasis. *Surgery.* 1987. doi: <https://doi.org/10.5555/uri:pii:0039606087903163>
143. Hedbäck G, Abrahamsson K, Odén A. The improvement of renal concentration capacity after surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Clin Invest.* 2001;31(12):1048-1053. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2001.00926.x>
144. Sejean K, Calmus S, Durand-Zaleski I, et al. Surgery versus medical follow-up in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism: a decision analysis. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(6):915-927. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02029>
145. Zanocco K, Angelos P, Sturgeon C. Cost-effectiveness analysis of parathyroidectomy for asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2006;140(6):874-882. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2006.07.032>
146. Zanocco K, Sturgeon C. How should age at diagnosis impact treatment strategy in asymptomatic primary hyperparathyroidism? A cost-effectiveness analysis. *Surgery.* 2008;144(2):290-298. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.03.044>
147. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, et al. The Surgical Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3595-3606. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2000>
148. Mitterdorf EA, Wefel JS, Meyers CA, et al. Improvement of Sleep Disturbance and Neurocognitive Function after Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2007;13(4):338-344. doi: <https://doi.org/10.4158/EP.13.4.338>

149. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The Superiority of Minimally Invasive Parathyroidectomy Based on 1650 Consecutive Patients With Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2011;253(3):585-591. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318208fed9>
150. Venkat R, Kouniavsky G, Tufano RP, et al. Long-Term Outcome in Patients with Primary Hyperparathyroidism who Underwent Minimally Invasive Parathyroidectomy. *World J Surg.* 2012;36(1):55-60. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-011-1344-8>
151. Suliburk JW, Sywak MS, Sidhu SB, Delbridge LW. 1000 minimally invasive parathyroidectomies without intra-operative parathyroid hormone measurement: lessons learned. *ANZ J Surg.* 2011;81(5):362-365. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2010.05488.x>
152. Aspinall SR, Boase S, Malycha P. Long-Term Symptom Relief from Primary Hyperparathyroidism Following Minimally Invasive Parathyroidectomy. *World J Surg.* 2010;34(9):2223-2227. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0687-x>
153. Lombardi CP, Raffaelli M, Traini E, et al. Video-Assisted Minimally Invasive Parathyroidectomy: Benefits and Long-Term Results. *World J Surg.* 2009;33(11):2266-2281. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-009-9931-7>
154. Allendorf J, DiGorgi M, Spanknebel K, et al. 1112 Consecutive Bilateral Neck Explorations for Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2007;31(11):2075-2080. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9068-5>
155. Abdulla AG, Ituarte PHG, Harari A, et al. Trends in the Frequency and Quality of Parathyroid Surgery. *Ann Surg.* 2015;261(4):746-750. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000812>
156. McGill J, Sturgeon C, Kaplan SP, et al. How Does the Operative Strategy for Primary Hyperparathyroidism Impact the Findings and Cure Rate? A Comparison of 800 Parathyroidectomies. *J Am Coll Surg.* 2008;207(2):246-249. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.01.066>
157. Järhult J, Ander S, Asking B, et al. Long-term results of surgery for lithium-associated hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 2010;97(11):1680-1685. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.7199>
158. Marti JL, Yang CS, Carling T, et al. Surgical Approach and Outcomes in Patients with Lithium-Associated Hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(11):3465-3471. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2367-6>
159. Irvin GL, Dembrow VD, Prudhomme DL. Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. *Am J Surg.* 1991;162(4):299-302. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(91\)90135-Z](https://doi.org/10.1016/0002-9610(91)90135-Z)
160. Irvin GL, Carneiro DM, Solorzano CC. Progress in the Operative Management of Sporadic Primary Hyperparathyroidism Over 34 Years. *Ann Surg.* 2004;239(5):704-711. doi: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000124448.49794.74>
161. Woodrum DT, Saunders BD, England BG, et al. The influence of sample site on intraoperative PTH monitoring during parathyroidectomy. *Surgery.* 2004;136(6):1169-1175. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2004.06.043>
162. Кузнецов, Н.С., Ким И.В., Кузнецов С.Н., Интраоперационное определение паратгормона в стратегии хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза // *Эндокринная хирургия.* — 2011. — Т. 5. — №2. — С. 18-25. [Kuznetsov NS, Kim IV, Kuznetsov SN. Intraoperative parathyroid hormone in strategy of surgical treatment of a primary hyperparathyreosis. *Endocrine Surgery.* 2011;5(2):18-25. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2306-3513-2011-2-18-25>
163. Barczynski M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, et al. Evaluation of Halle, Miami, Rome, and Vienna intraoperative iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy. *Langenbeck's Arch Surg.* 2009;394(5):843-849. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-009-0510-z>
164. Miura D, Wada N, Arici C, et al. Does Intraoperative Quick Parathyroid Hormone Assay Improve the Results of Parathyroidectomy? *World J Surg.* 2002;26(8):926-930. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6620-1>
165. Gawande AA. Reassessment of Parathyroid Hormone Monitoring During Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism After 2 Preoperative Localization Studies. *Arch Surg.* 2006;141(4):381. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.141.4.381>
166. Kald BA, Heath DI, Lausen I, Mollerup CL. Risk Assessment for Severe Postoperative Hypocalcaemia after Neck Exploration for Primary Hyperparathyroidism. *Scand J Surg.* 2005;94(3):216-220. doi: <https://doi.org/10.1177/145749690509400308>
167. Mittendorf EA, Merlino JL, McHenry CR. Post-Parathyroidectomy Hypocalcemia: Incidence, Risk Factors, and Management/ DISCUSSION. *The American surgeon.* 2004;70(2):114-119.
168. Stewart ZA, Blackford A, Somervell H, et al. 25-hydroxyvitamin D deficiency is a risk factor for symptoms of postoperative hypocalcemia and secondary hyperparathyroidism after minimally invasive parathyroidectomy. *Surgery.* 2005;138(6):1018-1026. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2005.09.018>
169. Strickland PL, Recabaren J. Are preoperative serum calcium, parathyroid hormone, and adenoma weight predictive of postoperative hypocalcemia? *The American surgeon.* 2002;68(12):1080-1082.
170. Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S, Westerdahl J. Unilateral Versus Bilateral Neck Exploration for Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2002;236(5):543-551. doi: <https://doi.org/10.1097/0000658-200211000-00001>
171. Roman SA, Sosa JA, Pietrzak RH, et al. The Effects of Serum Calcium and Parathyroid Hormone Changes on Psychological and Cognitive Function in Patients Undergoing Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2011;253(1):131-137. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181f66720>
172. Sperlongano P, Sperlongano S, Foroni F, et al. Postoperative hypocalcemia: Assessment timing. *Int J Surg.* 2014;12:S95-S97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.05.042>
173. Sinha S, Baskota DK. Comparison of corrected serum calcium changes following thyroid and non thyroid neck surgeries. *Nepal J ENT Head Neck Surg.* 2018;6(1):1-4. doi: <https://doi.org/10.3126/njenthns.v6i1.19430>
174. Bergenfelz A, Kanngiesser V, Zieles A, et al. Conventional bilateral cervical exploration versus open minimally invasive parathyroidectomy under local anaesthesia for primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 2005;92(2):190-197. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.4814>
175. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NAT. Therapy of endocrine disease: Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(3):R45-R53. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0528>
176. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-Term Follow-Up of Patients with Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4507-4514. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1808>
177. Puzziello A, Rosato L, Innaro N, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and risk factors. A longitudinal multicenter study comprising 2,631 patients. *Endocrine.* 2014;47(2):537-542. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0209-y>
178. Khan MI, Waguespack SG, Hu MI. Medical Management Of Postsurgical Hypoparathyroidism. *Endocr Pract.* 2011;17:18-25. doi: <https://doi.org/10.4158/EP10302.RA>
179. Yu N, Leese GP, Smith D, Donnan PT. The natural history of treated and untreated primary hyperparathyroidism: the Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study. *QJM.* 2011;104(6):513-521. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcq261>
180. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al. The Natural History of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery after 15 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3462-3470. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1215>
181. Cassibba S, Pellegrino M, Gianotti L, et al. Silent Renal Stones in Primary Hyperparathyroidism: Prevalence and Clinical Features. *Endocr Pract.* 2014;20(11):1137-1142. doi: <https://doi.org/10.4158/EP14074.OR>
182. Majid H, Khan AH, Riaz M, et al. Identifying Parathyroid Hormone Disorders and their Phenotypes through a Bone Health Screening Panel: It's not Simple Vitamin D Deficiency! *Endocr Pract.* 2016;22(7):814-821. doi: <https://doi.org/10.4158/EP161206.OR>
183. Ross AC. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Public Health Nutr.* 2011;14(5):938-939. doi: <https://doi.org/10.1017/S1368980011000565>
184. Locker RN, EdD FG, Silverberg, et al. Optimal Dietary Calcium Intake in Primary Hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1997;102(6):543-550. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)00053-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(97)00053-3)
185. Jorde R, Szumilas K, Haug E, Sundsfjord J. The effects of calcium supplementation to patients with primary hyperparathyroidism and a low calcium intake. *Eur J Nutr.* 2002;41(6):258-263. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-002-0383-1>

186. Riss P, Kammer M, Selberherr A, et al. The influence of thiazide intake on calcium and parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(2):196-201. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13046>
187. Tsvetov G, Hirsch D, Shimon I, et al. Thiazide Treatment in Primary Hyperparathyroidism—A New Indication for an Old Medication? *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(4):1270-1276. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2481>
188. Szmidi J. Reoperations for Persistent or Recurrent Primary Hyperparathyroidism: Results of a Retrospective Cohort Study at a Tertiary Referral Center. *Med Sci Monit*. 2014;20:1604-1612. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.890983>
189. Udelsman R. Approach to the Patient with Persistent or Recurrent Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):2950-2958. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1010>
190. Akerstrom G. *Current controversy in parathyroid operation and reoperation*. Parathyroid pathology, 1994: P. 23-41.
191. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016;151(10):959-968. doi: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2310>
192. McDow AD, Sippel RS. Should Symptoms Be Considered an Indication for Parathyroidectomy in Primary Hyperparathyroidism? *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2018;11:117955141878513. doi: <https://doi.org/10.1177/1179551418785135>
193. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical Management of Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3607-3618. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1417>
194. Sankaran S, Gamble G, Bolland M, et al. Skeletal Effects of Interventions in Mild Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1653-1662. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2384>
195. Khan A, Bilezikian J, Bone H, et al. Cinacalcet normalizes serum calcium in a double-blind randomized, placebo-controlled study in patients with primary hyperparathyroidism with contraindications to surgery. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(5):527-535. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0877>
196. Leere JS, Karmisholt J, Robaczynk M, et al. Denosumab and cinacalcet for primary hyperparathyroidism (DENOCINA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(5):407-417. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30063-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30063-2)
197. Cesario R, Di Stasio E, Vescini F, et al. Effects of alendronate and vitamin D in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int*. 2015;26(4):1295-1302. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-014-3000-2>
198. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(9):1032-1045. doi: <https://doi.org/10.4065/83.9.1032>
199. Segula D, Nikolova T, Marks E, et al. Long Term Outcome of Bisphosphonate Therapy in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Int J Clin Med*. 2014;5(14):829-835. doi: <https://doi.org/10.4236/ijcm.2014.51411>
200. Yeh MW, Zhou H, Adams AL, et al. The Relationship of Parathyroidectomy and Bisphosphonates With Fracture Risk in Primary Hyperparathyroidism. *Ann Intern Med*. 2016;164(11):715-723. doi: <https://doi.org/10.7326/M15-1232>
201. Vera L, Accornero M, Dolcino M, et al. Pierwotna nadczynność przytarczyc o niewielkim nasileniu — porównanie leczenia farmakologicznego i obserwacji klinicznej w ramach trwającego pięć lat badania klinicznego. *Endokrynol Pol*. 2015;65(6):456-463. doi: <https://doi.org/10.5603/EP.2014.0063>
202. Mandema JW, Zheng J, Libanati C, Perez Ruixo JJ. Time Course of Bone Mineral Density Changes With Denosumab Compared With Other Drugs in Postmenopausal Osteoporosis: A Dose-Response-Based Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3746-3755. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3795>
203. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, et al. Cinacalcet Treatment of Primary Hyperparathyroidism: Biochemical and Bone Densitometric Outcomes in a Five-Year Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4860-4867. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1472>
204. Shah VN, Shah CS, Bhadada SK, Rao DS. Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(6):797-803. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12398>
205. Norenstedt S, Pernow Y, Zedenius J, et al. Vitamin D Supplementation After Parathyroidectomy: Effect on Bone Mineral Density—A Randomized Double-Blind Study. *J Bone Miner Res*. 2014;29(4):960-967. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2102>
206. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2062-2072. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI29449>
207. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(1):18-28. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.1.18>
208. Westerdahl J. Risk Factors for Postoperative Hypocalcemia After Surgery for Primary Hyperparathyroidism. *Arch Surg*. 2000;135(2):142-147. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.135.2.142>
209. Carty SE, Roberts MM, Virji MA, et al. Elevated serum parathormone level after "concise parathyroidectomy" for primary sporadic hyperparathyroidism. *Surgery*. 2002;132(6):1086-1093. doi: <https://doi.org/10.1067/msy.2002.128479>
210. Carneiro DM, Irvin GL. Late parathyroid function after successful parathyroidectomy guided by intraoperative hormone assay (QPTH) compared with the standard bilateral neck exploration. *Surgery*. 2000;128(6):925-929. doi: <https://doi.org/10.1067/msy.2000.109964>
211. Beyer TD, Solorzano CC, Prinz RA, et al. Oral vitamin D supplementation reduces the incidence of eucalcemic PTH elevation after surgery for primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2007;141(6):777-783. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.01.025>
212. Kantorovich V, Gacad MA, Seeger LL, Adams JS. Bone Mineral Density Increases with Vitamin D Repletion in Patients with Coexistent Vitamin D Insufficiency and Primary Hyperparathyroidism 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(10):3541-3543. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.10.6909>
213. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic Crisis: A Clinical Review. *Am J Med*. 2015;128(3):239-245. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.09.030>
214. Schweitzer VG. Management of Severe Hypercalcemia Caused by Primary Hyperparathyroidism. *Arch Surg*. 1978;113(4):373-381. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.1978.01370160031004>
215. Cannon J, Lew JI, Solórzano CC. Parathyroidectomy for hypercalcemic crisis: 40 years' experience and long-term outcomes. *Surgery*. 2010;148(4):807-813. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.07.041>
216. Phitayakorn R, McHenry CR. Hyperparathyroid Crisis: Use of Bisphosphonates as a Bridge to Parathyroidectomy. *J Am Coll Surg*. 2008;206(6):1106-1115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.11.010>
217. Starker LF, Björklund P, Theoharis C, et al. Clinical and Histopathological Characteristics of Hyperparathyroidism-induced Hypercalcemic Crisis. *World J Surg*. 2011;35(2):331-335. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0840-6>
218. Beck W, Lew JI, Solórzano CC. Hypercalcemic Crisis in the Era of Targeted Parathyroidectomy. *J Surg Res*. 2011;171(2):404-408. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.04.010>
219. Wood AJJ, Bilezikian JP. Management of Acute Hypercalcemia. *N Engl J Med*. 1992;326(18):1196-1203. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199204303261806>
220. Gurrado A, et al. Hypercalcaemic crisis due to primary hyperparathyroidism—a systematic literature review and case report. *Endokrynologia Polska*. 2012;63(6):494-502.
221. Carroll R, Matfin G. Review: Endocrine and metabolic emergencies: hypercalcaemia. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2010;1(5):225-234. doi: <https://doi.org/10.1177/2042018810390260>
222. Eremkina A, Krupinova J, Dobrova E, et al. Denosumab for management of severe hypercalcemia in primary hyperparathyroidism. *Endocr Connect*. 2020;9(10):1019-1027. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-20-0380>
223. Pekkolay Z, Kiling F, Soyulu H, et al. Preoperative Parenteral İbandronate for Treating Severe Hypercalcemia Associated with Primary Hyperparathyroidism: An Effective and Cheap Drug. *Turkish J Endocrinol Metab*. 2018;22(2):39-41. doi: <https://doi.org/10.25179/tjem.20182202-P087>

224. Abdelhadi M, Nordenström J. Bone Mineral Recovery after Parathyroidectomy in Patients with Primary and Renal Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(11):3845-3851. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.11.5249>
225. Nakaoka D, Sugimoto T, Kobayashi T, et al. Evaluation of Changes in Bone Density and Biochemical Parameters after Parathyroidectomy in Primary Hyperparathyroidism. *Endocr J.* 2000;47(3):231-237. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.47.231>
226. Nordenström E, Westerdaal J, Bergenfelz A. Recovery of Bone Mineral Density in 126 Patients after Surgery for Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2004;28(5):502-507. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-004-7274-y>
227. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. CONSENSUS: Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5658-5671. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.12.8070>
228. Lassen T, Friis-Hansen L, Rasmussen ÅK, et al. Primary Hyperparathyroidism in Young People. When Should We Perform Genetic Testing for Multiple Endocrine Neoplasia 1 (MEN-1)? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3983-3987. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4491>
229. Giusti F, Cianferotti L, Boaretto F, et al. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: institution, management, and data analysis of a nationwide multicenter patient database. *Endocrine.* 2017;58(2):349-359. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1234-4>
230. Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(4):533-539. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04227.x>
231. Manoharan J, Raue F, Lopez CL, et al. Is Routine Screening of Young Asymptomatic MEN1 Patients Necessary? *World J Surg.* 2017;41(8):2026-2032. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-017-3992-9>
232. Goudet P, Murat A, Binquet C, et al. Risk Factors and Causes of Death in MEN1 Disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) Cohort Study Among 758 Patients. *World J Surg.* 2010;34(2):249-255. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-009-0290-1>
233. Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N, et al. Pituitary Tumors and Hyperplasia in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Syndrome (MEN1): A Case-Control Study in a Series of 77 Patients Versus 2509 Non-MEN1 Patients. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(4):534-543. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31815ade45>
234. Gibril F, Venzon DJ, Ojeaburu JV, et al. Prospective Study of the Natural History of Gastrinoma in Patients with MEN1: Definition of an Aggressive and a Nonaggressive Form. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5282-5293. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.11.8011>
235. Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, et al. Sporadic and MEN1-Related Primary Hyperparathyroidism: Differences in Clinical Expression and Severity. *J Bone Miner Res.* 2009;24(8):1404-1410. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.090304>
236. Hosking SW, Jones H, Du Boulay CEH, McGinn FP. Surgery for parathyroid adenoma and hyperplasia: Relationship of histology to outcome. *Head Neck.* 1993;15(1):24-28. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.2880150106>
237. Machens A, Schaaf L, Karges W, et al. Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers. *Clinical endocrinology.* 2007;67(4):613-622. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02934.x>
238. Schaaf L, Pickel J, Zinner K, et al. Developing Effective Screening Strategies in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN 1) on the Basis of Clinical and Sequencing Data of German Patients with MEN 1. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007;115(08):509-517. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-970160>
239. Carling T, Udelsman R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders*. *J Intern Med.* 2005;257(1):27-37. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01428.x>
240. Ростомьян Л.Г. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа: распространенность среди пациентов с первичным гиперпаратиреозом, клинические и молекулярно-генетические характеристики. Дис.... канд. мед. наук. — М.; 2011. [Rostomyan LG. *Sindrom mnozhestvennykh endokrinnnykh neoplazii 1 tipa: rasprostranennost' sredi patsientov s pervichnym giperparatireozom, klinicheskie i molekulyarno-geneticheskie kharakteristiki.* [dissertation] Moscow; 2011. (In Russ.)].
241. Goudet P, Dalac A, Le Bras M, et al. MEN1 Disease Occurring Before 21 Years Old: A 160-Patient Cohort Study From the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1568-1577. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3659>
242. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., и др. Молекулярно-генетические особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста // Проблемы Эндокринологии. — 2016. — Т. 62. — №2. — С. 4-11. [Mamedova EO, Mokrysheva NG, Pigarova EA, et al. Molecular and genetic features of primary hyperparathyroidism in young patients. *Problems of Endocrinology.* 2016;62(2):4-11. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20166224-11>
243. Elaraj DM, Skarulis MC, Libutti SK, et al. Results of initial operation for hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery.* 2003;134(6):858-864. doi: [https://doi.org/10.1016/S0039-6060\(03\)00406-9](https://doi.org/10.1016/S0039-6060(03)00406-9)
244. Lairmore TC, Govednik CM, Quinn CE, et al. A randomized, prospective trial of operative treatments for hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery.* 2014;156(6):1326-1335. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.08.006>
245. Pieterman CRC, van Hulsteijn LT, den Heijer M, et al. Primary Hyperparathyroidism in MEN1 Patients. *Ann Surg.* 2012;255(6):1171-1178. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31824c5145>
246. Lambert LA. Surgical Treatment of Hyperparathyroidism in Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Arch Surg.* 2005;140(4):374. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.140.4.374>
247. Balsalobre Salmeron MD, Rodriguez Gonzalez JM, Sancho Fornos J, et al. Causes and Treatment of Recurrent Hyperparathyroidism After Subtotal Parathyroidectomy in the Presence of Multiple Endocrine Neoplasia 1. *World J Surg.* 2010;34(6):1325-1331. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0605-2>
248. Lairmore TC, Piersall LD, DeBenedetti MK, et al. Clinical Genetic Testing and Early Surgical Intervention in Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN 1). *Ann Surg.* 2004;239(5):637-647. doi: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000124383.98416.8d>
249. Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines database. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(2):269-279. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0679>
250. Yip L. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *Arch Surg.* 2003;138(4):409-416. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.138.4.409>
251. Voss RK, Feng L, Lee JE, et al. Medullary Thyroid Carcinoma in MEN2A: ATA Moderate- or High-Risk RET Mutations Do Not Predict Disease Aggressiveness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(8):2807-2813. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00317>
252. Lairmore TC, Ball DW, Baylin SB, Wells SA. Management of Pheochromocytomas in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 Syndromes. *Ann Surg.* 1993;217(6):595-603. doi: <https://doi.org/10.1097/0000658-199306000-00001>
253. Larsen LV, Mirebeau-Prunier D, Imai T, et al. Primary hyperparathyroidism as first manifestation in multiple endocrine neoplasia type 2A: an international multicenter study. *Endocr Connect.* 2020;9(6):489-497. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-20-0163>
254. Scholten A, Schreinemakers MJM, Pieterman CRC, et al. Evolution of Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism in Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A. *Endocr Pract.* 2011;17(1):7-15. doi: <https://doi.org/10.4158/EP10050.OR>
255. Keiser HR. Sipple's Syndrome: Medullary Thyroid Carcinoma, Pheochromocytoma, and Parathyroid Disease. *Ann Intern Med.* 1973;78(4):561. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-78-4-561>
256. Kraimps JL, Duh QY, Demeure M, Clark OH. Hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia syndrome. *Surgery.* 1992;112(6):1080-1088. doi: <https://doi.org/10.5555/uri:pii:003960609290311M>
257. Herfarth KKF, Bartsch D, Doherty GM, et al. Surgical management of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Surgery.* 1996;120(6):966-974. doi: [https://doi.org/10.1016/S0039-6060\(96\)80042-0](https://doi.org/10.1016/S0039-6060(96)80042-0)
258. Kraimps J-L, Denizot A, Carnaille B, et al. Primary Hyperparathyroidism in Multiple Endocrine Neoplasia Type IIa: Retrospective French Multicentric Study. *World J Surg.* 1996;20(7):808-813. doi: <https://doi.org/10.1007/s002689900123>

259. Iacobone M, Carnaille B, Palazzo FF, Vriens M. Hereditary hyperparathyroidism—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbeck's Arch Surg.* 2015;400(8):867-886. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1342-7>
260. Iacobone M, Masi G, Barzon L, et al. Hyperparathyroidism–jaw tumor syndrome: a report of three large kindred. *Langenbeck's Arch Surg.* 2009;394(5):817-825. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-009-0511-y>
261. Jackson CE, et al. Hereditary hyperparathyroidism and multiple ossifying jaw fibromas: a clinically and genetically distinct syndrome. *Surgery.* 1990;108(6):1006-1012; discussion 1012-1013.
262. van der Tuin K, Tops CMJ, Adank MA, et al. CDC73-Related Disorders: Clinical Manifestations and Case Detection in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(12):4534-4540. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01249>
263. Pichardo-Lowden AR, Manni A, Saunders BD, Baker MJ. Familial Hyperparathyroidism Due to A Germline Mutation of the Cdc73 Gene: Implications for Management and Age-Appropriate Testing of Relatives At Risk. *Endocr Pract.* 2011;17(4):602-609. doi: <https://doi.org/10.4158/EP10337.RA>
264. Harman CR. Sporadic Primary Hyperparathyroidism in Young Patients. *Arch Surg.* 1999;134(6):651-656. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.134.6.651>
265. Lee M, Pellegata NS. Multiple Endocrine Neoplasia Type 4. *Hormone and Metabolic Research.* 2013;41:63-78. doi: <https://doi.org/10.1159/000345670>
266. Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, et al. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer.* 2007;109(9):1736-1741. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.22599>
267. Talat N, Schulte K-M. Clinical Presentation, Staging and Long-Term Evolution of Parathyroid Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(8):2156-2174. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1003-6>
268. Ryh nen EM, Leijon H, Metso S, et al. A nationwide study on parathyroid carcinoma. *Acta Oncol (Madr).* 2017;56(7):991-1003. doi: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1306103>
269. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Мирная С.С. Клинические и лабораторно-инструментальные возможности предоперационной диагностики рака околощитовидных желез // *Эндокринная хирургия.* — 2017. — Т. 11. — №3. — С. 136-145. [Mokrysheva NG, Krupinova YA, Mirnaya SS. Clinical, laboratory and instrumental methods of pre-surgical diagnosis of the parathyroid glands cancer. *Endocr Surg.* 2017;11(3):136-145. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg20173136-145>
270. Nam M, Jeong HS, Shin JH. Differentiation of parathyroid carcinoma and adenoma by preoperative ultrasonography. *Acta radiol.* 2017;58(6):670-675. doi: <https://doi.org/10.1177/0284185116666418>
271. Erovic BM, Goldstein DP, Kim D, et al. Parathyroid cancer: Outcome analysis of 16 patients treated at the princess margaret hospital. *Head Neck.* 2013;35(1):35-39. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.22908>
272. Shane E. Parathyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):485-493. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7207>
273. Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, et al. Parathyroid carcinoma: A 22-year experience. *Head Neck.* 2004;26(8):716-726. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.20049>
274. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995. *Cancer.* 1999;86(3):538-544. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990801\)86:3<538::AID-CNCR25>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990801)86:3<538::AID-CNCR25>3.0.CO;2-K)
275. Montenegro FL de M, Tavares MR, Durazzo MD, et al. Clinical suspicion and parathyroid carcinoma management. *Sao Paulo Med J.* 2006;124(1):42-44. doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-31802006000100009>
276. Villar-del-Moral J, Jiménez-García A, Salvador-Egea P, et al. Prognostic factors and staging systems in parathyroid cancer: A multicenter cohort study. *Surgery.* 2014;156(5):1132-1144. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.05.014>
277. Schulte KM, Talat N, Galata G, et al. Oncologic Resection Achieving R0 Margins Improves Disease-Free Survival in Parathyroid Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(6):1891-1897. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3530-z>
278. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., и др. Мутации в гене CDC73 у молодых пациенток с первичным гиперпаратиреозом (описание двух клинических случаев) // *Терапевтический архив.* — 2016. — Т. 88. — №10. — С. 57-62. [Mamedova EO, Mokrysheva NG, Pigarova EA, et al. CDC73 mutations in young patients with primary hyperparathyroidism: A description of two clinical cases. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2016;88(10):57-62. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201688657-62>
279. Newey PJ, Bowl MR, Cranston T, Thakker RV. Cell division cycle protein 73 homolog (CDC73) mutations in the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT) and parathyroid tumors. *Hum Mutat.* 2010;31(3):295-307. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.21188>
280. Pandya C, Uzilov A V., Bellizzi J, et al. Genomic profiling reveals mutational landscape in parathyroid carcinomas. *JCI Insight.* 2017;2(6). doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.92061>
281. Demir H, Halac M, Gorur GD, et al. FDG PET/CT findings in primary hyperparathyroidism mimicking multiple bone metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(3):686-686. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-007-0653-5>
282. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Долгушин М.Б., и др. Позитронная эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией с 18F-фторхолином в топической диагностике опухолей околощитовидных желез и вторичных изменений костной ткани при гиперпаратиреозной остеодистрофии: два клинических наблюдения // *Проблемы Эндокринологии.* — 2018. — Т. 64. — №5. — С. 299-305. [Mokrysheva NG, Krupinova YA, Dolgushin MB, et al. Positron emission tomography in combination with computed tomography with 18F-fluorocholine in the topical diagnosis of parathyroid tumors and secondary changes in bone tissue associated with hyperparathyroid osteodystrophy: two case studies. *Problems of Endocrinology.* 2018;64(5):299-305. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl9548>
283. Gahier Penhoat M, Drui D, Ansquer C, et al. Contribution of 18-FDG PET/CT to brown tumor detection in a patient with primary hyperparathyroidism. *Jt Bone Spine.* 2017;84(2):209-212. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.06.007>
284. Calandra D, et al. Parathyroid carcinoma: biochemical and pathologic response to DTIC. *Surgery.* 1984;96(6):1132-1137.
285. Bukowski RM. Successful combination chemotherapy for metastatic parathyroid carcinoma. *Arch Intern Med.* 1984;144(2):399-400. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.144.2.399>
286. Munson ND, Foote RL, Northcutt RC, et al. Parathyroid carcinoma: Is there a role for adjuvant radiation therapy? *Cancer.* 2003;98(11):2378-2384. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.11819>
287. Wynne AG, Heerden J Van, Carney JA, Fitzpatrick LA. Parathyroid Carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 1992;71(4):197-205. doi: <https://doi.org/10.1097/00005792-199207000-00002>
288. Tong CV, Hussein Z, Noor NM, et al. Use of denosumab in parathyroid carcinoma with refractory hypercalcemia. *QJM.* 2015;108(1):49-50. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcu166>
289. Sanden A.K., Vestergaard P. Kontrol af serumcalcium med cinacalcet ved parathyroideacancer. *Ugeskrift for Laeger.* 2009;171(41):3004-3006.
290.  alapkulu M, Gul OO, Cander S, et al. Control of Refractory Hypercalcemia with Denosumab in a Case of Metastatic Parathyroid Carcinoma. *J Coll Physicians Jrcp Pakistan.* 2020;30(7):757-759. doi: <https://doi.org/10.29271/jcsp.2020.07.757>
291. Fountas A, Tigas S, Tsatsoulis A. Denosumab is a long-term option for the management of parathyroid carcinoma-related refractory hypercalcemia. *QJM.* 2017;110(1):53-54. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcw206>
292. Takeuchi Y, Takahashi S, Miura D, et al. Cinacalcet hydrochloride relieves hypercalcemia in Japanese patients with parathyroid cancer and intractable primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab.* 2017;35(6):616-622. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-016-0797-0>
293. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, et al. Cinacalcet Hydrochloride Reduces the Serum Calcium Concentration in Inoperable Parathyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(10):3803-3808. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0585>
294. Rozhinskaya L, Pigarova E, Sabanova E, et al. Diagnosis and treatment challenges of parathyroid carcinoma in a 27-year-old woman with multiple lung metastases. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports.* 2017;2017. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-16-0113>
295. Alharbi N, Asa SL, Szybowska M, et al. Intrathyroidal Parathyroid Carcinoma: An Atypical Thyroid Lesion. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:641. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00641>
296. Мокрышева Н.Г., Липатенкова А.К., Таллер Н.А. Первичный гиперпаратиреоз и беременность // *Акушерство и гинекология.* — 2016. — №10 — С. 18-25. [Mokrysheva MNG, Lipatenkova LAK, Taller TNA. Primary hyperparathyroidism and pregnancy. *Obstetrics and Gynecology.* 2016;10:18-25. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2016.10.18-25>

297. Norman J, Politz D, Politz L. Hyperparathyroidism during pregnancy and the effect of rising calcium on pregnancy loss: a call for earlier intervention. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(1):104-109. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03495.x>
298. Schnatz PF, Curry SL. Primary Hyperparathyroidism in Pregnancy: Evidence-Based Management. *Obstet Gynecol Surv*. 2002;57(6):365-376. doi: <https://doi.org/10.1097/00006254-200206000-00022>
299. Hirsch D, Kopel V, Nadler V, et al. Pregnancy Outcomes in Women With Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):2115-2122. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1110>
300. Cassir G, Sermer C, Malinowski AK. Impact of Perinatal Primary Hyperparathyroidism on Maternal and Fetal and Neonatal Outcomes: Retrospective Case Series. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2020;42(6):750-756. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.12.017>
301. McMullen TPW, Learoyd DL, Williams DC, et al. Hyperparathyroidism in Pregnancy: Options for Localization and Surgical Therapy. *World J Surg*. 2010;34(8):1811-1816. doi: <https://doi.org/10.1007/s00477-010-0569-2>
302. Vitetta GM, Neri P, Chiecchio A, et al. Role of ultrasonography in the management of patients with primary hyperparathyroidism: retrospective comparison with technetium-99m sestamibi scintigraphy. *J Ultrasound*. 2014;17(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.1007/s40477-014-0067-8>
303. Kelly TR. Primary hyperparathyroidism during pregnancy. *Surgery*. 1991;110(6):1028-1034.
304. Kristoffersson A, et al. Primary hyperparathyroidism in pregnancy. *Surgery*. 1985;97(3):326-330.
305. Walker A, Fraile JJ, Hubbard JG. "Parathyroidectomy in pregnancy"—a single centre experience with review of evidence and proposal for treatment algorithm. *Gland Surg*. 2014;3(3):148. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2014.02.04>
306. Hu Y, Cui M, Sun Z, et al. Clinical Presentation, Management, and Outcomes of Primary Hyperparathyroidism during Pregnancy. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/3947423>
307. McCarthy A, Howarth S, Khoo S, et al. Management of primary hyperparathyroidism in pregnancy: a case series. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*. 2019;2019. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-19-0039>
308. Trebb C, Wallace S, Ishak F, Splinter KL. Concurrent Parathyroidectomy and Caesarean Section in the Third Trimester. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2014;36(6):502-505. doi: [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30564-8](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30564-8)
309. Krysiak R, Wilk M, Okopien B. Recurrent pancreatitis induced by hyperparathyroidism in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(3):531-534. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1668-x>
310. Levy S, Fayezi I, Taguchi N, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. *Bone*. 2009;44(3):428-430. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.11.001>
311. Vera L, Oddo S, Di Iorgi N, et al. Primary hyperparathyroidism in pregnancy treated with cinacalcet: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2016;10(1):361. doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-016-1093-2>
312. Horjus C, Groot I, Telting D, et al. Cinacalcet for Hyperparathyroidism in Pregnancy and Puerperium. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009;22(8):741-750. doi: <https://doi.org/10.1515/JPEM.2009.22.8.741>
313. Nadarasa K, Bailey M, Chahal H, et al. The use of cinacalcet in pregnancy to treat a complex case of parathyroid carcinoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*. 2014;2014. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-14-0056>

Рукопись получена: 18.08.2021. Одобрена к публикации: 19.08.2021. Опубликовано online: 29.08.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

***Еремкина Анна Константиновна**, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, д.11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com

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

Крупина Юлия Александровна [Julia A. Krupinova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7963-5022>; eLibrary SPIN: 6279-8247; e-mail: j.krupinova@gmail.com

Мирная Светлана Сергеевна, к.м.н. [Svetlana S. Mirnaya, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1341-0397>; eLibrary SPIN: 1968-7706; e-mail: svetlanamirnaya@yahoo.com

Воронкова Ия Александровна, к.м.н. [Iya A. Voronkova]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6687-3240>; eLibrary SPIN: 9685-1371; e-mail: iya-v@yandex.ru

Ким Илья Викторович, к.м.н. [Ilya V. Kim]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7552-259X>; eLibrary SPIN: 7409-6123; e-mail: ilyakim@yandex.ru

Бельцевич Дмитрий Германович д.м.н., профессор [Dmitry G. Beltsevich, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; eLibrary SPIN: 4475-6327; e-mail: beltsevich@rambler.ru

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

Пигарова Екатерина Александровна д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Liudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

Дегтярев Михаил Владимирович [Michael V. Degtyarev, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5652-2607>; eLibrary SPIN: 7725-7831; e-mail: germed@mail.ru

Егшатын Лилит Ваниковна, к.м.н. [Lilit V. Egshatyan, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8817-1901>; eLibrary SPIN: 4552-5340; e-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru

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

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

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN: 1035-4773; e-mail: antsiferov@rambler.ru

Маркина Наталья Викторовна к.м.н. [Natalia V. Markina, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2784-1726>; eLibrary SPIN: 4362-2988; e-mail: skovran4@gmail.com

Крюкова Ирина Викторовна к.м.н. [Irina V. Kryukova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7876-5105>;

eLibrary SPIN: 7669-3010; e-mail: kiv200877@yandex.ru

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н. [Tatiana L. Karonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>;

eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru

Лукьянов Станислав Викторович, к.м.н., [Stanislav V. Lukyanov, MD], ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3317-0108>;

eLibrary SPIN: 4181-8431; e-mail: svluk@rambler.ru ;

Слепцов Илья Валерьевич, д.м.н., профессор [Ilya V. Sleptcov, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1903-5081>; eLibrary SPIN: 2481-4331; e-mail: newsurgery@yandex.ru

Чагай Наталья Борисовна д.м.н., профессор [Natalia B. Chagai, MD, PhD],

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8022-9291>; eLibrary SPIN: 2323-7791; e-mail: chagaynb@gmail.com

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., Крупинова Ю.А., Воронкова И.А., Ким И.В., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Дегтярев М.В., Егшатын Л.В., Румянцев П.О., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Маркина Н.В., Крюкова И.В., Каронова Т.Л., Лукьянов С.В., Слепцов И.В., Чагай Н.Б., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. . Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия// Проблемы эндокринологии. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 94-124. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12801>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mokrysheva NG, AK, Krupinova YA, Mirnaya SS, Voronkova IA, Kim IV, Beltsevich DG, Kuznetsov NS, Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Degtyarev MV, Egshatyan LG, Rumiantsev PO, Andreeva EN, Antsiferov MB, Markina NV, Kryukova IV, Karonova TL, Lukyanov SV, Sleptcov IV, Chagai NB, Melnichenko GA, Dedov II. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):94-124. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12801>